

ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
им. акад. И. П. ПАВЛОВА

# УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ

Санкт-Петербургского государственного  
медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Главный редактор  
С. Ф. БАГНЕНКО

Том XXI · № 1 · 2014

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
2014

## РЕДКОЛЛЕГИЯ

Главный редактор –  
С. Ф. Багненко – акад. РАН

Зам. главного редактора –  
Э. Э. Звартау – д. м. н., проф.

Зам. главного редактора –  
Ю. С. Полушин – чл.-корр. РАН

Ответственный секретарь –  
Л. А. Алексина – д. м. н., проф.

Б. В. Афанасьев – д. м. н., проф.  
Е. Р. Баранцевич – д. м. н., проф.  
Н. И. Вишняков – д. м. н., проф.  
А. Я. Гриненко – акад. РАН  
В. В. Гриценко – д. м. н., проф.  
М. В. Дубина – чл.-корр. РАН  
Г. И. Заславский – д. м. н., проф.  
М. М. Илькович – д. м. н., проф.  
Е. Р. Исаева – д. п. н., проф.  
С. А. Карпищенко – д. м. н., проф.  
А. И. Крылова – к. м. н., доцент  
Н. Г. Незнанов – д. м. н., проф.  
Н. Н. Петрищев – д. м. н., проф.  
О. Н. Резник – д. м. н., проф.  
М. Г. Рыбакова – д. м. н., проф.  
Д. Ю. Семёнов – д. м. н., проф.  
А. В. Смирнов – д. м. н., проф.  
В. В. Тец – д. м. н., проф.  
В. В. Томсон – д. м. н., проф.  
А. А. Тотолян – чл.-корр. РАН  
Е. В. Шляхто – акад. РАН  
А. И. Ярёмченко – д. м. н., проф.

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Э. К. Айламазян – акад. РАН (Санкт-Петербург)  
С. Х. Аль-Шукри – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)  
Ю. С. Астахов – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)  
В. Л. Быков – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)  
А. А. Воробьев – акад. РАН (Москва)  
Г. И. Воробьев – акад. РАН (Москва)  
А. М. Дыгай – д. м. н., проф. (Томск)  
Н. В. Корнилов – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)  
М. Т. Луценко – д. м. н., проф. (Благовещенск)  
Л. В. Поташов – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)  
М. Р. Сапин – акад. РАН (Москва)  
В. М. Седов – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)  
С. Б. Середенин – акад. РАН (Москва)  
А. А. Скоромец – акад. РАН (Санкт-Петербург)  
М. М. Соловьев – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)  
А. С. Тиганов – акад. РАН (Москва)  
Г. Б. Федосеев – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)  
И. С. Фрейдлин – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)  
Н. А. Яицкий – акад. РАН (Санкт-Петербург)  
Г. Г. Лежава – д. м. н., проф. (Тбилиси)  
Jan M. van Ree (Нидерланды)  
F. De Rosa (Италия)  
George E. Woody (США)  
James A. Hoxie (США)  
Ian Frank (США)  
A. Zander (Германия)

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

## EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief –

S. F. Bagnenko, MD, PhD, DMSc,  
academician of RAS, professor

Deputy Editor –

E. E. Zvartau, MD, PhD, DMSc, professor

Deputy Editor –

Yu. S. Polushin, MD, PhD, DMSc, professor,  
corresponding member of RAS

Executive Secretary –

L. A. Aleksina, MD, PhD, DMSc, professor

B. V. Afanasiev – MD, PhD, DMSc, professor

E. R. Barantsevich – MD, PhD, DMSc, professor

N. I. Vishniakov – MD, PhD, DMSc, professor

A. Ya. Grinenko – MD, PhD, DMSc, professor

V. V. Gritsenko – MD, PhD, DMSc, professor

M. V. Dubina – MD, PhD, DMSc, professor,  
corresponding member of RAS

G. I. Zaslavsky – MD, PhD, DMSc, professor

M. M. Ilkovich – MD, PhD, DMSc, professor

E. R. Isaeva – MD, PhD, DMSc, professor

S. A. Karpischenko – MD, PhD, DMSc, professor

A. I. Krylova – MD, PhD, DMSc

N. G. Neznanov – MD, PhD, DMSc, professor

N. N. Petrishchev – MD, PhD, DMSc, professor

O. N. Reznik – MD, PhD, DMSc, professor

M. G. Rybakova – MD, PhD, DMSc, professor

D. Yu. Semjonov – MD, PhD, DMSc, professor

A. V. Smirnov – MD, PhD, DMSc, professor

V. V. Tets – MD, PhD, DMSc, professor

V. V. Tomson – MD, PhD, DMSc, professor

A. A. Totolian – MD, PhD, DMSc, professor,  
corresponding member of RAS

E. V. Shliakhto – MD, PhD, DMSc, professor,  
academician RAS

A. I. Yarjomenko – MD, PhD, DMSc, professor

## EDITORIAL COUNCIL OF THE JOURNAL «RECORDS»

E. K. Ailamazyan – academician RAS  
(St. Petersburg)

S. Kh. Al-Shukri – professor (St. Petersburg)

Yu. S. Astakhov – professor (St. Petersburg)

V. L. Bykov – professor (St. Petersburg)

A. A. Vorobjov – academician RAS (Moscow)

G. I. Vorobjov – academician RAS (Moscow)

A. M. Dygai – professor (Tomsk)

N. V. Kornilov – corresponding member of RAS  
(St. Petersburg)

M. T. Lytsenko – professor (Blagoveshchensk)

L. V. Potashov – corresponding member of RAS  
(St. Petersburg)

M. R. Sapin – academician RAS (Moscow)

V. M. Sedov – professor (St. Petersburg)

S. B. Seredenin – academician RAS (Moscow)

A. A. Scoromets – academician RAS  
(St. Petersburg)

M. M. Solovjov – professor (St. Petersburg)

A. S. Tiganov – academician RAS (Moscow)

G. B. Fedosejev – corresponding member of RAS  
(St. Petersburg)

I. S. Freidlin – corresponding member of RAS  
(St. Petersburg)

N. A. Yaitsky – academician RAS (St. Petersburg)

G. G. Lezhava – professor (Tbilisi)

Jan M. van Ree (Netherlands)

F. De Rosa (Italy)

George E. Woody (USA)

James A. Hoxie (USA)

Ian Frank (USA)

A. Zander (Germany)

In accordance with the resolution of the Supreme Attestation Commission (SAC) of the Ministry of Education and Science the journal «Record of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches for scientific degree of a Candidat of Science and of a Doctor of Science.

# СОДЕРЖАНИЕ

## Обзоры и лекции

Д. И. Родин, А. Л. Шварцман, С. В. Саранцева

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ОТ АМИЛОИДА К ПОИСКУ НОВЫХ МИШЕНЕЙ .....	6
--	---

## Организация здравоохранения

Л. В. Кочорова, Б. Л. Цивьян, М. В. Окулов

ОЦЕНКА ОБЪЕМОВ АМБУЛАТОРНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ В СИСТЕМЕ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА .....	11
--	----

Н. П. Ванчакова, Н. А. Лапина, С. В. Соколова, Н. В. Маркова

АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ РАБОТЫ ГОРОДСКОГО ПСИХОСОМАТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА СПбГБУЗ «АЛЕКСАНДРОВСКАЯ БОЛЬНИЦА», ОРИЕНТИРОВАННЫЙ НА ВЫДЕЛЕНИЕ ПРИОРИТЕТНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЛЕЧЕБНОЙ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЫ .....	14
---	----

И. М. Валиахметова, С. Г. Ахмерова, Р. Н. Сагитов

ВЫЯВЛЕНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ, СПОСОБСТВУЮЩИХ РАЗВИТИЮ МИОПИИ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ КОЛЛЕДЖЕЙ .....	17
---	----

Н. Г. Петрова, С. Е. Тептин, С. Г. Погосян

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ РАБОТАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ .....	19
---	----

## Оригинальные работы

Лу Чжуцзин, Н. В. Шулешова, А. А. Скоромец

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ФУА-АЛАЖУАНИНА (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ С ОБЗОРОМ ЛИТЕРАТУРЫ) .....	23
---	----

В. А. Сергеев, Я. В. Чернявский

ШИЗОФРЕНОПОДОБНЫЕ ПСИХОЗЫ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ТЕРАПИИ .....	26
--	----

И. В. Кокшарев

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И МЕТОДИКА ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ КОРОНЧАТЫХ ФРЕЗ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ ....	30
---	----

Р. К. Дибиров, А. И. Яременко, Н. Н. Хромов-Борисов, С. И. Кутукова

ПРЕДИКТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА ПРИ РАКЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА .....	33
--	----

Г. А. Усенко, А. Г. Усенко, С. В. Машков, Д. А. Петухов, Д. В. Васендин

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА И ЕГО СВЯЗЬ С СОДЕРЖАНИЕМ МАГНИЯ, ЛИПИДОВ КРОВИ И УРОВНЕМ ОСЛОЖНЕНИЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ .....	37
---	----

Д. В. Васендин, С. В. Мичурина, И. Ю. Ищенко

МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕЧЕНИ КРЫС ВИСТАР С МОДЕЛЬЮ АЛИМЕНТАРНОГО ОЖИРЕНИЯ .....	41
--	----

И. А. Горбачева, Ю. А. Сычева, П. С. Шабак-Спасский, Л. А. Николаева, Л. Г. Владимирова

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ, НА ФОНЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ СИСТЕМЫ ЖЕЛЧЕОТТОКА .....	45
---	----

А. С. Кветная, Л. И. Железова

СТИМУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ФОСФОТИДИЛХОЛИНА (ЛЕЦИТИНА) НА ПАТОГЕННЫЕ СВОЙСТВА ПНЕВМОКОККА .....	48
---	----

О. Л. Романова	
ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА АКНЕ .....	51
Т. В. Мельникова	
ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ПАТОЛОГИЕЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ .....	54
В. В. Мирошникова, А. А. Пантелеева, С. Н. Пчелина, А. Л. Шварцман	
ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА АПОЛИПОПРОТЕИНА А-I НА ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР ПЛАЗМЫ КРОВИ В ПОПУЛЯЦИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА .....	57
Е. В. Михайлова, А. Д. Лифанов, Л. Ш. Рахматуллина, Л. А. Финогентова, С. В. Деменев, М. Н. Хадыева	
ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА КАТЕХОЛ-О-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ (COMT) НА ТОЧНОСТЬ ДВИЖЕНИЙ КВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ .....	60
Е. А. Бусько, Т. Ю. Семиглазова, В. В. Клименко, А. В. Комяхов, А. В. Мищенко, В. В. Семиглазов	
ИЗМЕНЕНИЕ СОНОЭЛАСТОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕСТКОСТИ КАК КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	62
Р. А. Сопия, А. А. Попов, А. Ю. Коробов, Э. Р. Сопия	
ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА С ПРИМЕНЕНИЕМ МИНИ-ДОСТУПА .....	67
С. В. Васильев, Т. А. Мошкова	
ЛЕЧЕНИЕ ПАХОВЫХ ГРЫЖ СЕТЧАТЫМИ ПРОТЕЗАМИ PROGRIP .....	69
С. Б. Улитовский, О. В. Галибин, В. В. Томсон, А.В. Антипова, А. Д. Вилесов, Д. Н. Суслов, Г. Ю. Юкина, В. Е. Юдин, И. П. Добровольская, П. В. Попрядухин	
ПРИМЕНЕНИЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДИК В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА .....	71
Н. В. Сивас	
ОЦЕНКА УРОВНЯ СФОРМИРОВАННОСТИ КОМПЕТЕНТНОСТИ В ОБЛАСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ .....	75
Г. Р. Козонов	
ДИСКООРДИНАЦИИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА .....	79
Р. И. Глушаков, С. Н. Прошин, А. В. Дробленков, Н. И. Тапильская	
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ У МЫШЕЙ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ИЗМЕНЕННЫМ ТИРЕОИДНЫМ СТАТУСОМ .....	81
В. Н. Очколяс, Г. В. Катаева	
МЕТАБОЛИЗМ ПЕРИТУМОРОЗНОЙ ЗОНЫ И АЛЬТЕРАЦИЯ NMDA- И AMPA-РЕЦЕПТОРОВ ГЛУТАМАТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЛИОМ ПОЛУШАРИЙ БОЛЬШОГО МОЗГА .....	87
В. С. Кучер, Н. Е. Водопьянова	
ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ КАК КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ И КОРРЕКЦИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА .....	92

© Коллектив авторов, 2014 г.  
УДК 616.899-08:612.396.146

**Д. И. Родин, А. Л. Шварцман,  
С. В. Саранцева**

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ОТ АМИЛОИДА К ПОИСКУ НОВЫХ МИШЕНЕЙ**

НИЦ «Курчатовский институт» Петербургского института ядерной физики имени Б. П. Константинова; Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург

Интенсивное развитие современной медицины привело к увеличению средней продолжительности жизни населения в развитых странах, что повлекло за собой рост числа заболеваний пожилого возраста. Согласно мировой статистике, около 13 % людей старше 60 лет нуждаются в постоянном квалифицированном уходе, из них 80 % страдают различными формами деменций. По прогнозам, к 2050 г. число пациентов, страдающих такими заболеваниями, как болезнь Альцгеймера и Паркинсона, может достигнуть в мире 277 млн человек. Затраты на лечение и поддержку таких пациентов уже сейчас превышают 600 млрд долларов [10, 42].

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой наиболее распространенную форму первичных нейродегенеративных заболеваний человека, которая характеризуется потерей памяти, расстройством речи и распадом психической деятельности [46]. К БА относят более 50 % всех случаев старческого слабоумия, и в настоящее время более чем 24 млн человек в мире страдают от этого заболевания. Ежегодно сообщается о 5 млн новых случаев БА [38]. Несмотря на огромный объем накопленных за последнее время данных, этиология заболевания остается неясной. В данный момент не существует эффективных фармакологических препаратов, способных предотвратить или, по крайней мере, замедлить развитие болезни, которая обычно кончается смертельным исходом в течение 5–9 лет после постановки диагноза [15]. В настоящее время единственным подходом к незначительному улучшению когнитивных функций у больных с БА является применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы и NMDA- (N-methyl-D-aspartat) антагониста мемантина [19]. Следует отметить, что некоторое улучшение симптоматики при приеме этих препаратов наблюдается лишь у больных в самой начальной стадии заболевания.

Мутации в гене белка предшественника амилоидного пептида  $\beta$ , получившего название «amyloid precursor protein» (APP), гене пресенилина-1 (PS1) и гене пресенилина-2 (PS2) приводят к развитию

семейных форм БА, которые составляют примерно 5 % всех случаев БА и характеризуются ранним началом заболевания (до 65 лет). Основными нейропатологическими маркерами БА являются экстраклеточные сенильные бляшки, состоящие в основном из амилоидного пептида  $\beta$  (A $\beta$ ), и внутриклеточные нейрофибрилярные клубки, основу которых составляет гиперфосфорилированный белок тау [9, 24, 41]. Согласно наиболее популярной сегодня «амилоидной гипотезе» [26], нарушение синаптических функций в мозге, лежащее в основе потери памяти при БА, является результатом действия растворимых олигомеров A $\beta$  [18]. Несмотря на описание других механизмов, возможно, перекрывающихся с образованием A $\beta$ , включающих воспаление [20], окислительный стресс [43], нарушение метаболизма холестерина (Stefani, Liguri, 2009), нарушение нормальных клеточных функций белков, мутации в которых приводят к развитию БА [47, 48], основные стратегии разработки терапии для БА в последние годы были сконцентрированы на поиске соединений, снижающих уровень A $\beta$  [22]. Следовательно, терапия при БА должна восстанавливать гомеостаз A $\beta$  в мозге, который может быть нарушен в результате изменений в образовании и клиренсе A $\beta$  [25–27]. Исходя из этого были разработаны следующие стратегии терапии при БА: ингибирование продукции A $\beta$ , блокирование агрегации A $\beta$ , усиление клиренса, антиамилоидогенная иммунотерапия.

Наиболее прямым и перспективным подходом в антиамилоидогенной терапии долгое время считался поиск соединений, которые могли бы ингибировать протеолитический процессинг APP, в который вовлечены три мембранные протеазы, получившие название  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -секретазы. Так как в генерации A $\beta$  непосредственно участвуют  $\beta$ - и  $\gamma$ -секретазы, большинство исследовательских групп было сконцентрировано на поиске нетоксических ингибиторов именно этих секретаз [12, 26, 30, 35, 50]. Таренфлурбил (tarenflurbil, MPC-7869; Myriad Pharmaceuticals; FlurizanTM) представляет собой R-оптический изомер флубипрофена (flurbiprofen). Он модулирует действие  $\gamma$ -секретазы, сдвигая расщепление APP в сторону образования более коротких нетоксичных фрагментов [6]. Таренфлурбил не был токсичен для желудочно-кишечного тракта [53] и у мышей снижал образование амилоидных бляшек и предотвращал ухудшение обучения и поведения [33]. Однако несмотря на то, что таренфлурбил снижал уровень A $\beta_{42}$  в плазме и спинно-мозговой жидкости у здоровых людей, его клинический эффект у пациентов с умеренной БА не был обнаружен во время проведения III фазы исследований [55]. Низкая активность препарата и его ограниченная способность проходить через гематоэнцефалический барьер привели к прекращению даль-

нейших исследований. Другой  $\gamma$ -ингибитор семагестат (semagacestat, LY450139, компания *Eli Lilly*) заметно снижал когнитивные навыки у пациентов, в сравнении с пациентами, принимающими плацебо, несмотря на наблюдаемое снижение уровня  $A\beta$  в плазме и спинно-мозговой жидкости [17, 29]. Существуют вполне обоснованные сомнения в том, что реальные терапевтические ингибиторы  $\gamma$ -секретазы вообще могут быть когда-либо созданы. Это объясняется тем, что, помимо APP, идентифицированы и другие субстраты  $\gamma$ -секретазы, ингибирование процессинга которых может приводить как к необратимым эмбриональным дефектам, так и к выраженному токсическому действию. В их число входят Notch1-рецептор, Delta 1-протеин, ERBB4-рецептор и другие клеточные белки. Возможно, именно в силу этого обстоятельства до сих пор нет никаких подтвержденных данных об успешных клинических испытаниях ингибиторов  $\beta$ - и  $\gamma$ -секретаз.

Стимуляция  $\alpha$ -секретазы является еще одним способом уменьшить образование  $A\beta$ . В результате разрезания APP  $\alpha$ -секретазой между 16-м и 17-м аминокислотными остатками последовательности  $A\beta$  образуется фрагмент sAPP $\alpha$ , который, как полагают, обладает нейрозащитными функциями [40]. В экспериментах *in vitro* этазолат (Etazolate, EHT 0202, ExonHit Therapeutics) усиливал образование sAPP $\alpha$  и показал нейрозащитный эффект от  $A\beta_{42}$  [37]. Клинические исследования в фазе I и II, проведенные на здоровых добровольцах и больных БА, показали эффективность препарата в отношении когнитивных функций и поведения больных БА, а также увеличение sAPP $\alpha$  в крови.

Блокирование агрегации  $A\beta$  основано на применении соединений, которые могут ингибировать как полимеризацию  $A\beta$ , так и взаимодействие промежуточных амилоидных структур. В экспериментах *in vitro* описано значительное количество таких соединений, но в экспериментах *in vivo* их антиамилоидогенный эффект был крайне незначителен вследствие быстрого распада в крови или невозможности проникнуть через гематоэнцефалический барьер [25]. Тем не менее поиск этих соединений продолжается. Наиболее изученными агентами этого класса являются трамипросат (tramiprosate, Alzhemed<sup>TM</sup>, *Neurochem Inc.*) и миметики гликозаминогликанов (glycosaminoglycan (GAG) mimetic, *Neurochem Incorporated*). Гликозаминогликаны связываются с растворимым  $A\beta$ , активируя образование фибрилл и амилоидных отложений. Миметики гликозаминогликанов, конкурируя за сайты связывания, блокируют образование фибрилл и уменьшают уровень растворимого  $A\beta$ . Несмотря на хорошую переносимость трамипросата, клинические исследования (фаза II и III), проведенные в разных странах, не выявили изменения ког-

нитивных функций у пациентов, его принимавших [1]. Испытания хелатов цинка, меди и железа, проведенные на трансгенных мышах, показали улучшение когнитивных функций животных, однако подобный эффект не наблюдался у больных БА с ранней стадией заболевания при проведении стадии IIa клинических исследований, несмотря на дозозависимое снижение концентрации  $A\beta$  в спинно-мозговой жидкости по сравнению с группой, принимающей плацебо [34].

Способность стабилизировать агрегацию олигомеров  $A\beta$  и ингибировать его токсичность была показана для сцилло-инозитола (scyllo-inositol) [52]. Клиническое исследование (фаза II) сцилло-инозитола (ELND005, AZD-103) с участием пациентов с мягкой и умеренной деменцией не выявило клинического эффекта и было прекращено в связи с неожиданной смертью и инфекционными заболеваниями [45].

Антиамилоидогенная иммунотерапия для БА привлекла большое внимание после сообщения о снижении содержания амилоидных отложений в мозге APP-трансгенных мышей после их вакцинации агрегированным  $A\beta$  [49]. Аналогичный эффект был отмечен и при пассивной иммунизации животных антителами к  $A\beta$  [21]. Три возможных механизма были предложены для объяснения эффекта  $A\beta$ -антител:

- 1) активация микроглиальных клеток и последующий фагоцитоз амилоида;
- 2) прямая дезагрегация амилоидных бляшек антителами;
- 3) секвестрация антителами циркулирующего растворимого  $A\beta$  [13].

Большинство исследователей склоняются к тому, что основной антиамилоидогенный эффект антителами к  $A\beta$  связан с активацией микроглиальных клеток [21]. К сожалению, клинические испытания (фаза II) с антителами к  $A\beta$  AN1792, проводимые компаниями *Elan* и *Wyeth*, были приостановлены ввиду развития у 6 % пациентов симптомов менингоэнцефалита [23]. Кроме того, анализ мозга, проведенный *postmortem*, показал снижение отложения  $A\beta$ , что указывает на удаление амилоидных бляшек, но при этом не наблюдалось эффекта на синаптическую плотность и улучшения когнитивных способностей, по сравнению с группой, принимающей плацебо [8]. Таким образом, основываясь на результатах этого анализа, можно предположить, что удаление  $A\beta$  не является достаточным условием для восстановления когнитивных нарушений [8]. Несмотря на неудачу первых клинических испытаний, многие научные центры и фармацевтические компании продолжили работы по созданию новых  $A\beta$ -вакцин. Бапинеузумаб (Bapineuzumab) — моноклональное антитело, которое связывается как растворимым, так и фибриллярным  $A\beta$ , и снижает уровень  $A\beta$  в мозге транс-

генных мышей [2]. Однако наблюдаемое в ходе фазы II снижение на 30 % отложений кортикального фибриллярного Ab не приводило к улучшению когнитивных функций [7]. Более того, были выявлены тяжелые побочные эффекты от приема препарата. С 2012 г. бапинеузумаб снят с клинических испытаний [11].

Внутривенный иммуноглобулин IVIG — это смесь антител, полученных из плазмы здоровых доноров. Препарат обладает противовоспалительным и противои инфекционным действием, кроме того, он стимулирует иммунную систему человека. В то же время механизм его действия до сих пор неясен. Препарат используется при лечении различных заболеваний, включающих разнообразные виды рака, аутоиммунные заболевания, инфекции. Идея использования IVIG для лечения БА принадлежит доктору Релкину (Dr. Relkin) и коллегам, которые отметили понижение концентрации свободных антител против амилоида в крови больных БА [44]. Фаза I клинических испытаний препарата, проведенных Релкиным и коллегами, дала обнадеживающие результаты. Было отмечено увеличение антиамилоидных антител в крови больных, замедление падения когнитивных функций и общая стабилизация состояния пациентов [44]. К сожалению, проведенная вторая фаза испытаний не выявила статистически значимых в долгосрочном плане улучшений в состоянии пациентов [14].

Соланезумаб (Solanezumab) — новый экспериментальный препарат, разрабатываемый *Eli Lilly and Company*. Препарат представляет собой моноклональные антитела, которые способны связываться с растворимыми мономерными формами A $\beta$ , активируя его клиренс на ранней стадии до начала олигомеризации, препятствуя, таким образом, формированию токсичных амилоидных отложений. В 2012 г. была завершена третья фаза клинических испытаний препарата. К сожалению, полученные результаты не продемонстрировали ожидаемого улучшения когнитивных функций при лечении пациентов с БА средней тяжести [16]. В то же время анализ полученных в результате испытаний данных показал, что препарат замедляет нарушение когнитивных способностей пациентов с ранней стадией БА. В связи с этим *Eli Lilly and Company* объявила о начале дополнительных клинических испытаний препарата, в которое будут вовлечены 2100 пациентов с начальной формой БА. Испытания должны завершиться в 2016 г.

Несмотря на негативные результаты, четыре новых антитела — гантенерумаб (gantenerumab), кренезумаб (crenezumab), понезумаб (ponezumab) и GSK933776A — и шесть A $\beta$ -вакцин проходят клинические испытания в различных фазах [39].

Стационарная концентрация A $\beta$  представляет собой баланс между его биосинтезом, катализиру-

емым  $\beta$ - и  $\gamma$ -секретазами, и деградацией, осуществляемой рядом протеолитических ферментов, из которых основным является неприлизин, представитель семейства цинковых металлопротеаз [31]. Интересно, что неприлизин может расщеплять не только мономеры, но и олигомеры A $\beta$ , и поэтому является важнейшим эндогенным ингибитором токсических эффектов амилоидоза при БА [32].

Внутривенные инъекции неприлизина, который мог деградировать A $\beta$  *in vitro*, трансгенным мышам с экспрессией мутантного APP человека (Lys670Asp/Met671Leu) вызывали дозозависимое уменьшение уровня A $\beta$  в плазме, но не влияли на его концентрацию в мозге [54].

За годы исследований эффект более чем 100 потенциальных антиамилоидогенных соединений было изучено в клинических исследованиях [3–5]. Однако ни одно из исследуемых соединений не было введено в практику. Из приведенного выше видно, что эффективность всех разрабатываемых и тестируемых препаратов недостаточна. Совершенно очевидно, что при разработке подходов к лечению БА и возможности достижения выраженного терапевтического эффекта должны быть определены те мишени, которые связаны с первичными молекулярными дефектами в развитии нейропатологического процесса. К сожалению, именно в этой важной проблеме в настоящее время нет согласия и ясности. Исходя из сложности патогенеза заболевания, можно утверждать, что вероятность найти единственное лекарство, способное остановить или предотвратить течение заболевания, достаточно мала. Создание комплексного терапевтического подхода для лечения БА с использованием максимально эффективных лекарственных средств — задача будущих исследований.

*Работа поддержана грантами Российского Фонда Фундаментальных Исследований (№ 12-04-00898-а и № 13-04-00089-а).*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Aisen P. S., Saumier D., Briand R. et al. A phase II study targeting amyloid-beta with 3APS in mild-to-moderate Alzheimer disease // *Neurology*. — 2006. — Vol. 67. — P. 1757–1763.
2. Bard F. et al. Peripherally administered antibodies against amyloid  $\beta$ -peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease // *Nat. Med.* — 2000. — № 6. — P. 916–919.
3. Becker R. E. & Greig H. H. Increasing the success rate for Alzheimer's disease drug discovery and development // *Expert Opin. Drug Discov.* — 2012. — № 4. — P. 367–370.
4. Becker R. E. & Greig N. H. Why so few drugs for Alzheimer's disease? Are methods failing drugs? // *Curr. Alzheimer Res.* — 2010. — № 7. — P. 27–35.
5. Becker R. E., Greig H. H. & Giacobini E. Why do so many drugs for Alzheimer's disease fail in development? Time for new methods and new practices? // *J. Alzheimers Dis.* — 2008. — № 15. — P. 303–325.
6. Beher D., Clarke E. E., Wrigley J. D. et al. Selected non-steroidal anti-inflammatory drugs and their derivatives target g-

- secretase at a novel site: evidence for an allosteric mechanism // *J. Biol. Chem.* — 2004. — № 279. — P. 43419–43426.
7. *Blennow K. et al.* Effect of immunotherapy with bapineuzumab on cerebrospinal fluid biomarkers levels in patients with mild to moderate Alzheimer disease // *Arch. Neurol.* — 2012. — № 69. — P. 1002–1010.
  8. *Boche D., Denham N., Holmes C. & Nicoll J. A.* Neuropathology after active A $\beta_{42}$  immunotherapy: implications for Alzheimer's disease pathogenesis // *Acta Neuropathol.* — 2010. — № 120. — P. 369–384.
  9. *Braak H., Braak E.* Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories // *Neurobiol. Aging.* — 1997. — № 18 (4). — P. 351–357.
  10. *Brookmeyer R. et al.*, Forecasting the global burden of Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* — 2007. — № 3 (3). — P. 186–191.
  11. Business Wire. Pfizer announces topline results of first of four studies in bapineuzumab phase 3 program. Business Wire. URL: <http://www.businesswire.com/news/home/20120723006412/en/Pfizer-Announces-Topline-Results-Studies-Bapineuzumab-Phase> (2012).
  12. *Choi Y. H., Yon G. H., Hong K. S. et al.* In vitro BACE-1 inhibitory phenolic components from the seeds of *Psoralea corylifolia* // *Planta Med.* — 2008. — Vol. 74. — P. 1405–1408.
  13. *Citron M.* Strategies for disease modification in Alzheimer's disease // *Nature Rev. Neurosci.* — 2004. — Vol. 5. — P. 677–685.
  14. *Dodel R. et al.* Intravenous immunoglobulin for treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial // *Lancet Neurol.* — 2013. — № 12. — P. 233–243.
  15. *Doody R. S.* Therapeutic standards in Alzheimer disease // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* — 1999. — Vol. 13. — Suppl. — P. 20–26.
  16. Eli Lilly and Company. Lilly announces detailed results of phase 3 Solanezumab EXPEDITIONS studies following a presentation of the independent analyses by the Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS) // Eli Lilly and Company. URL: <http://newsroom.lilly.com/releasedetail.cfm?releaseid=711933> (2012).
  17. Eli Lilly and Company. Lilly halts development of semagacestat for Alzheimer's disease based on preliminary results of phase III clinical trials // Eli Lilly and Company. URL: <http://newsroom.lilly.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=499794> (2010).
  18. *Ferreira S. T. & Klein W. L.* The A $\beta$  oligomer hypothesis for synapse failure and memory loss in Alzheimer's disease // *Neurobiol. Learn. Mem.* — 2011. — № 96. — P. 529–543.
  19. *Ferris S. H.* Evaluation of memantine for the treatment of Alzheimer's disease // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2003. — Vol. 4. — P. 2305–2313.
  20. *Galimberti D., Fenoglio C. and Scarpini E.* Inflammation in neurodegenerative disorders: friend or foe? // *Curr. Aging. Sci.* — 2008. — № 1. — P. 30–41.
  21. *Gelinas D. S., DaSilva K., Fenili D. et al.* Immunotherapy for Alzheimer's disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101. — Suppl. 2. — P. 4657–4662.
  22. *Giacobini E. & Becker R. E.* One hundred years after discovery of Alzheimer's disease. A turning point for therapy? // *J. Alzheimers. Dis.* — 2007. — № 12. — P. 37–52.
  23. *Gilman S., Koller M., Black R. S.* Clinical effects of Ab immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial // *Neurology.* — 2005. — Vol. 64. — P. 1553–1562.
  24. *Goedert M., Spillantini M.* A century of Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging.* — 1997. — № 18 (4). — P. 351–357.
  25. *Hardy J., Selkoe D. J.* The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutic. An updated summary of the amyloid hypothesis // *Science.* — 2002. — Vol. 297. — P. 353–356.
  26. *Hardy J. A. & Higgins G. A.* Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis // *Science.* — 1992. — № 256. — P. 184–185.
  27. *Hardy J.* Alzheimer disease: the amyloid cascade hypothesis: an update and reappraisal // *J. Alzheimers. Dis.* — 2006. — № 9. — P. 151–153.
  28. *Hardy J.* Testing times for the «amyloid cascade hypothesis» // *Neurobiol. Aging.* — 2002. — № 6. — P. 1073–1074.
  29. *Henley D. B., May P. C., Dean R. A. & Siemers E. R.* Development of semagacestat (LY450139), a functional gamma-secretase inhibitor, for the treatment of Alzheimer's disease // *Exp. Opin. Pharmacother.* — 2009. — № 10. — P. 1657–1674.
  30. *Huang W., Yu H., Sheng R., Li J., Hu Y.* Identification of pharmacophore model, synthesis and biological evaluation of N-phenyl-1-arylamide and N-phenylbenzenesulfonamide derivatives as BACE 1 inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 16. — P. 10190–10197.
  31. *Iwata N., Tsubuki M., Takaki Y. et al.* Identification of the major A $\beta$ 1-42-degrading catabolic pathway in brain parenchyma: suppression leads to biochemical and pathological deposition // *Nature Med.* — 2000. — Vol. 6. — P. 143–150.
  32. *Kanemitsu H., Tomiyama T., Mori H.* Human neprilysin is capable of degrading amyloid beta peptide not only in the monomeric form but also the pathological oligomeric form // *Neurosci Lett.* — 2003. — Vol. 350. — P. 113–116.
  33. *Kukar T., Prescott S., Eriksen J. L. et al.* Chronic administration of R-flurbiprofen attenuates learning impairments in transgenic amyloid precursor protein mice // *BMC Neurosci.* — 2007. — № 8. — P. 54.
  34. *Lannfelt L. et al.* Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting A $\beta$  as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial // *Lancet Neurol.* — 2008. — № 9. — P. 779–786.
  35. *Laras Y., Garino C., Dessolin J. et al.* New N(4)-substituted piperazine naphthamide derivatives as BACE-1 inhibitors // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 24. — P. 181–187.
  36. *Leung D., Abbenante G., Fairlie D. P.* Protease inhibitors: current status and future prospects // *J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 43. — P. 305–341.
  37. *Marcade M., Bourdin J., Loiseau N. et al.* Etazolate, a neuroprotective drug linking GABA(A) receptor pharmacology to amyloid precursor protein processing // *J. Neurochem.* — 2008. — № 106. — P. 392–404.
  38. *Mayeux R., Stern Y.* Epidemiology of Alzheimer disease // *Cold Spring. Harb. Perspect. Med.* — 2012. — № 2 (8).
  39. *Mullane K. & Williams M.* Alzheimer's therapeutics: continued clinical failures question the validity of the amyloid hypothesis — but what lies beyond? // *Biochem. Pharmacol.* — 2013. — № 85. — P. 289–305.
  40. *Muller U. C., Zheng H.* Physiological functions of APP family proteins // *Cold Spring Harb Perspect Med.* — 2012. — № 2 (2). — P. a006288.
  41. *Nussbaum R., Ellis C.* Alzheimer's disease and Parkinson's disease // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — № 348 (14). — P. 1356–1364.
  42. *Prince M., Prina M., Guerchet M.* World Alzheimer Report 2013. Journey of Caring An analysis of long-term care for dementia. URL: <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2013>.
  43. *Reddy V. P., Zhu X., Perry G. and Smith M. A.* Oxidative stress in diabetes and Alzheimer's disease // *J. Alzheimers. Dis.* — 2009. — № 16. — P. 763–774.
  44. *Relkin N. et al.* 18-Month study of intravenous immunoglobulin for treatment of mild Alzheimer disease // *Neurobiol. Aging.* — 2009. — № 30 (11). — P. 1728–1736.

45. Salloway S. et al. A phase 2 randomized trial of ELND005, scyllo-inositol, in mild to moderate Alzheimer Disease // *Neurology*. — 2011. — № 77. — P. 1253–1262.

46. Samuels S., Davis K. Experimental approaches to cognitive disturbance in Alzheimer's disease // *Harv. Rev. Psychiatry*. — 1998. — № 6 (1). — P. 11–22.

47. Sarantseva S., Timoshenko S., Bolshakova O. et al. Apolipoprotein E-mimetics inhibit neurodegeneration and restore cognitive functions in a transgenic *Drosophila* model of Alzheimer's disease // *PLOS One*. — 2009. — № 7 (4). — P. e8191.

48. Saura C. A., Choi S.-Y., Beglopoulos V. et al. Loss of presenilin function causes impairments of memory and synaptic plasticity followed by age-dependent neurodegeneration // *Neuron*. — 2004. — Vol. 42. — P. 23–36.

49. Schenk D., Barbour R., Dunn W. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in PDAPP mouse // *Nature*. — 1999. — Vol. 400. — P. 173–177.

50. Shimmyo Y., Kihara T., Akaike A. et al. Epigallocatechin-3-gallate and curcumin suppress amyloid beta-induced beta-site APP cleaving enzyme-1 upregulation // *Neuroreport*. — 2008. — Vol. 19. — P. 1329–1333.

51. Stefani M. and Liguri G. Cholesterol in Alzheimer's disease: unresolved questions // *Curr. Alzheimer. Res.* — 2009. — № 6. — P. 15–29.

52. Townsend M., Cleary J. P., Mehta T. et al. Orally available compound prevents deficits in memory caused by the Alzheimer Amyloid- $\beta$  oligomers // *Ann. Neurol.* — 2006. — Vol. 60. — P. 668–676.

53. Townsend K. P. and Pratico D. Novel therapeutic opportunities for Alzheimer's disease: focus on nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *FASEB J.* — 2005. — № 19. — P. 1592–1601.

54. Walker J. R. et al. Enhanced proteolytic clearance of plasma A $\beta$  by peripherally administered neprilysin does not result in reduced levels of brain A $\beta$  in mice // *J. Neurosci.* — 2013. — № 33. — P. 2457–2464.

55. Xia W., Wong S. T., Hanlon E. & Morin P. r-Secretase modulator in Alzheimer's disease: shifting the end // *J. Alzheimer. Dis.* — 2012. — № 31. — P. 685–696.

## РЕЗЮМЕ

Д. И. Родин, А. Л. Шварцман, С. В. Саранцева

### Современные подходы к терапии при болезни Альцгеймера: от амилоида к поиску новых мишеней

Болезнь Альцгеймера — нейродегенеративное заболевание, одним из наиболее важных факторов риска развития которого является возраст. Показано, что с увеличением продолжительности жизни человека в развитых странах, а также с увеличением доли пожилых людей в популяции БА стала самой распространенной формой среди деменций разного типа. Несмотря на огромный объем накопленных за последнее время данных, этиология заболевания остается неясной. В данный момент не существует эффективных фармакологических препаратов, способных предотвратить или, по крайней мере, замедлить развитие болезни, которая обычно кончается смертельным исходом в течение 5–9 лет после постановки диагноза. В обзоре представлены наиболее перспективные разработки лекарственных средств, находящиеся на стадии клинических испытаний.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, амилоид, сенильные бляшки, нейродегенерация, терапия.

## SUMMARY

D. I. Rodin, A. L. Schwarzman, S. V. Sarantseva

### Modern approach in the therapy of Alzheimer's disease

Alzheimer's disease is a well-known neurodegenerative disorder. One of its main risk factors is age. Due to a worldwide increase of human longevity Alzheimer's disease became the most common form of dementia. The disease has been studied in different countries for many decades but still its etiology remains unclear. By now there is no cure for Alzheimer's, moreover there are no that can at least slow down the disease progression. In this review we made an attempt to summarize all current studies of the most advanced drugs for Alzheimer's.

**Key words:** Alzheimer's disease, amyloid, senile plaques, neurodegeneration, therapy.

© Л. В. Кочорова, Б. Л. Цивьян, М. В. Окулов, 2014 г.  
УДК 618.14-006.314-08-039.57(470.23-2)

**Л. В. Кочорова, Б. Л. Цивьян,  
М. В. Окулов**

## **ОЦЕНКА ОБЪЕМОВ АМБУЛАТОРНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ЛЕЙОМИОМой МАТКИ В СИСТЕМЕ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА**

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Городская больница № 40, Санкт-Петербург

### **ВВЕДЕНИЕ**

В соответствии с Концепцией демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г., утвержденной Указом Президента Российской Федерации от 9 октября 2007 г. № 1351, одной из основных задач является сокращение уровня материнской и младенческой смертности, укрепление здоровья населения в целом, в том числе путем обеспечения доступности и повышения качества медицинской помощи по восстановлению репродуктивного здоровья населения. В связи с этим можно считать, что сохранение и восстановление репродуктивного здоровья женщин является важнейшей медицинской и государственной задачей, благополучное решение которой определяет возможность воспроизводства населения и сохранения генофонда [2].

На современном этапе реализации вышеуказанной Концепции, к сожалению, гинекологическая заболеваемость в России остается высокой и продолжает нарастать [1, 3], уровень гинекологической заболеваемости женщин достигает 30 %, а в среднем на одну пациентку приходится 1,95 заболевания.

Как и в России в целом, проблема гинекологической заболеваемости в последние годы остается одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения Санкт-Петербурга, что требует динамичного переосмысления процессов эффективной организации ее предоставления на различных этапах оказания медицинской помощи, совершенствования контроля ее качества, механизмов оплаты предоставленных медицинских услуг за счет различных источников финансирования.

Одной из наиболее значимых групп заболеваний при этом следует считать доброкачественные ново-

образования женских половых органов. По данным современных исследователей, на доброкачественные новообразования женских половых органов только в Санкт-Петербурге приходится не менее 14,5 % гинекологических патологий, выявленных у работающих женщин по результатам проведения профилактических осмотров, наиболее распространенным среди этих заболеваний является лейомиома матки [1].

С учетом высокой потребности населения Санкт-Петербурга в лечении лейомиомы матки, для планирования кадровых, финансовых и материально-технических ресурсов здравоохранения, необходимых для адекватной организации медицинской помощи таким пациентам, целесообразным является проведение детального анализа объемов оказываемых медицинских услуг на каждом этапе ее предоставления. Анализ использования государственного сектора здравоохранения при оказании амбулаторной медицинской помощи пациентам с лейомиомой матки посвящена настоящая статья.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Материалом для проведения исследования послужили сведения, полученные путем анализа содержания баз данных выставленных счетов в региональном (Санкт-Петербург) сегменте системы обязательного медицинского страхования за медицинскую помощь, оказанную в амбулаторном звене здравоохранения, при обращении пациентов с лейомиомой матки. Анализ данных проводился в пятилетней динамике, с учетом сложившейся в Санкт-Петербурге районной системы организации медицинской помощи в государственных учреждениях здравоохранения. В ходе анализа производился расчет традиционных статистических показателей, в том числе средних величин, относительных интенсивных показателей, для детального изучения которых в ряде случаев применялась оценка достоверности их разности.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Заболеванию лейомиомой матки подвержены в основном женщины средней и старшей возрастных групп. В Санкт-Петербурге анализ данных системы обязательного медицинского страхования позволил установить, что распределение возрастных групп пациентов с установленным диагнозом лейомиомы матки соответствует тенденциям, регистрируемым в целом в популяции. В 2012 г. средний возраст пациентов, страдающих этим заболеванием, составил в Санкт-Петербурге  $50,5 \pm 2,6$  года. Наибольшее число обращений за медицинской помощью приходится на возрастную группу от 46 до 55 лет — 47,6 %. Вместе с тем следует отметить, что

в рассматриваемый период зарегистрированы значительные доли пациентов с диагнозом лейомиомы матки в возрастной группе от 36 до 45 лет — 22,7 % среди всех пациентов, а также в более старшей возрастной группе от 56 до 65 лет — 18,7 % среди всех зарегистрированных пациентов. На иные возрастные периоды приходятся относительно небольшие доли пациентов: от 66 до 75 лет — 5,0 %, от 26 до 35 лет — 3,9 %, более 75 лет — 1,8 % и менее 25 лет — 0,3 %.

В период с 2008 по 2012 г. жительницы Санкт-Петербурга достаточно активно обращались в медицинские организации системы обязательного медицинского страхования по поводу такого заболевания, как лейомиома матки. В указанный период ежегодно в женских консультациях города такое заболевание регистрировалось почти у 65 тысяч пациентов. При этом число пациентов, которым ежегодно устанавливается или подтверждается подобный диагноз, остается относительно стабильным. Как в 2008 г., так и в 2012 г. было зарегистрировано примерно равное число пациентов с диагнозом лейомиома матки: 64 958 и 67 563 пациента соответственно. Это соответствует уровню обращаемости по поводу данного заболевания в 2008 г. — 1771,5 на 100 тысяч взрослого населения и в 2012 г. — 1842,5 на 100 тысяч взрослого населения ( $t < 2$ ).

Также в целом остается относительно стабильным и объем посещений, выполненных пациентами, страдающими этим заболеванием, в женские консультации в течение одного года. В целом по Санкт-Петербургу в 2008 г. всего было зарегистри-

ровано 165 139 посещений врача акушера-гинеколога по поводу лейомиомы матки (4503,6 посещения на 100 тысяч взрослого населения), что соответствует в среднем 2,54 посещениям, приходящемуся по поводу этого заболевания на одного пациента. В 2012 г. таких посещений было выполнено 160 323 (4372,3 посещения на 100 тысяч взрослого населения), т. е. 2,35 посещения на одного пациента в течение года ( $t < 2$ ).

Отсутствие колебаний в заболеваемости миомой, зафиксированное в последние годы в Санкт-Петербурге, позволяет, на первый взгляд, достаточно уверенно осуществлять планирование предоставления медицинской помощи таким пациентам, основанное на ее объемах, в том числе рассчитать и обосновать плановые объемы медицинской помощи для выполнения в системе обязательного медицинского страхования каждой медицинской организацией, рассчитать потребности в диагностических и лабораторных исследованиях, необходимых этим пациентам в соответствии с установленными стандартами, а также запланировать финансовые ресурсы системы обязательного медицинского страхования для адекватного финансирования оказанных пациентам медицинских услуг. Однако детальный анализ данных системы обязательного медицинского страхования позволяет выявить некоторые особенности, на которые следует обратить внимание при планировании медицинской помощи больным с лейомиомой матки в Санкт-Петербурге.

Организация амбулаторной медицинской помощи в Санкт-Петербурге предусматривает районное распределение. Каждый район города располагает практически автономной сетью амбулаторных медицинских организаций, подчиненных Администрации района как органу исполнительной власти, в том числе отвечающему за сферу здравоохранения (отделы здравоохранения Администраций районов). При этом координация предоставления и оказания медицинской помощи жителям районов осуществляется именно на районном уровне. В связи с этим в целях своевременного принятия управленческих решений, направленных на оптимизацию оказания медицинской помощи в Санкт-Петербурге, представляется чрезвычайно важным анализ ее порайонной организации.

В течение 2012 г. медицинские организации, обслуживающие жи-

**Объемы медицинской помощи пациентам с лейомиомой матки, оказанной в системе ОМС жителям различных районов Санкт-Петербурга в 2012 г.**

Район	Численность взрослого населения района (чел.)	Объем посещений (на 100 тыс. взрослого населения)	Объем затрат системы ОМС (тыс. рублей)	Затраты системы ОМС на 100 тыс. взрослого населения (тыс. рублей)
Адмиралтейский	121 433	4989,6	1339,7	1103,2
Василеостровский	146 206	2257,1	711,9	486,9
Выборгский	330 746	4004,8	2840,5	858,8
Калининский	353 880	2143,4	1626,4	459,6
Кировский	271 117	3415,1	1993,9	735,4
Колпинский	140 971	2642,4	804,2	570,4
Красногвардейский	260 124	1592,2	892,4	343,1
Красносельский	260 432	6387,5	3583,5	1375,9
Кронштадтский	33 990	5760,5	417,3	1227,7
Курортный	43 119	5598,5	552,5	1281,4
Московский	217 571	4524,5	2294,2	1054,5
Невский	367 546	5702,9	4553,3	1238,8
Петроградский	89 227	6953,1	1351,5	1514,6
Петродворцовый	87 694	3515,6	660,4	753,1
Приморский	362 691	4836,1	3737,7	1030,5
Пушкинский	103 146	3143,1	767,7	744,3
Фрунзенский	307 354	5745,8	3818,1	1242,2
Центральный	169 564	3865,8	1452,0	856,3
И т о г о	3 666 814	4372,3	34 870,3	950,9

телей отдельных районов Санкт-Петербурга, крайне неравномерно регистрировали у пациентов обращения по поводу лейомиомы матки. Частота установления этого диагноза различается в отдельных районах более чем в 3 раза (таблица). Так, более 6 тысяч посещений на 100 тысяч взрослого населения, выполненных по поводу лейомиомы матки, зафиксировано в медицинских организациях, предоставляющих медицинскую помощь жителям Красносельского и Петроградского районов. Причем, как известно, эти районы значительно различаются как по численности, так и по составу проживающего в них населения: Красносельский — один из наиболее крупных районов города, имеющий в своем составе значительную долю молодого населения и лиц средних возрастных групп, тогда как Петроградский район — один из наиболее малочисленных в городе, с преобладанием среди населения лиц пожилого возраста. Значительные показатели регистрации указанного заболевания — свыше 5 тысяч посещений на 100 тысяч взрослого населения — зафиксированы в Кронштадтском, Курортном, Невском и Фрунзенском районах. При этом в ряде иных районов города этот показатель относительно невелик — не более 3 тысяч посещений на 100 тысяч взрослого населения (Красногвардейский, Колпинский, Калининский и Василеостровский районы).

Представленные данные позволяют указать, что уровень зафиксированной заболеваемости лейомиомой матки по обращаемости обусловлен не особенностями распространения этой патологии среди населения районов, а, скорее всего, сложившимися в районах технологиями обследования пациентов с подозрением на лейомиому матки, позволяющими выявлять это заболевание. С этой точки зрения, целесообразными являются координация и усиление на районном уровне контроля качества оказываемой гинекологическим пациентам медицинской помощи, ориентированного на оценку соблюдения федеральных стандартов диагностики и лечения.

Следует также указать, что выявленные различия в потреблении медицинской помощи среди жителей отдельных районов Санкт-Петербурга, страдающих лейомиомой матки, приводят к различиям в потреблении средств обязательного медицинского страхования, направленных на оплату оказанной им медицинской помощи (таблица), что, безусловно, должно быть учтено в настоящее время

при планировании необходимых финансовых ресурсов, а в перспективе должно быть подвергнуто выравниванию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дикарева А. В. Клинико-диагностические особенности больных быстро растущей миомой матки // Журнал акушерства и жен. болезней. — 2008. — Т. 57. — № 2. — С. 74–80.
2. Комличенко Э. В. Репродуктивное здоровье женщин и обоснование системы мер по его улучшению (на примере Санкт-Петербурга): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — СПб., 2010. — 37 с.
3. Кулаков В. И. Репродуктивное здоровье населения России // Гинекология. — 2007. — Т. 9. — № 1. — С. 6–9.
4. Кулаков В. И., Селезнева Н. Д., Белоглазова С. Е. Руководство по оперативной гинекологии. — М.: Мед.информ. аг-во, 2006. — 639 с.
5. Шарапова О. В., Баклаенко Н. Г. Состояние и перспективы развития акушерско-гинекологической помощи в сфере здравоохранения // Акушерство и гинекол. — 2005. — № 3. — С. 17–24.

## РЕЗЮМЕ

*Л. В. Кочорова, Б. Л. Цивьян, М. В. Окулов*

**Оценка объемов амбулаторной медицинской помощи пациентам с лейомиомой матки в системе обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга**

Работа посвящена анализу объемов амбулаторной медицинской помощи пациентам с лейомиомой матки, оказываемой в системе обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга. Показано, что потребление амбулаторной медицинской помощи указанными пациентами существенно различается среди жителей районов города, что должно быть учтено при ее планировании в системе обязательного медицинского страхования.

**Ключевые слова:** гинекологическая медицинская помощь, лейомиома матки, система обязательного медицинского страхования, амбулаторная медицинская помощь.

## SUMMARY

*L. V. Kochorova, B. L. Tsivyan, M. V. Okulov*

**Assessment of the scope of ambulatory medical aid for the patients with leiomyoma of the uterus provided in the system of obligatory insurance in St. Petersburg**

The investigation was carried out at the bases of Hospital № 40 and of the Health Protection Department of I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. The authors analyze the scope of the ambulatory medical aid for the patients with leiomyoma of the uterus provided in the system of obligatory medical insurance in St. Petersburg. The scope of the ambulatory aid for the mentioned patients significantly varies in different districts of the city — the fact to be taken into consideration.

**Key words:** gynecological healthcare, leiomyoma, system of obligatory insurance.

© Н. П. Ванчакова, Н. А. Лапина, С. В. Соколова, Н. В. Маркова  
УДК 616.891-08-084(470.23-2)

**Н. П. Ванчакова, Н. А. Лапина,  
С. В. Соколова, Н. В. Маркова**

## **АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ РАБОТЫ ГОРОДСКОГО ПСИХОСОМАТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА СПб ГБУЗ «АЛЕКСАНДРОВСКАЯ БОЛЬНИЦА», ОРИЕНТИРОВАННЫЙ НА ВЫДЕЛЕНИЕ ПРИОРИТЕТНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЛЕЧЕБНОЙ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЫ**

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Городская Александровская больница, Санкт-Петербург

### **ВВЕДЕНИЕ**

Основными направлениями работы Городского психосоматического центра (ГЦПСМ) СПб ГБУЗ «Александровская больница» являются диагностика и эффективное лечение больных с сочетанной психической и тяжелой соматической патологией при использовании всего арсенала средств, которыми располагает мощная многопрофильная больница. Специалисты ГЦПСМ принимают участие в оказании неотложной и плановой специализированной медицинской, преимущественно психиатрической, помощи, во всех лечебных отделениях больницы, включая приемное отделение, в круглосуточном режиме. А также оказание консультативной помощи пациентам СПб ГБУЗ «Александровская больница» и других медицинских учреждений города по вопросам профилактики, диагностики и лечения тяжелой сочетанной психической и соматической патологии. Важными направлениями работы являются обеспечение преемственности в лечении больных с выраженными психическими расстройствами на фоне тяжелых соматических заболеваний, внедрение в практику новейших методов диагностики и лечения сочетанной психической и соматической патологии, участие в разработке и клинических испытаниях нового оборудования и лекарственных средств. Эффективность выполнения этих задач оказывает сильное влияние на длительность госпитализации на психосоматическую койку, эффективность лечения сочетанной патологии и профилактику осложнений у больных с соматопсихической и психосоматической патологией.

**Цель исследования:** проанализировать показатели работы ГЦПСМ с целью выявления наиболее важных тенденций клинической работы, которые могут быть использованы для планирования лечебной и профилактической деятельности городского центра психосоматической медицины.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В работе использованы данные статистического анализа работы амбулаторного-консультативного отделения психосоматического центра (АКО), стационарного отделения психосоматического центра (СПО) и общей отчетности СПбГБУЗ «Александровская больница» за 2009–2011 гг. Используются методы статистического, клинико-статистического анализа. Для статистической обработки результатов использованы программы «BIOSTAT» и «STATISTICA» (Version 10) и критерии  $t$  и  $\chi^2$ .

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Анализ основных статистических характеристик установил, что продолжительность пребывания на койке одного пациента с СПО в течение 2009–2011 гг. колебалась от 9,2 до 9,7 дня. Это мало отличалось от идентичного показателя по всей больнице, который составлял 8,2–8,6 дня. В целом такая продолжительность пребывания на койке значительно меньше сроков лечения в психиатрическом стационаре и привела к существенным изменениям в характере психотропной терапии. Она чаще была представлена транквилизаторами или нейролептиками, антиконвульсантами, которые использовались как с целью достижения нормотимического эффекта и коррекции поведения, так и для лечения пароксизмальных расстройств. Более редкое назначение антидепрессантов было обусловлено клинико-фармакологическими особенностями развития антидепрессивного эффекта, которые включают скрытый период действия около двух недель. Вторым препятствием было наличие большого количества нежелательных эффектов у трициклических антидепрессантов, которые практически не совместимы с соматической патологией, которая наблюдалась у пациентов СПО (таблица), и недостаточной доступностью по экономическим характеристикам антидепрессантов нового поколения. Пациентов, получавших медицинскую помощь в ГЦПСМ, отличало большое число соматической патологии (в среднем 3 и более соматических диагнозов) — от 1 до 15 сопутствующих диагнозов на одного человека. Часто эти больные имели длительный анамнез и большой опыт обследования и лечения у разнообразных специалистов.

Влияние на частоту использования разных групп психофармакологических препаратов оказало и изменение полового состава пациентов ГЦПСМ

(рис. 1). Так, в начале 2000-х гг. женщины составляли около 60 %, в период с 2009 по 2011 гг. соотношение женщин и мужчин стало близким (52,1 и 47,9% соответственно). Как известно, частота депрессивных расстройств у женщин значительно превышает этот показатель у мужчин. Изменение полового состава пациентов отразилось на частоте использования антидепрессантов в целом. Анализ половых характеристик пролеченных больных установил, что среди мужчин увеличился процент лиц в профессионально активном возрасте – до 60 лет (72,3 %). Это указывает на две тенденции. Первое – изменение отношения к здоровью и лечению расстройств среди мужчин в связи с изменившимися социально-экономическими условиями. Второе – изменение структуры заболеваемости среди мужчин и появление большего числа расстройств, требующих активной терапии или неотложных мероприятий. В связи с этим были проанализированы данные о диагнозах, которые были установлены пациентам, обратившимся за помощью в ПСО.

Наиболее часто способом поступления больных в ГЦПСМ, как и для других отделений больницы, много лет, включая и проанализированный период, является «скорая помощь». Подавляющее число пациентов направлялись врачами отделений больницы, в том числе приемного отделения. Так, в амбулаторное отделение центра были направлены 1250 человек из 1863 в 2009 г.; 1175 человек из 1721 в 2010 г./ 1225 человек из 1830 в 2011 г. Это значительно затрудняет условия клинической работы, когда за очень короткий период времени необходимо решить сложные диагностические, терапевтические и организационные задачи.

Анализ психиатрических диагнозов, установленных у больных, получивших консультирование и лечение в амбулаторном отделении ГЦПСМ показал, что наибольшую группу составили больные с органическими, включая симптоматические, психическими расстройствами (701 пациент в 2009 г.; 598 в 2010 г.; 627 в 2011 г.), с психическими и поведенческими расстройствами вследствие употребления психо-

**Распределение пациентов ПСО ГЦПСМ по годам (2009–2011) и соматическим нозологическим группам**

Соматические нозологии	Количество больных (n) и их процентное соотношение							
	2009 г.		2010 г.		2011 г.		Всего	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Инфекционные болезни	2,44	43	2,29	36	1,99	32	2,25	111
Новообразования	1,19	21	1,65	26	1,31	21	1,38	68
Болезни крови	0,17	3	0,45	7	0,31	5	0,3	15
Эндокринные болезни	2,78	49	3,5	55	3,50	56	3,24	160
Болезни нервной системы	20,11	355	16,47	259	21,17	339	19,3	953
Болезни системы кровообращения	27,88	492	21,11	332	31,54	505	26,91	1329
Болезни органов дыхания	8,1	143	15,96	251	7,25	116	10,33	510
Болезни органов пищеварения	6,52	115	7,5	118	6,87	110	6,94	343
Болезни кожи	0,17	3	1,91	30	0,06	1	0,69	34
Болезни к/мышечной системы и соединительной ткани	0,02	4	0,32	5	0,25	4	0,26	13
Болезни мочеполовой системы	1,98	35	1,14	18	1,5	24	1,56	77
Беременность, роды и послеродовый период	0,79	14	0,83	13	0,31	5	0,65	32
Травмы, отравления и некоторые другие последствия	27,65	488	20,22	318	23,86	382	24,05	1188
Кроме того: другие факты, влияющие на состояние здоровья	0	0	6,68	105	0,06	1	2,15	106

активных веществ (430 пациентов в 2009 г.; 457 в 2010 г.; 465 в 2011 г.) с невротическими, связанными со стрессом и соматоформными расстройствами (457 пациентов в 2009 г.; 364 в 2010 г.; 439 в 2011 г.). Остальные нозологии диагностировались значительно реже. Так, диагнозы шизофрении, шизотипического и бредового расстройства были установлены у 95 пациентов в 2009 г., у 94 в 2010 г., у 87 в 2011 г. Диагноз аффективного расстройства поставлен 18 пациентам в 2009 г., 10 в 2010 г., 13 в 2011 г. Расстройства зрелой личности и поведения у взрослых у 32 пациентов в 2009 г., у 33 в 2010 г., у 36 в 2011 г.

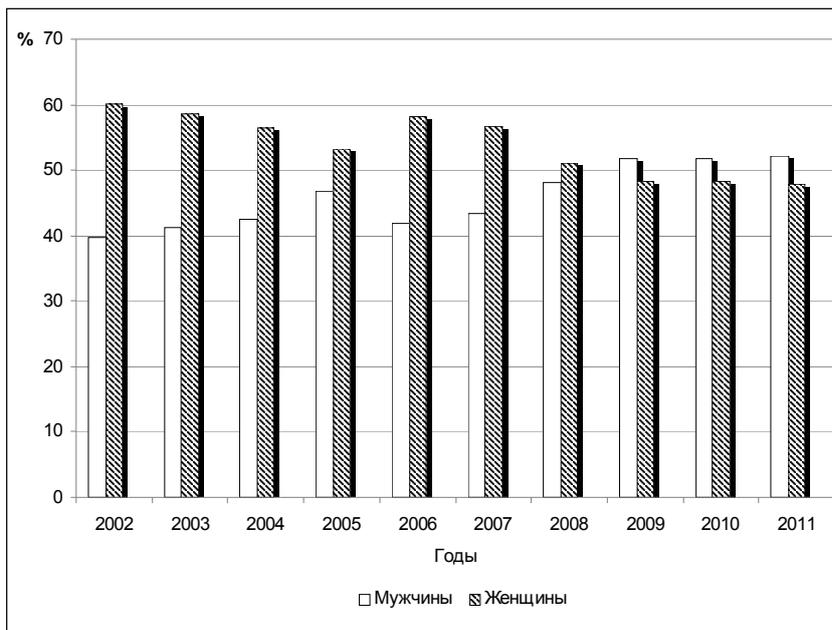


Рис. 1. Соотношение мужчин и женщин среди пациентов, обратившихся за медицинской помощью в ПСО Александровской больницы с 2002 по 2011 гг.

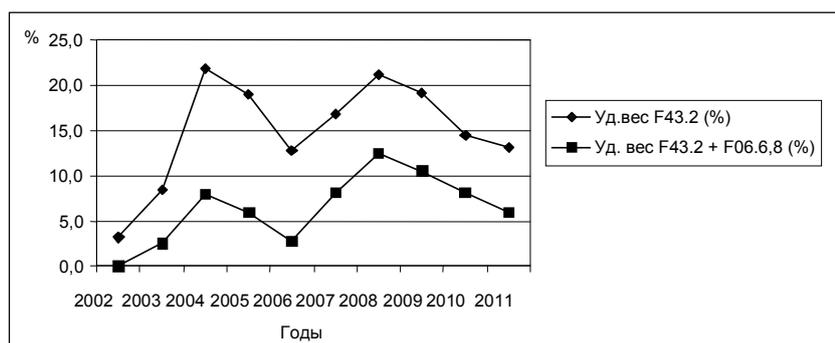


Рис. 2. Динамика частоты диагностирования сочетания реакции на тяжелый стресс и нарушение адаптации (F 43.2) и других психических расстройств вследствие повреждения или дисфункции головного мозга либо вследствие физической болезни (F 06)

Важно отметить, что часто врачами ГЦПСМ устанавливалась коморбидная психическая патология. На рис. 2 представлены данные о сочетании двух наиболее часто установленных диагнозов — реакция на тяжелый стресс и нарушение адаптации (F 43.2) и другие психические расстройства вследствие повреждения или дисфункции головного мозга, либо вследствие физической болезни (F 06). В этой категории пациентов использование психотропных препаратов имеет дополнительные сложности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлено изменение структуры заболеваемости за счет увеличения заболеваний, связанных со стрессом и органическим поражением головного мозга с психическими нарушениями, выявлено увеличение потока больных мужчин. Установлено, что средняя продолжительность пребывания на койке в стационарном отделении психосоматического центра составила 9,2 — 9,7 дня, что формирует препятствия для качественной практики применения психотропных препаратов, особенно антидепрессантов. Преодоление этих проблем может быть достигнуто за счет формирования новых форм преемственности между разными подразделениями психосоматического центра, отделениями СПбГБУЗ «Александровская больница» и другими лечебно-профилактическими учреждениями города.

## РЕЗЮМЕ

*Н. П. Ванчакова, Н. А. Лапина, С. В. Соколова, Н. В. Маркова*

Анализ основных направлений работы городского психосоматического центра СПбГБУЗ «Александровская больница», ориентированный на выделение приоритетных

## направлений совершенствования лечебной и профилактической работы

Проанализированы показатели работы городского психосоматического центра (ГЦПСМ) с целью выявления наиболее важных тенденций клинической работы, которые могут быть использованы для планирования лечебной и профилактической деятельности ГЦПСМ. Проведен статистический и клинико-статистический анализ результатов работы ГЦПСМ СПбГБУЗ «Александровская больница» за 2009—2011 гг. Выявлено изменение структуры заболеваемости за счет увеличения заболеваний, связанных со стрессом и органическим поражением головного мозга с психическими нарушениями, выявлено увеличение потока больных мужчин. Установлено, что

средняя продолжительность пребывания на койке в стационарном отделении психосоматического центра составила 9,2 — 9,7 дня, что формирует препятствия для качественной практики применения антидепрессантов. Преодоление этих проблем может быть достигнуто за счет формирования новых форм преемственности между разными подразделениями психосоматического центра, отделениями СПбГБУЗ «Александровская больница» и другими медицинскими учреждениями города.

**Ключевые слова:** психосоматический центр, заболеваемость, совершенствование клинической и профилактической работы.

## SUMMARY

*N. P. Vanchakova, N. A. Lapina, S. V. Sokolova, N. V. Markova*

Analysis of the main activities of the city center of Alexander's psychosomatic hospital of St. Petersburg, focused on the choice of priorities in perfection of treatment and prophylaxis

The authors have analyzed the results of the City Psychosomatic Centre (CPSC) activity in 2009—2011 ys in order to find out the most important trends in the clinical work that may be helpful in planning of management and prophylaxis. The methods applied were statistical and clinico-statistical analyses of the results of the Center work in 2009—2011 ys. There were changes in the structure by increasing the incidence of diseases associated with stress and organic damage brain with mental disorders, showed an increase in the flow of male patients. Found that the average length of stay in bed in the center of psychosomatic inpatient unit was 9.2—9.7 days, which creates barriers to good practice the use of antidepressants. Overcoming of these challenges can be achieved through the formation of new forms of continuity between the departments of the psychosomatic center, the health center and the offices of St. Petersburg SHCI «Alexander's Hospital,» and other medical institutions of the city.

**Key words:** psychosomatic center, morbidity, improvement of the clinical work and of prophylaxis.

© И. М. Валиахметова, С. Г. Ахмерова, Р. Н. Сагитов, 2014 г.  
УДК 617.753.2-02:378.180.6:374.8

**И. М. Валиахметова, С. Г. Ахмерова,  
Р. Н. Сагитов**

## ВЫЯВЛЕНИЕ НЕБЛАГОПРИ- ЯТНЫХ ФАКТОРОВ, СПОСОБ- СТВУЮЩИХ РАЗВИТИЮ МИО- ПИИ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИН- СКИХ КОЛЛЕДЖЕЙ

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа;  
Туймазинский медицинский колледж, Республика Башкортостан,  
г. Туймазы

### ВВЕДЕНИЕ

По статистике последних лет, в России близорукость — это болезнь более 50 % населения. Болезнь наблюдается в основном у молодых людей, которые подвергают свои глаза повышенным нагрузкам. Коррекция зрения у офтальмолога все чаще требуется школьникам и студентам [2]. В г. Туймазы Республики Башкортостан пациенты с этим тяжелым заболеванием составляют 56 % от всех больных, состоящих на диспансерном учете у офтальмологов. Больше половины пациентов — в возрасте до 30 лет.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведено исследование студентов Туймазинского медицинского колледжа в возрасте от 16 до 22 лет (313 человек) и их кровных родителей (579 человек). Путем выкопировки результатов осмотра офтальмолога из медицинских карт 025—3/у выявлены студенты с патологией рефракции в виде миопии, т. е. острота зрения справа или слева составляет ниже 0,9. Испытуемые разделены на две группы наблюдения: основная — 146 студентов (с миопией), их родители — 278 человек; контрольная — 167 студентов (с нормальным зрением), их родители — 301 человек. Среди родителей студентов было проведено анкетирование.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВА- НИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты ответов родителей приведены в табл. 1.

Мы выявили, что некоторые родители начали использовать коррекцию остроты зрения вдаль в раннем детстве, что может являться результатом их отягощенной на-

следственности [3]. Многие нуждаются в коррекции остроты зрения вдаль в настоящее время, велика эта цифра и в контрольной группе. Перечисленные явления могут свидетельствовать о наследственном факторе развития миопии у студентов. Нет родительского контроля за режимом дня и организацией учебного места подростка.

Мы рассчитали время, затраченное студентом на обучение в течение суток. На основное обучение приходится от 6 до 8 часов (практические и теоретические занятия по расписанию), на дополнительное (занятия в библиотеке, работа за компьютером, заучивание учебного материала) — от 4 до 8 часов в сутки. Итого глазам приходится быть в сильном напряжении по 10—16 часов в сутки. От огромных перегрузок страдают студенты всех курсов. Таким образом, интенсивная зрительная нагрузка в ходе учебного процесса может явиться причиной снижения остроты зрения.

Изучив образ жизни студентов, мы получили следующие результаты (табл. 2).

Как видно из данных табл. 2, имеются негативные факторы в образе жизни, влияющие на состояние здоровья. Выявлена значительная доля подростков, имеющих низкую физическую работоспособность, обусловленную, прежде всего, их малоподвижным образом жизни; последний со временем трансформируется в гипокинезию. Причем данный образ жизни студенты организуют для себя сами, без участия родителей или преподавателей.

Путем анкетирования мы изучили качество жизни студентов (табл. 3).

Таким образом, неудовлетворительное качество жизни может вызывать психо-эмоциональную неустойчивость, отрицательно влиять на качество обучения и усугублять течение имеющихся заболеваний, в том числе миопии.

Таблица 1  
Результаты анкетирования родителей студентов (Р±m)

Характеристика	Группа		t <sub>кр</sub>
	основная (n = 278)	контрольная (n = 301)	
Используют средства для коррекции остроты зрения вдаль	37,7*±2,8	23,5*±2,4	3,9
Начали использовать коррекцию остроты зрения вдаль в возрасте от 5 до 15 лет	20,5*±0,5	11,6*±1,8	3,0
Начали использовать коррекцию остроты зрения вдаль в возрасте от 15 до 25 лет	11,1*±1,8	8,3*±1,5	1,1
Посещают офтальмолога реже одного раза в год	83,0*±2,2	90,6*±1,6	3,6
Имеют заболевания центральной нервной системы	21,2*±2,4	18,2*±2,2	0,9
По каким-либо причинам не проводят в семье комплекс профилактических мероприятий по близорукости	94,2*±1,6	90,0*±1,7	0,5
Подросток самостоятельно организует учебное место в домашних условиях без участия и помощи родителей	90,2*±1,9	85,7*±2,0	0,6
В семье имеется ребенок (кроме студента колледжа) с близорукостью	12,6*±2,5	8,9*±2,2	1,4

\* — здесь и далее различие статистически значимо (p<0,05); \*\* — различие статистически значимо (p<0,01).

Таблица 2

**Анализ образа жизни студентов (P±m)**

Показатель образа жизни	Группа испытуемых		t <sub>кр</sub>
	основная (n = 146)	контрольная (n = 167)	
Работа в ночные или вечерние смены	10,2*±2,5	5,3*±1,7	1,6
Курение	2,7*±1,3	4,1*±1,5	0,6
Неполноценное питание	56,8*±4,0	48,5*±3,8	1,5
Пребывание на свежем воздухе менее 30 минут в день	59,5*±4,0	53,8*±3,8	1,0
Пропуски занятий по физической культуре	40,4*±4,0	37,1*±3,7	0,6

Изучена распространенность неблагоприятных социально-гигиенических факторов жизни и учебы подростков, обуславливающих развитие у них хронического утомления, отсутствие готовности к плодотворной учебной работе, снижение двигательной активности; установлены корреляционные зависимости между факторами риска ХНИЗ и неблагоприятными социально-гигиеническими факторами, формирующими здоровье подростков; показано, что уровень образования не оказывает существенного влияния на состояние здоровья подростков. Наличие неблагоприятных факторов в жизни подростков связано с низкой эффективностью гигиенического воспитания в семьях и образовательных учреждениях с недостаточным объемом у студентов медицинских знаний.

В процессе исследования были выявлены факторы, способствующие возникновению или дальнейшему развитию миопии у студентов. Мы выделяем данные факторы в две группы: 1 – внутренние (наследственно-семейная среда, качество жизни); 2 – внешние (образ жизни, интенсивность учебного процесса). Мы считаем, что, исключив некоторые факторы риска в комплексе с профилактическими мероприятиями, развития или прогрессии близорукости можно не допустить.

Для решения такой проблемы, как укрепление здоровья органа зрения подростков, на базе Гуймазинского медицинского колледжа мы организовали психолого-медико-педагогическую комиссию (ПМПК). Основная задача ПМПК – отбор студентов в специальные коррекционные и профилактические группы, с обязательным привлечением к активному сотрудничеству родителей. В коррек-

ционную группу входят студенты и их родители основной исследуемой группы, в профилактическую – студенты контрольной группы и их родители.

Основные задачи психологической службы – становление полноценной личности студентов, формирование у них широкого мировоззрения, определение своего места в обществе [1]. Служба работает

с контрольной и основной группами одинаково.

Задачи для медицинской службы – это принятие мер для соблюдения гигиенических требований при зрительной работе, организация медицинских осмотров, контроль за физическим развитием. Проводится лечебно-воспитательная работа для коррекционной группы исследуемых, где учтены общее состояние здоровья, уровень умственного и физического развития, степень риска по близорукости, возраст, наследственная отягощенность; и профилактическая работа для здоровых с разработкой индивидуальных методов профилактики нарушений зрения.

Работа педагогической службы направлена на гармоничное интеллектуальное развитие студента в той степени, в которой это позволяет сделать уровень нарушения зрения в каждом отдельном случае, развитие способностей, обеспечение образованием путем максимального воздействия на слуховой анализатор. Для родителей студентов разработаны рекомендации по рациональному зрительному режиму в домашних условиях для подростка.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенной работы выявлены положительные изменения в основной группе. Увеличилось количество студентов, имеющих стипендию за хорошее обучение, на 4,1±2,8%; продолжительность сна более 8 часов в сутки отмечают 53,1±3,1%; пропуски занятий по физической культуре сократились на 3,8±2,8%; пребывание на свежем воздухе более 30 минут в день отмечают 61,6±3,2%.

Таким образом, наше исследование доказывает, что только комплексная работа в составе психолога, преподавателей колледжа, фельдшера, офтальмолога, родителей студентов обеспечивает массовую профилактику близорукости среди студентов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гербекова Д. Ю., Субботина В. Г., Оленко Е. С. Влияние обучения в вузе на психологический портрет студента // Вестник новых мед. технологий. – 2009. – № 1.

Таблица 3

**Анализ качества жизни студентов (P±m)**

Показатель качества жизни	Группа испытуемых		t <sub>кр</sub>
	основная (n = 146)	контрольная (n = 167)	
Неудовлетворительные условия проживания (частный дом, общежитие, отсутствие личной комнаты)	56,8*±4,0	58,0*±3,8	0,2
Неудовлетворительные условия обучения (неудобное расписание, дефицит информационных ресурсов библиотеки)	63,0*±3,9	58,6*±3,8	0,8
Наличие стипендии за хорошее обучение	52,7*±4,1	31,7*±3,6	3,8
Продолжительность сна не более 8 часов в сутки	46,5*±4,1	29,3*±3,5	3,2

2. Еременко К. Ю., Федорищева Л. Е., Александрова Н. Н. Влияние некоторых внешних и внутренних факторов на течение приобретенной миопии у детей // Российский офтальмолог. журн. — 2011. — № 1. — С. 27—30.

3. Пантелеева О. А., Тарутта Е. П., Маркосян Г. А. Наследственные факторы в развитии миопии // Российский офтальмолог. журн. — 2009. — № 3. — С. 48—50.

## РЕЗЮМЕ

*И. М. Валиахметова, С. Г. Ахмерова,  
Р. Н. Сагитов*

**Выявление неблагоприятных факторов, способствующих развитию миопии у студентов медицинских колледжей**

С целью определения факторов риска развития миопии среди студентов была изучена распространенность данного заболевания у студентов и их родителей. Проведено исследование студентов Туймазинского медицинского колледжа в возрасте от 16 до 22 лет, всего 313 человек, и их кровных родителей — 579 человек. В процессе исследования были выявлены следующие факторы: внутренние (наследственно-семейная среда, качество жизни) и внешние (образ жизни, интенсивность учебного процесса), способствующие возникновению или дальнейшему развитию миопии. Для укрепления здоровья органа зрения подростков на базе Туймазинского медицинского колледжа организована пси-

холого-медико-педагогическая комиссия. Ведется комплексная работа, в которой участвуют психолог, преподаватели колледжа, фельдшер, офтальмолог, что обеспечивает массовую профилактику близорукости среди студентов.

**Ключевые слова:** студент, наследственность, миопия, офтальмолог, комиссия.

## SUMMARY

*I. M. Valiakhmetova, S. G. Akhmerova,  
R. N. Sagitov*

**Unfavourable factors promoting development of myopia among the students of medical colleges**

To define the risk factors of myopia development among the students the authors got acquainted with spreading of the pathology among the students and their parents. 313 students of Tuimaizy medical college (at the age of 16 to 22 ys) and their parents (n = 579) participated in the study. Attention was paid to the internal factors (heredity, family atmosphere, quality of life) and to the external factors (the life, intensity in studying) — the factors promoting development of myopia. Special psychomedico-pedagogical commission has been organized for better health protection of the organ of vision in teenagers in Tuimaizy medical college.

**Key words:** student, heredity, myopia, ophthalmologist, commission.

© Н. Г. Петрова, С. Е. Тептин, С. Г. Погосян, 2014 г.  
УДК 361.1

**Н. Г. Петрова, С. Е. Тептин,  
С. Г. Погосян**

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ РАБОТАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ

Кафедра сестринского дела Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

### ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем социально-экономического развития страны на современном этапе является проблема сохранения и укрепления здоровья работающего населения [1]. Демографический кризис в стране привел не только к сокращению численности населения в целом, но и к снижению числа и доли трудоспособного населения [10], что в ближайшем будущем приведет к выраженному дефициту трудовых ресурсов. В Стратегии национальной безопасности РФ до 2020 г. указывается, что одной из явных стратегических угроз национальной безопасности на долгосрочную перспективу является прогрессирующая нехватка трудовых ресурсов [9].

Важно подчеркнуть, что актуальность данной проблемы в полной мере признается и мировым

сообществом. Согласно данным ООН, 45 % населения планеты составляет рабочую силу мира, которая поддерживает материальную и экономическую основу общества. Сохранение здоровья работающих является предпосылкой повышения благосостояния, залогом устойчивого социально-экономического развития любой страны [11]. Поэтому неслучайно в 2007 г. на 60-й сессии Всемирной ассамблеи Здравоохранения был одобрен и принят Глобальный план действий по охране здоровья работающих на 2008—2011 гг.

Важную роль в деле сохранения здоровья работающего населения призвана играть система здравоохранения. Так, в Концепции развития системы здравоохранения РФ до 2020 г. [6] отмечается, что одним из важных факторов здоровья является обеспечение безопасности и комфортных условий труда, базирующихся на гигиенических критериях оценки профессионального риска вреда здоровью работников.

Для формирования научно обоснованной стратегии по реализации данной задачи необходим тщательный анализ современного состояния здоровья различных групп работающих с учетом характера их производственной деятельности. Следует отметить, что динамика показателей здоровья работающего населения в РФ неблагоприятна [4]. Ежегодные потери общества вследствие болезней достигает 1,4 % валового внутреннего продукта, при этом до 4 % из них обусловлены заболеваниями, вызванными неблагоприятными условиями труда.

Таблица 1

Процент пациентов, у которых до осмотра были диагностированы различные хронические заболевания (на 100 осмотренных)

Заболевание	%		
	мужчины	женщины	оба пола
Гипертоническая болезнь	10,7	9,9	10,2
ИБС	7,4	4,8	5,6
Сахарный диабет	1,3	4,3	3,5
Ожирение	6,1	10,0	8,9
Болезни костно-мышечной системы	26,2	27,3	27,2

О. А. Измайлова и др. [3] указывают, что за последние годы отмечается существенный рост заболеваемости лиц трудоспособного возраста болезнями сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, эндокринной системы, опорно-двигательного аппарата, при этом 20 – 40 % трудопотерь обусловлены заболеваниями, прямо или косвенно связанными с неудовлетворительными условиями труда.

Из Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения РФ» [2] четко видна тенденция к ухудшению условий труда почти во всех отраслях промышленности и сельского хозяйства. Неустойчивая работа промышленных предприятий, отсутствие в них финансовых средств и экономической заинтересованности у работодателей привели к резкому снижению объемов работ по улучшению условий труда работающих. Планы улучшения условий, охраны труда, санитарно-оздоровительных мероприятий выполняются лишь на 50 – 70 % предприятий.

Одним из направлений реализации Национального проекта «Здоровье» [8] является проведение дополнительной диспансеризации работающего населения, цель которой – максимально полная оценка здоровья работающих, характера имеющихся у них заболеваний, что необходимо для рационального планирования медицинской помощи.

В литературе имеются данные о результатах проведения диспансеризации в отдельных регионах страны [5, 7].

Нами было проведено исследование, целью которого являлось изучение здоровья работающего населения Ленинградской области по результатам профилактических осмотров.

Таблица 2

Распределение респондентов разного возраста по наличию хронических заболеваний, %

Хронические заболевания	Возраст, лет					
	до 20	20–29	30–39	40–49	50–59	60 и старше
Нет	43,9	72,3	60,6	64,0	43,8	40,2
1	50,0	27,7	36,5	25,9	41,0	37,3
2	6,1	–	1,9	7,2	12,4	16,7
3 и более	–	–	1,0	2,9	2,8	5,8

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами была разработана специальная карта исследования, в которую выкопировывались данные из амбулаторных историй болезни пациентов, которые были осмотрены в порядке профилактического осмотра в амбулаторно-поликлинических учреждениях одного из развитых агропромышленных районов Ленинградской области. Всего было заполнено 500 карт. Далее проводилась статистическая обработка полученных данных: их группировка, шифровка, составление групповых статистических таблиц, расчет экстенсивных и интенсивных показателей, их ошибок, оценка достоверности разности показателей по критерию Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре осмотренных большую часть (71,5 %) составили женщины (и, соответственно, 28,5 % – мужчины). В возрастной структуре наибольшую долю составили пациенты 40 – 49 (26,8 %), 50 – 59 (20,1 %), 30 – 39 лет (19,9 %). Достаточно значительным (19,5 %) оказался удельный вес пациентов 60 лет и старше. 12,5 % пришлось на долю лиц 20 – 29 лет, и только 1,2 % – на лиц более молодого возраста.

Большинство (78,5 %) прошедших профилактический осмотр трудились на промышленных предприятиях; 13,4 % – в государственных (муниципальных) учреждениях; 8,2 % – в частных (коммерческих) организациях. Среди мужчин выше была доля работающих в учреждениях и частных структурах, среди женщин – на промышленных предприятиях. 28,6 % осмотренных были рабочими; 66,4 % – служащими; 5,0 % занимали руководящие должности.

В процессе анализа полученных данных на первом этапе нами был изучен характер имевшихся у пациентов заболеваний (по анамнестическим сведениям и записям в медицинской документации) до проведения осмотра. При этом было установлено, что хронические заболевания имелись почти у половины (44,7 %) работающих, в том числе у 33,8 % – одно; у 8,3 % – два; у 2,7 % – три и более.

Характер имевшихся заболеваний приведен в табл. 1, из данных которой видно, что почти у каждого третьего (27,2 %) пациента имелись выявленные заболевания костно-мышечной системы, у каждого десятого (10,2 %) – гипертоническая болезнь; в меньшем проценте случаев встречались другие заболевания. Среди мужчин чаще была выявлена ишемическая болезнь сердца, среди женщин – патология эндокринной системы (сахарный диабет, ожирение).

Доля имевших хронические заболевания, как и следовало ожидать, была наиболее высокой в старшей возрастной группе (59,8 %), однако значительной – также в возрасте 50 – 59 (56,2 %) и, как ни странно, среди лиц моложе 20 лет (56,1 %) (табл. 2).

Важно отметить, что гипертоническая болезнь встречалась среди лиц всех возрастных групп, достигая максимума (22,6 %) в возрасте 60 лет и старше. Ишемическая болезнь сердца отмечалась, начиная с возрастной группы 20 – 29 лет, в которой отметили ее наличие 7,8 % пациентов. Ниже был показатель в возрастных группах 30 – 39 (1,0 %), 40 – 49 (3,6 %), 50 – 59 лет (3,8 %) и достигал 12,8 % в возрасте 60 лет и старше. Сахарный диабет в небольшом проценте случаев имел место у пациентов в возрасте 20 – 29 (1,5 %), 30 – 39 лет (1,0 %); вдвое увеличивается его частота в 40 – 49 (3,6 %) и 50 – 59 лет (3,8 %), и еще почти вдвое (до 6,9 %) – в возрасте 60 лет и старше. Процент лиц с ожирением был максимальным в возрасте до 20 (19,5 %) и 50 – 59 лет (15,2 %) и мало отличался в других возрастных группах, составляя 6,3 % в 20 – 29 лет; 7,8 % в 30 – 39 лет; 6,4 % в 40 – 49 лет; 4,9 % в 60 лет и старше. Имеется четкая тенденция к повышению с увеличением возраста процента лиц, имеющих заболевания костно-мышечной системы. Так, в возрасте моложе 20 лет показатель составляет 16,7 %; в возрастной группе 30 – 39 лет данная патология имеет место у каждого четвертого (25,4 %) работающего, а в возрасте старше 50 лет – у трети осмотренных (33,9 %).

На следующем этапе исследования нами был изучен характер патологии, выявленной в процессе проведения профилактического осмотра. Следует подчеркнуть, что те или иные заболевания (патологические состояния) были выявлены практически у всех (90,4 %) осмотренных пациентов, в том числе одно – у 26,3 %; два – у 29,6 %; три и более – у 34,5 %. Для женщин в большей степени, чем для мужчин, была характерна множественность патологии (три и более заболеваний выявлялись соответственно в 40,2 и 22,2 % случаев).

Изучение характера выявленной патологии (табл. 3) показало следующее. Почти у половины (48,1 %) осмотренных имелась патология органа зрения. В 40,9 % случаев были выявлены отклонения от нормы биохимических показателей. Примерно у каждого пятого были выявлены болезни системы кровообращения (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и варикозное расширение вен нижних конечностей), заболевания костно-мышечной системы, новообразования (в подавляющем большинстве – доброкачественные), повышенный уровень глюкозы; у 40,8 % женщин имелась гинекологическая патология; в каждом десятом случае выявлялись болезни органов пищеварения и прочая патология. Среди женщин достоверно ( $p < 0,05$ ) большим, чем среди мужчин, был процент выявления заболеваний костно-мышечной системы, органов пищеварения, новообразований и прочей патологии.

Заболевания и патологические состояния были выявлены у всех лиц младше 20 и старше 60 лет и

Таблица 3

**Процент осмотренных, у которых были выявлены различные нарушения при профилактическом осмотре**

Характер выявленных нарушений	%		
	мужчины	женщины	оба пола
Изменение биохимических показателей	37,2	42,3	40,9
Повышенный уровень глюкозы	15,7	19,4	18,4
Патология органа зрения	46,0	49,5	48,5
Гинекологические заболевания	–	40,8	–
Варикозное расширение вен	19,6	21,2	20,8
Болезни системы кровообращения	17,7	21,0	20,1
Болезни костно-мышечной системы	13,4	20,8	18,7
Новообразования	13,4	20,8	18,7
Болезни органов пищеварения	6,7	11,5	10,2
Прочие	10,7	10,2	10,3

практически у всех в 50 – 59 лет (98,7 %) и 40 – 49 лет (92,9 %) (табл. 4). Ниже был показатель в возрастных группах 20 – 29 лет (72,3 %) и 30 – 39 лет (86,1 %). Важно отметить также, что среди лиц старшей возрастной группы более чем в половине случаев выявлялось три и более заболеваний. Однако и в более младших возрастных группах имела место множественная патология: доля случаев трех и более заболеваний (патологических состояний) колебалась от 18,4 до 44,7 %.

Интересно отметить, что среди лиц с отсутствием в анамнезе хронических заболеваний те или иные заболеваний (патологические состояния) были выявлены в 87,2 % случаев (при наличии их показатель превышал 90 %).

По результатам профилактического осмотра почти всем (88,4 %) осмотренным были даны различные рекомендации, в том числе 32,6 % – одна; 24,9 % – две; 23,5 % – три и более. Их среднее число составило  $1,91 \pm 0,06$  ( $1,78 \pm 0,11$  у мужчин и  $1,96 \pm 0,07$  у женщин). Более чем половине (52,6 %) было рекомендовано наблюдение «узкого» специалиста; почти половине осмотренных были даны рекомендации по диете; трети (33,2 %) было рекомендовано повторить лабораторные анализы, а почти четверти (23,8 %) – провести дополнительные инструментальные исследования; каждому пятому

Таблица 4

**Распределение лиц разного возраста по наличию заболеваний и патологических состояний, выявленных при профилактических осмотрах, %**

Заболевания	Возраст, лет					
	до 20	20–29	30–39	40–49	50–59	60 и более
Нет	–	27,7	13,9	7,1	1,3	–
1	60,0	30,8	31,7	26,6	25,0	15,2
2	20,0	23,1	30,7	30,6	29,0	33,3
3 и более	20,0	18,4	23,7	36,2	44,7	51,5

(21,1 %) рекомендовали наблюдение терапевта; 6,1 % — плановую операцию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Здоровье работающего населения требует пристального внимания. Важным этапом в системе мер по его оптимизации является своевременное полное выявление всех имеющихся у пациентов хронических заболеваний (патологических состояний), что достигается путем проведения регулярных профилактических осмотров. Полученные в ходе осмотров данные должны быть взяты за основу при определении потребности работающего населения в различных видах медицинской помощи. Выявленный в данном исследовании высокий уровень патологической пораженности работающих определяет необходимость последующей плановой систематической работы по оздоровлению данного контингента с учетом специфики трудовой деятельности и возможностей существующей в различных муниципальных образованиях системы здравоохранения. Для этого в каждом из них должны быть составлены соответствующие планы с указанием объема, характера медицинских (профилактических и лечебно-диагностических) мероприятий с определением объема и источников финансирования и структур, ответственных за их реализацию. Это будет способствовать повышению экономической эффективности (целесообразности) проведения осмотров и заинтересованности в их проведении как работающих, так и медицинских учреждений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белов В. Б. К вопросу о детерминантах общественного здоровья // Бюлл. НИИОЗ. — 2012. — Вып. 2. — С. 31 — 34.
2. Государственный доклад "О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2012 году". URL: [http://rospotrebнадзор.ru/c/document\\_library/get\\_file?uuid=9673664f-01b6-4526-9638-62c095c5da4f&groupId=949409](http://rospotrebнадзор.ru/c/document_library/get_file?uuid=9673664f-01b6-4526-9638-62c095c5da4f&groupId=949409).
3. Измайлова О. А., Преображенская Е. А., Белоусова Л. Н. Этапность в профилактике профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний у работников крупных промышленных предприятий // Профессия и здоровье: Материалы XI Всерос. конгр. — М., 2012. — С. 206 — 209.
4. Измеров Н. Ф., Тихонова Г. И. Проблемы здоровья работающего населения в России // Проблемы прогнозирования. — 2011. — № 3. — С. 7 — 10.
5. Ким А. В., Данилов В. Т. Анализ состояния здоровья работающих граждан по результатам проведенной в 2007 — 2012 годах дополнительной диспансеризации // Проблемы городского здравоохранения. Вып. 8: сб. науч. тр. / под ред. проф. Н. И. Вишнякова. — СПб., 2013. — С. 44 — 45.

6. Концепция развития системы здравоохранения РФ до 2020 г.". URL: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom%2012/1-9.pdf>.

7. Малютина Н. Н., Еремеев Р. Б., Тараненко Л. А. и др. Некоторые показатели здоровья работающего населения Пермского края и задачи по его укреплению на ближайшие годы // Медицина труда и пром. экол. — 2012. — № 12. — С. 4 — 8.

8. Национальный проект «Здоровье». URL: <http://www.rg.ru/sujet/2466/>.

9. Указ Президента РФ от 12 мая 2009 г. «О стратегии национальной безопасности РФ до 2020 г.». URL: <http://rudocs.exdat.com/docs/index-272669.html>.

10. Щепин О. П., Петручук О. Е., Коротких Р. В., Давлетшина Ф. Р. Диспансеризация и здравоохранение в России. Сообщение 1: Состояние здоровья населения и организация профилактических осмотров // Проблемы соц. гигиены, здравоохранения и истории мед. — 2011. — № 2. — С. 3 — 7.

11. WHO. URL: <http://www.who.int/ru/index.html>.

## РЕЗЮМЕ

*Н. Г. Петрова, С. Е. Тептин, С. Г. Погосян*

### Современные проблемы охраны здоровья работающего населения России

По данным профилактических осмотров работающего населения одного из районов Ленинградской области была изучена распространенность хронических заболеваний и патологических состояний. Было установлено, что таковые имелись практически у всех (90,4 %) осмотренных пациентов, в том числе одно — у 26,3%; два — у 29,6%; три и более — у 34,5 %. Для женщин в большей степени, чем для мужчин, была характерна множественность патологии (три и более заболевания выявлялись соответственно в 40,2 и 22,2 % случаев). Полученные данные должны являться основой для планирования объема профилактических и лечебно-диагностических мероприятий среди работающих.

**Ключевые слова:** здоровье, работающее население, профилактические осмотры, дополнительная диспансеризация.

## SUMMARY

*N. G. Petrova, S. E. Teptin, S. G. Pogosyan*

### Current problems of health protection of the working population in Russia

The authors studied the extent of chronic diseases and of pathological conditions in the working people in one district of the Leningrad region using the data of prophylactic examination. The analysis showed that practically all people (90.4 % of the examined people) had chronic diseases: 26.3 % of the people had one pathology, 29.6 % had two diseases, and 34.5 % of the people had three and more pathologies. The women were more vulnerable than the men to three and more pathologies (40.2 % and 22.2 % of the cases respectively). The data obtained should be the basis for planning of the scope of preventive, curative and diagnostic measures for the working population.

**Key words:** health, the working population, preventive examinations, additional medical examination.

© Лу Чжуцзин, Н. В. Шулешова, А. А. Скоромец, 2014 г.  
УДК 616.831.71-002.16

**Лу Чжуцзин, Н. В. Шулешова,  
А. А. Скоромец**

## **ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ФУА–АЛАЖУАНИНА (описание клинического наблюдения с обзором литературы)**

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

### **ВВЕДЕНИЕ**

Ангиодисгенетическая некротическая миелопатия, или подострый некротический миелит, — это редкое сосудистое заболевание спинного мозга и редко встречающийся крайний вариант спинальных дуральных артериовенозных фистул, который поражает наименьшую часть больных, называемое также болезнью Фуа — Алажуанина [2–4]. Соотношение мужчин и женщин с синдромом Фуа — Алажуанина составляет почти 5:1. Расстройство обычно возникает у пациентов старше 50 лет; у пациентов моложе 30 лет сообщается редко. В 1926 г. французские невропатологи Ch. Foix (1882–1927) и Th. Alajouanine (род. в 1890 г.) описали болезнь [1, 5, 6, 8], обусловленную патологическим разрастанием сосудов спинного мозга и его оболочек с последующим некрозом ткани спинного мозга, которая проявляется очаговыми неврологическими симптомами соответственно локализации поражений [2, 4]. В описанном Ч. Фуа и Т. Алажуанина наблюдении возникновение подострой миелопатии с развитием тромботических процессов в сосудах спинного мозга, в конечном итоге, вызвало смерть пациента. Несколько лет спустя, в 1931 г., Лермитт и др. признали, что этот процесс был связан с артериовенозной мальформацией спинного мозга. В настоящее время на основании многочисленных гистологических исследований установлено, что так называемый некротический миелит возникает вследствие интрамедуллярных сосудистых уродств, а не воспалительного процесса, как это предполагалось на протяжении многих лет [7]. Эти сосудистые уродства располагаются как по поверхности спинного мозга, так и внутри него. Таким образом, было принято считать, что быстро прогрессирующая миелопатия — это результат нарушения кровообращения в спинном мозге. Этот процесс стал известен как синдром Фуа — Алажуанина (СФА) [5, 6].

### **КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

Пациент Д., 35 лет, поступил с жалобами на слабость, онемение в стопах и пальцах нижних конеч-

ностей, боли в пояснично-крестцовой области с периодическим ее распространением в правую ногу. Описанные жалобы появились и стали беспокоить в течение недели после перенесенного ОРВИ, пациент был госпитализирован с диагнозом «Ишиас?». При поступлении и неврологическом осмотре выявлялось отсутствие парезов, двустороннее повышение коленных рефлексов, отсутствие ахилловых рефлексов и патологических знаков; полиневритические чувствительные расстройства в виде гиперестезии по типу «носков» с уровня голеностопных суставов без нарушения глубокой чувствительности. Пальпация остистых отростков была умеренно болезненна в поясничном отделе позвоночника, симптомов натяжения не выявлено; в позе Ромберга был устойчив. Однако через 14 часов, после сна, возникло ухудшение самочувствия, появилась слабость в нижних конечностях и нарушение функции тазовых органов по типу острой задержки мочи на фоне субфебрильной температуры тела. При повторном неврологическом осмотре выявлялись легкий нижний парапарез с низким мышечным тонусом, который уже через несколько часов повысился, высокий коленный рефлекс и отсутствие ахилловых рефлексов, без патологических знаков, а также парагипалгезия с уровня D11 и нарушением суставно-мышечного чувства в пальцах ног. Пяточно-коленную пробу выполнял нечетко из-за пареза. Симптомы натяжения не выявлялись; перкуссия остистых отростков была болезненна в верхнепоясничном отделе позвоночника. Делается заключение: синдром поперечного поражения спинного мозга, генез которого требует уточнения. В клиническом и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи — без патологии; рентгенограммы органов грудной клетки в норме. К терапии добавлены глюкокортикоиды, антибиотики, отменены витамины. Срочно выполняется КТ грудного отдела позвоночника, при которой данных об образовании спинного мозга не получено. В течение последующих двух дней сохраняется нарушение тазовых функций с отсутствием позыва к мочеиспусканию, нарастает нижний парапарез до 3,5 балла с высокими глубокими рефлексами без патологических знаков; повышается уровень проводниковой парагипестезии (до уровня D10), что сопровождается явлениями гиперпатии в дистальных отделах ног, при отсутствии менингеальных знаков. При проведении МРТ грудного отдела позвоночника выявлена картина интрамедуллярного процесса на уровне сегмента Th7-8 и тел Th9, Th10 позвонков (рис. 1).

При ретроспективном анализе МРТ грудного отдела позвоночника можно видеть изменения в заднем субарахноидальном пространстве, характерные для АВМ (на сагиттальных и корональных срезах), измененные извитые сосуды перимедул-

лярно, в том числе вентрально (на аксиальных срезах), и признаки центрального ишемического поражения спинного мозга на грудном и поясничном уровнях (на сагиттальных и коронарных срезах). Больной в срочном порядке переведен в нейрохирургический стационар в связи с подозрением на интрамедулярную опухоль, где через сутки произведено оперативное вмешательство: ламинэктомия ThVII-ThX, частичная ThVI, миелотомия на уровне ThVIII, микрохирургическая биопсия интрамедулярной опухоли, расширенная пластика твердой мозговой оболочки (ТМО) искусственной ТМО. Во время оперативного вмешательства в проекции ThVIII позвонка хирургами отмечена обильная сосудистая сеть на ТМО и на спинном мозге, утолщение спинного мозга на этом уровне. При гистологическом исследовании — арахноидальная оболочка с участками гиперплазии, микропетрификациями и гиалинозом; очень мелкие фрагменты ткани мозга с признаками аутолиза со скоплением лимфоцитоподобных клеток; опухолевой ткани обнаружено не было. Гистологическое заключение: имеют место последствия воспаления и/или травмы. В послеоперационном периоде отмечалось нарастание двигательных расстройств до пареза в ногах с выпадением брюшных, коленных и ахилловых рефлексов; проводниковая анестезия с уровня сегмента DIX, суставно-мышечное чувство сохранено лишь в коленных суставах. На 10-е сутки после операции отмечалось повышение температуры тела до 39–40 °С. При контрольной люмбальной пункции в спинно-мозговой жидкости выявлялись свежие эритроциты, что было расценено как путевая кровь. Урологом диагностирован нейрогенный мочевого пузыря, хроническая задержка мочи, хронический цистит в активной фазе, что послужило причиной перевода пациента в многопрофильный стационар. С 16-х суток после операции на фоне

гипертермии тела появляется слабость в руках до 4 баллов, а с 22-х суток — нарастание пареза в руках до 2б дистально, 3б — проксимально. В многопрофильном стационаре исключалась вирусная и туберкулезная этиология восходящего миелита. При контрольной МРТ шейного и грудного отдела спинного мозга и трактографии выявлена МРТ-картина поражения спинного мозга, которая представлена отеком и вторичной демиелинизацией. Сделано заключение: наиболее вероятно, имеется воспалительный процесс спинного мозга (миелит) (рис. 2).

На фоне проводимого интенсивного лечения высокими дозами кортикостероидов, смены антибиотиков, инфузионной терапии отмечалось нарастание неврологических симптомов в виде усиления верхнего парапареза до пареза в дистальных отделах рук, что было связано с восходящим поражением спинного мозга. При исследовании ликвора выявлены иммуноглобулины G к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна — Барр, а также токсоплазма гондии. Течение заболевания осложнилось геморрагическим синдромом (развитие геморрагического цистита) и воспалительным процессом (гнойным орхитом). С 37-х суток после операции наступило резкое ухудшение состояния больного в виде резкого нарастания дыхательной недостаточности и вздутия живота. Больному оказывалось реанимационное пособие, однако оно было неэффективным; смерть больного наступила на 45-е сутки от начала заболевания. На секции установлен патологоанатомический диагноз основной: «Хронический миелит (неуточненной этиологии) грудного отдела позвоночника. Операция: ламинэктомия Th7-Th10, частичная Th6, миелотомия на уровне Th8, расширяющая пластика ТМО. Биопсия: последствия травмы или/и воспаления. Осложнения: отек и дистрофические изменения головного мозга. Отек легких. Флеботромбоз вен парапростатиче-

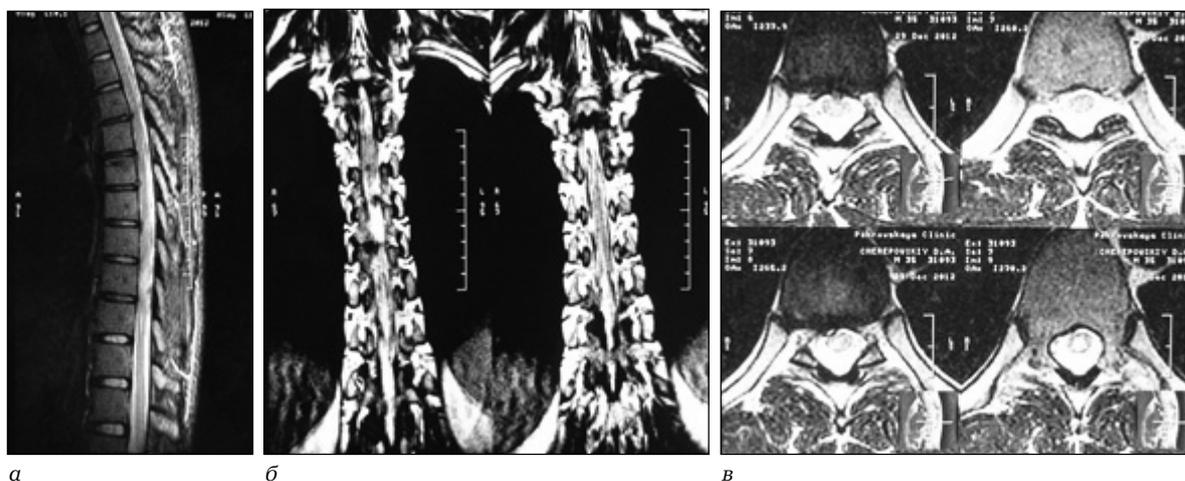


Рис. 1. МРТ грудного отдела больного Д, 35 лет (объяснения в тексте); Т2-ВИ: а — сагиттальная проекция; б — корональная проекция; в — аксиальная проекция

ской жировой клетчатки. Тромбоэмболия левой и правой легочных артерий. Левосторонняя нижнедолевая инфаркт-пневмония (инфаркт с нагноением). Правосторонняя нижнедолевая очагово-сливная пневмония. Операция: троакарная цистостомия. Правосторонний гнойно-некротический орхит. Острое общее венозное полнокротие».

### ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном случае заболевание протекало подостро, с развитием клиники синдрома поперечного поражения спинного мозга по типу некротизирующей ишемической миелопатии (синдром Фуа – Алажуанина). Изменения сосудов грудного и поясничного отделов спинного мозга подтверждались данными нейровизуализации, проведенной в дооперационном периоде, а также интраоперационными находками, нашедшими свое отражение в описании хода оперативного вмешательства. В данном наблюдении сложность диагностики заключалась в достаточно быстром развитии и нарастании очаговых неврологических симптомов (7–10 дней), начавшихся с радикулярного синдрома и завершившихся признаками поперечного поражения спинного мозга на грудном, поясничном, а затем и шейном уровнях, с летальным исходом на 45-е сутки от начала болезни; обнаружении при обследовании в спинномозговой жидкости антител к вирусам Эпштейна – Барр, цитомегаловирусу и токсоплазме гондии; сложности в интерпретации МР-картины как проявления интрамедуллярного объемного процесса, а позже – миелита. В данном случае имелась врожденная сосудистая мальформация грудного отдела спинного мозга, тромбоз сосудов которой, вероятно, был спровоцирован острой респираторной вирусной инфекцией в начале заболевания. Несмотря на проведенную хирургическую декомпрессию спинного мозга и проводив-

шуюся интенсивную терапию, направленную на восстановление функций спинного мозга и лечение возникших осложнений, у пациента происходило нарастание и распространение тромботических процессов на шейный отдел спинного мозга и сосуды малого таза. Смерть наступила от многочисленных осложнений, включая гнойные, геморрагические и эмболические (ТЭЛА) осложнения. Таким образом, когда речь идет о быстро прогрессирующем миелите неясной этиологии, всегда надо обращать внимание на возможность первичного сосудистого поражения спинного мозга вследствие сосудистой мальформации, о чем может свидетельствовать скорость нарастания очаговых неврологических симптомов. В период манифестации болезни характерно возникновение кратковременного болевого дорсалгического синдрома и признаков поражения спинно-мозгового корешка, имитирующих пояснично-крестцовую радикулопатию. Однако быстрое прогрессирование процесса (несколько часов и/или дней), появление признаков вегетативной дисфункции (задержка мочи, которая может сменяться императивными позывами к мочеиспусканию и истинным недержанием мочи), наряду с появлением проводниковых двигательных и чувствительных расстройств, будут указывать на сосудистый характер спинального патологического процесса. Следует также учитывать быстроту динамики очаговых неврологических симптомов, когда при грудной АВМ в начальной стадии процесса могут выявляться пирамидные знаки, которые вскоре исчезают, и центральный (или смешанный) парез трансформируется в периферический, что связано с распространением поражения на грудной и поясничные отделы спинного мозга. Дополнительные гнойные осложнения являются серьезным фактором риска прогрессирования тромботических процессов в сосудах не только спинного мозга,

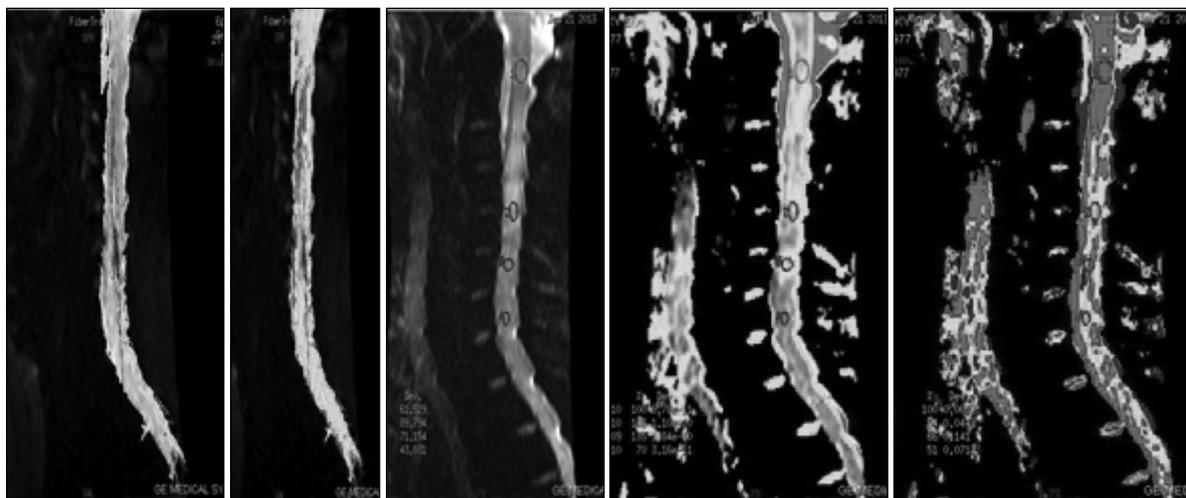


Рис. 2. МР-трактография спинного мозга больного Д. (объяснения в тексте)

но и во всех остальных. Для постановки диагноза СФА следует учитывать не только вариант клинического течения болезни, но и данные дополнительных методов исследования: МРТ позвоночника, спинальной МР-ангиографии, МР-трактографии и др. Оптимальной является селективная спинальная ангиография, а оптимальным методом лечения больных с СФА — применение адекватной антикоагулянтной терапии, а также хирургический способ в виде раннего внутрисосудистого вмешательства.

## РЕЗЮМЕ

*Лу Чжуцзин, Н. В. Шулешова, А. А. Скоромец*

**Особенности клинического течения синдрома Фуа–Алажуанина (описание клинического наблюдения с обзором литературы)**

Целью работы является совершенствование диагностики спинальных АВМ. Для постановки диагноза болезни Фуа – Алажуанина следует учитывать быстроту развития, объем и динамику очаговых неврологических симптомов спинального поражения и данные дополнительных методов исследования: МРТ позвоночника и спинного мозга, спинальной МР-ангиографии, МР-трактографии и др. Оптимальной для обнаружения спинальных АВМ является селективная спинальная ангиография. Лечение должно включать антикоагулянты и хирургические методы.

**Ключевые слова:** спинальные артериовенозные мальформации, синдром Фуа – Алажуанина.

## SUMMARY

*Z. Lu, N. V. Shuleshova, A. A. Skoromets*

## Special features of Foix-Alajouanine syndrome (clinical course)

The aim of the work is to improve the diagnostics of spinal AVMs. For the proper diagnosis of Foix-Alajouanine syndrome the speed of progression and the dynamics of the spinal focal neurological signs, as well as the volume of the spinal lesion should be taken into account. Evaluation of the results of additional methods of investigation: spinal MRI, spinal MR angiography, MR-tractography, etc. is also needed. Selective spinal angiography remains the optimal diagnostic method for spinal AVMs. The treatment must include anticoagulants and surgery.

**Key words:** spinal arteriovenous malformations, Foix-Alajouanine syndrome.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александров С. В., Моргунов В. А., Агарчева Л. С. Ангиодисгенетическая некротизирующая миелопатия (синдром Фуа-Алажуанина) // Архив патологии. — 1996. — № 5. — С. 55–59.
2. Большой медицинский словарь. — 2000.
3. Игнатъева Е. Н. Ангиодисгенетическая миеломалация (болезнь Фуа-Алажуанина) // Архив патологии. — 1970. — № 10. — С. 53–57.
4. Никуфоров А. С. Неврология // Полный толковый словарь. — 2010.
5. Скоромец А. А., Скоромец А. П., Скоромец Т. А., Тиссен Т. П. Спинальная ангионеврология: рук-во для врачей. — СПб.; М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 608 с.: ил.
6. Скоромец А. А., Тиссен Т. П., Панюшкин А. Н., Скоромец Т. А. Сосудистые заболевания спинного мозга. — М.: OZON. ru, 2002.
7. Bodechtel G. Differential diagnose neurologischer Krankheitsbilder // Aufl. Thieme. — 1974.
8. Foxi C., Alajouanine M. La myelite necrotique subaigue // Rev. Neurol. — 1926. — Vol. 33. — P. 1–42.

© В. А. Сергеев, Я. В. Чернявский, 2014 г.  
УДК 616.831-001-06:616.895.8

## В. А. Сергеев, Я. В. Чернявский ШИЗОФРЕНОПОДОБНЫЕ ПСИХОЗЫ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ТЕРАПИИ

Челябинская государственная медицинская академия

## ВВЕДЕНИЕ

Современные представления о травматической болезни головного мозга (ТБГМ), в патогенезе которой, наряду с нарушениями нейродинамических процессов, немаловажная роль принадлежит расстройствам кровообращения и ликвородинамики, а также метаболическим и иммунореактивным из-

менениям [1, 12], позволяют рассматривать возникающую при данном недуге психотическую симптоматику с позиций соматопсихической патологии. Развивающиеся в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы (ЧМТ) психозы с галлюцинаторной и бредовой симптоматикой представляют наибольшие диагностические трудности в плане их отграничения от эндогенных психических расстройств. Одни авторы происхождения данной психопатологии напрямую связывают с ЧМТ [3, 7–9, 11], другие же рассматривают ее главным образом как фактор, провоцирующий экзакербацию эндогенного психоза [2, 4]. Столь различная трактовка этиогенеза указанных расстройств, вероятно, обусловлена неразработанностью до настоящего времени достаточно четких дифференциально-диагностических критериев органических шизофреноподобных расстройств в отдаленном периоде ЧМТ. Все это весьма негативно сказывается как в отношении надежности диагностики [5, 9], так и в реализации адекватной и эффективной лечебной психосоциальной помощи таким больным.

**Цель работы** — выделение клинико-диагностических критериев экзогенно-органических (в периоде отдаленных последствий ЧМТ) и эндогенных галлюцинаторно-бредовых расстройств на основе клинико-феноменологического анализа для осуществления дифференциальной диагностики и лечебно-реабилитационной помощи, а также прогноза и решения вопросов экспертизы больных с галлюцинаторной и бредовой симптоматикой различного генеза.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинически, с помощью традиционного клинико-психопатологического метода и клинико-феноменологического анализа, а также с использованием клинической формализованной шкалы оценки психотических симптомов (PANSS) обследованы 102 пациента в возрасте от 18 до 45 лет (71 мужчина, 31 женщина), находившихся на стационарном лечении с галлюцинаторной и/или бредовой симптоматикой. Из них 35 больных с эндоморфной галлюцинаторно-бредовой симптоматикой в отдаленном периоде ЧМТ и прямо обусловленной перенесенной ЧМТ — основная группа (ОГ); 34 больных с сочетанной патологией — шизофренией и ЧМТ в анамнезе, имевшей место уже после манифестации эндогенной патологии, и наличием галлюцинаторно-бредовой симптоматики — группа сравнения 1 (ГС-1); 33 больных с эндогенной галлюцинаторно-бредовой симптоматикой в рамках шизофрении без ЧМТ в анамнезе — группа сравнения 2 (ГС-2).

Средний возраст манифестации галлюцинаторно-бредовых психозов составил в группе ОГ 26,4 года; ГС-1 — 27,7 года; ГС-2 — 24,4 года. Длительность заболевания: 2,4; 5,8; 6,3 года соответственно. Все пациенты групп ОГ и ГС-1 перенесли закрытую ЧМТ. В первой из них сотрясения головного мозга имели место у 27 (77 %) больных, ушибы легкой степени — у 8 (23 %); во второй сотрясения зафиксированы у 24 (70 %) и легкие ушибы мозга — у 10 (30 %).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По клиническим проявлениям галлюцинаторно-бредовые расстройства у всех больных изучаемых групп соответствовали критериям острого неуточненного эпизода шизофрении (по МКБ-10), без существенных межгрупповых различий по тяжести симптоматики. Клинико-психопатологический анализ зафиксировал наличие галлюцинаторного синдрома, не сопровождавшегося какой-либо бредовой симптоматикой, у 64 % больных группы ОГ и у 18 % больных группы ГС-1, тогда как в группе ГС-2 пациентов с исключительно галлюцинаторной симптоматикой не было, что статистически значимо различало эти три группы между собой ( $p < 0,05$ ).

Галлюцинаторно-бредовый синдром наблюдался у 36 % больных группы ОГ; 54 % — ГС-1; 33 % — ГС-2. В целом же галлюцинаторный синдром, как сопровождавшийся бредовой симптоматикой, так и без таковой, присутствовал у 100 % больных группы ОГ (72 % — зрительные, 20 % — слуховые, 8 % — сочетание зрительных и слуховых); ГС-1 — у 72 % (24 % — зрительные, 10 % — слуховые, 38 % — зрительные и слуховые); ГС-2 — у 36 % (30 % — слуховые, 6 % — зрительные и слуховые), что также на статистически достоверном уровне различало группы ( $p < 0,05$ ).

Бредовый синдром выявлен у 28 % больных группы ГС-1 и 67 % ГС-2, тогда как в ОГ больных с чисто бредовой симптоматикой не было. Психопатологический анализ структуры бредовых синдромов зафиксировал паранояльный синдром в группах ГС-1 у 57 % больных и ГС-2 — 42 % при отсутствии такового в ОГ ( $p < 0,05$ ); параноидный — у 36 % больных группы ОГ, 42 % — ГС-1, 54 % — ГС-2; парафренный — лишь у 3 % обследуемых группы ГС-2.

Клинико-феноменологический анализ также выявил определенные межгрупповые различия в структуре психопатологической симптоматики. Присущие псевдогаллюцинаторному синдрому характеристики (связь галлюцинаций с патологией мышления и бескритичное отношение к ним; отсутствие естественности и реалистичности в их оформлении, с чувством сделанности и снижением сенсорности; локализация в интра- или экстрапроекции, но всегда в представляемом пространстве и воспринимающихся головой, мозгом) не фиксировались в группе ОГ, отмечаясь у 28,8 % пациентов группы ГС-1 и у 33 % ГС-2, что статистически значимо отличало первую от двух последних ( $p < 0,05$ ).

Иное соотношение по частоте выявления у больных исследуемых групп обнаружил синдром галлюциноза, регистрируемый в виде одного из трех вариантов — органического, идеаторного и псевдогаллюциноза [6]. Органический галлюциноз (характеризовавшийся проекцией в представляемое или воспринимаемое пространство, но всегда без ассимиляции окружающей обстановкой; отсутствием реалистичности; добродушным отношением больного к галлюцинациям) достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) отмечался в группе ОГ (50,4 %), относительно групп ГС-1 (28 %) и ГС-2, где таковые отсутствовали. Идеаторный галлюциноз (с проекцией галлюцинаций только в воспринимаемое пространство; связью с окружающими объективными предметами; реалистичностью оформления, но без веры в его действительное существование, за счет сохранности критики; более аффективной реакцией на обман восприятия) был выявлен у 40,6 % пациентов группы ОГ, тогда как в группе ГС-1 — лишь у 15,2 %, при отсутствии таковых в группе ГС-2

( $p < 0,05$ ). Псевдогаллюциоз, структурно отличающийся от идеаторного лишь интрапроекцией, регистрировался у 9 % больных из группы ОГ и ни у одного из тех, кто входил в группы сравнения.

Истинные галлюцинации (с присущей им экстрапроекцией галлюцинаторного образа, оцениваемого как реально существующий; предшествующим нарушением мышления, утратой критики и бредовой интерпретацией при отсутствии чувства сделанности; с эмоционально-аффективной реакцией, соответствующей содержанию галлюцинаций) наличествовали в дебюте психоза (по анамнестическим сведениям) у 29 % пациентов группы ГС-1 и 33 % ГС-2 и ни в одном из случаев группы ОГ ( $p < 0,05$ ).

Клинико-феноменологический анализ бредовых синдромов выявил в группе ОГ, в сравнении с обследуемыми из групп ГС-1 и ГС-2, большую контактность, открытость больных; более фрагментарную и несистематизированную структуру бреда; достаточно четкую эмоциональную реакцию, не связанную с бредом. У пациентов групп ГС-1 и ГС-2 наблюдалась более выраженная социальная устранимость; сниженная или отсутствующая критика к своему состоянию; эмоционально-аффективная реакция, зависящая от содержания бредовых идей; значительная систематизация бреда.

Сопоставление трех групп изучения по результатам оценки психотических симптомов с помощью шкалы PANSS выявило, что, в сравнении с основной группой, в группе ГС-1 достоверно выше ( $p < 0,05$ ) была оценка как по шкале позитивных (в среднем на 7,4 балла), так и по шкале негативных расстройств (на 4,1 балла). По группе ГС-2 также обнаружено достоверное превышение показателей ( $p < 0,05$ ) по шкале позитивных расстройств (в среднем на 9,7 балла) и по шкале негативных расстройств (на 6,5 балла) относительно группы ОГ.

Различались исследуемые группы также по представленности в них астенической симптоматики и ее структурным особенностям. Так, в группах сравнения астеническая симптоматика, фиксировавшаяся у 27 % больных из ГС-1 и 9 % ГС-2, характеризовалась прогрессирующим падением работоспособности и/или успеваемости в учебе, выраженной умственной утомляемостью, рассеянностью, снижением концентрации внимания, что сочеталось с напряженностью, неконтактностью, подозрительностью. На фоне растерянности и плохого понимания происходящего вокруг периодически случались ни чем извне не спровоцированные бредовые высказывания о экстрасенсорном или ином сверхъестественном воздействии, жестоким обращении, приводящем к подобной рассеянности и утомляемости.

В основной группе ОГ астеническая симптоматика выявлялась у 63 % больных и была представлена, помимо рассеянности и снижения концент-

рации внимания, гиперэстезией, головокружением, слабодушием, забывчивостью, а также достаточно частыми и стойкими нарушениями сна. Интенсивность данной симптоматики менялась под воздействием внешних факторов: перепады барометрического давления, гипертермия, интеркуррентные заболевания, переутомление и психические травмы ухудшали состояние больных.

Еще одна клиническая особенность основной группы — выявление у значительной части больных эпилептиформной пароксизмальной симптоматики (30 %) в виде моторных и сенсорных пароксизмов, при крайней редкости таковых в группе ГС-1 (6,3 %) и полном ее отсутствии в группе ГС-2 ( $p < 0,05$ ).

Межгрупповые различия обнаружились и при анализе клинико-динамических характеристик. Так, сопоставление больных по характеру терапевтической динамики галлюцинаторной и бредовой симптоматики выявило редукцию симптомов в группе ОГ на 4-й неделе в 31,3 % случаев. В группе ГС-1 редукция симптомов в те же сроки наблюдалась у 56,6 % пациентов, в контроле (ГС-2) — у 70,5 %, что значимо различало последнюю с двумя первыми группами ( $p < 0,05$ ). Частота рецидивирования психотических эпизодов, оставаясь неизменной на протяжении всей болезни примерно у 70 % пациентов из групп с ОГ и ГС-1, достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) подвергалась тем или иным изменениям у больных группы ГС-2 (преимущественно их учащением — 32,1 % или переходом в непрерывное течение — 20 %).

Исходя из положения о том, что ТБГМ является в определенном смысле соматопсихической патологией, а также учитывая особенности патогенеза данного заболевания, при курации больных как с шизофреноподобными расстройствами в отдаленном периоде ЧМТ, так и с шизофренией, осложненной церебральной травмой, нами широко практиковалось включение в лечебные программы препаратов, способствующих улучшению кровоснабжения головного мозга и ликвородинамики (сосудистая, рассасывающая и дегидратационная терапия), а также церебропротекторов и ноотропов, что доказало свою целесообразность в ходе проведения адресной терапии указанным контингентам. Некоторыми особенностями у этих больных отличалась и антипсихотическая терапия — в сравнении с группой ГС-2, дозы нейролептических препаратов у пациентов основной группы были, как правило, в 1,5–2 раза ниже, в связи с повышенной частотой и большей выраженностью у них экстрапирамидных осложнений. Очевидно, именно этим определялась и более поздняя редукция психотической симптоматики у пациентов данной группы (особенности терапевтической динамики указаны выше). Кроме прочего, у больных группы ОГ

увеличение доз нейролептиков (зачастую сопровождавшееся нарастанием экстрапирамидной симптоматики) не приводило к желаемому положительному эффекту быстрее, чем ведение больных на меньших дозах тех же препаратов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты сравнительного клинко-психопатологического и клинко-феноменологического анализа больных с психозами травматического, эндогенного и сочетанного генеза свидетельствуют о том, что в группе больных с психотической шизофреноподобной симптоматикой, прямо обусловленной ЧМТ (ОГ), наиболее типичным был синдром галлюциноза (идеаторного, органического или псевдогаллюциноза) и в гораздо меньшей степени бредовые расстройства, развивавшиеся на высоте галлюциноза (и то далеко не всегда), с достаточно быстрой их редукцией и восстановлением критики при купировании галлюцинозоподобной симптоматики. Больные, входившие в группы сравнения (ГС-1 и ГС-2), отличались от основной группы наличием стойких бредовых расстройств и достаточно частой представленностью псевдогаллюцинозного синдрома, а также меньшей частотой и иной структурой астенического синдрома.

Несмотря на существенное структурно-синдромальное сходство клинических проявлений у больных трех исследуемых групп, анализ их клинко-феноменологических и клинко-динамических характеристик (с учетом анамнестических сведений) позволяет в значительной части случаев с достаточной достоверностью верифицировать соответствующий диагноз. Привлечение объективно-инструментальных методов (ЭЭГ, КТ или МРТ и др.) существенно повышает надежность диагностики, но, тем не менее, далеко не всегда обеспечивает должный уровень таковой, что затрудняет адресную подборку и реализацию эффективных лечебно-реабилитационных программ. Все это обуславливает необходимость расширения диапазона диагностических критериев за счет привлечения клинических шкал и методов экспериментально-психологической диагностики (включая нейропсихологическую) с целью обеспечения комплексного исследования указанных контингентов больных с учетом их клинических, психологических и социальных характеристик, что, в свою очередь, может служить фундаментом для разработки адекватных форм медико-психолого-социальной помощи этим больным.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аминов М. М. Компьютерная томография при последствиях ушибов головного мозга // Вестн. рентгенол. и радиол. — 1995. — № 6. — С. 5–7.

2. Гордова Т. Н. Отдаленный период закрытой черепно-мозговой травмы в судебно-психиатрическом аспекте. — М.: Медицина, 1973. — 175 с.

3. Даниелян К. Г. Клиника, дифференциальная диагностика и лечение резидуально органических психозов: метод. реком. — Ереван, 1990. — 43 с.

4. Иванец Н. Н. Клиническая структура, динамика и судебно-психиатрическое значение идей ревности у лиц с остаточными явлениями закрытой черепно-мозговой травмы // Вопросы клиники, патогенеза и судебно-психиатр. оценки псих.заболеваний. — М., 1967. — С. 34–49.

5. Либерман К. И. О влиянии черепно-мозговой травмы мирного времени на развитие шизофрении (статистическое исследование) // Журн. невропатии и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 1964 — Т. 64. — № 9. — С. 1369–1375.

6. Рыбальский М. И. Иллюзии, галлюцинации и псевдогаллюцинации. — М.: Медицина, 1989. — 536 с.

7. Смирнов В. Е. Диагностический аспект проблемы поздних травматических психозов // Труды Москов. НИИ психиатрии Минздрава РСФСР. — М., 1979. — С. 110–123.

8. Стрельцова Н. И., Кувшинов Б. А., Гусова А. Б. О дифференциальной диагностике посттравматических шизофреноподобных психозов и шизофрении. / Н. И. Стрельцова, Б. А. Кувшинов, А. Б. Гусова // Неврология и психиатрия (Республикан. межведомств. сб. МЗ УССР). — Киев, 1989. — Вып. 18. — С. 85–88.

9. Шумский Н. Г. Психические нарушения в связи с черепно-мозговой травмой // Руководство по психиатрии под ред. А. В. Снежневского. — М., 1983. — Т. 2 — С. 109–140.

10. Achte K. A., Hillbom E., Aalberg N. Psychoses following warbrain injuries // Acta Psychiatrica Scandinavica. — 1969. — Vol. 45. — P. 1–18.

11. McAllister T. W. Traumatic Brain Injury and Psychosis: What Is the Connection? // Semin. Clin. Neuropsychiatry. — 1998. — Vol. 3. — № 3. — P. 211–223.

12. Morton M. V., Wehman P. Psychosocial and emotional sequelae of individuals with traumatic brain injury: a literature review and recommendations // Brain. Inj. — 1995. — Vol. 9. — № 1. — P. 81–92.

## РЕЗЮМЕ

В. А. Сергеев, Я. В. Чернявский

**Шизофреноподобные психозы при травматической болезни головного мозга: особенности клиники и терапии**

Проведено сравнительное клинко-психопатологическое исследование психотических проявлений у больных трех групп — с шизофреноподобными расстройствами в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы (ЧМТ) (35 человек); шизофренией (33 человек) и сочетанием шизофрении с ЧМТ (32 больных). Выделены клинко-диагностические оценочные критерии, позволяющие дифференцировать галлюцинозно-бредовые расстройства в рамках шизофреномorfных расстройств при травматической болезни головного мозга от соответствующей психопатологической симптоматики при шизофрении. Анализируются особенности терапевтической тактики и некоторые аспекты проблемы прогноза.

**Ключевые слова:** травматическая болезнь головного мозга, отдаленные последствия черепно-мозговой травмы, шизофреноподобные расстройства, клинко-феноменологический анализ.

**SUMMARY***V. A. Sergeev, Y. V. Chernyavskiy***Schizophrenomorphical psychosis in the late period of craniocerebral trauma: clinical picture and management**

A comparative clinical and psychopathological examination of psychotic manifestations in the patients of three groups - with schizophrenomorphical disorders in the late period of craniocerebral trauma (35 patients) with schizophrenia (33

patients), and with a combination of schizophrenia and TBI (32 patients). Marked clinical and diagnostic evaluation criteria allow to differentiate the hallucinatory-delusional disorders within schizophrenomorphical disorders in traumatic disease of the brain from an equal psychopathology in schizophrenia. Particular issues of treatment and prognosis are highlighted.

**Key words:** traumatic disease of the brain, disorders in the late period of craniocerebral trauma, schizophrenomorphical disorders, clinical-phenomenology analysis.

© И. В. Кокшарев, 2014 г.  
УДК [616.831 + 616.714/.716]-001-089

**И. В. Кокшарев**

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И МЕТОДИКА ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ КОРОНЧАТЫХ ФРЕЗ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Нейрохирургическое отделение Елизаветинской больницы, Санкт-Петербург

**ВВЕДЕНИЕ**

Во всем мире общий травматизм как причина смерти стоит на третьем месте, уступая лишь сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям. На повреждения черепа и головного мозга приходится до 40 % среди всех травм, которые являются ведущей причиной летальных исходов и инвалидизации трудоспособного населения [1, 2, 5, 7, 10]. Проблема травматического сдавления головного мозга (ТСГМ) постоянно находится в центре внимания исследователей всего мира не только потому, что число неблагоприятных исходов до сих пор остается высоким (до 30 % — в специализированных и до 80 % — в неспециализированных стационарах), но и благодаря появлению новых методов диагностики, хирургического и консервативного лечения и коррекции [8 — 10]. Возможности современного клинко-диагностического комплекса позволяют в ближайшие сроки после поступления больного в стационар в большинстве наблюдений установить диагноз, получить достоверную информацию о характере патологии и выбрать наиболее рациональную лечебную тактику [4, 6, 7]. Результативность хирургического вмешательства в определенной степени зависит от продолжительности выполнения первого этапа операции — вскрытия черепа, удобного, полноценного подхода

к очагу патологии и минимальной травматичности его выполнения. Решение этих задач обеспечит предотвращение или обратное развитие дислокационных проявлений, являющееся основной причиной гибели больных, и позволит улучшить результаты лечения больных с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) [7, 10].

**Цель** исследования: усовершенствовать результаты лечения тяжелой ЧМТ путем разработки научно обоснованной техники оперативного лечения различных внутримозговых гематом с использованием модифицированных корончатых фрез различного диаметра.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Количество больных, находившихся под нашим наблюдением, составило 211 человек. Из них 105 была произведена трепанация черепа с помощью модифицированных корончатых фрез различного диаметра. Эти больные составили основную группу. Остальные 106 человек образовали контрольную группу, которых трепанировали с применением костно-пластической трепанации или выполняли костно-пластическую трепанацию с последующим удалением костного лоскута в классическом варианте. Все больные были прооперированы в нейрохирургических отделениях г. Череповца и г. Вологды в период с 2000 — 2007 гг. Обе группы больных соответствовали друг другу по клиническим и нейровизуализационным признакам (статистическая достоверность была  $P < 0,05$ ). Весьма существенным отличительным признаком между этими группами было техническое оснащение оперативного вмешательства. В ходе исследования были разработаны модифицированные конструкции корончатых фрез (патент № 2271160 RU.C2. А61.13 17/16.). В модифицированных корончатых фрезах была существенно изменена режущая корончатая часть фрезы, усовершенствованы центроискатель и ограничительная шайба; это позволило сократить время выпиливания костного лоскута, избежать проваливания костного лоскута в полость черепа при последующей аутопластике, добиться полноценной ее герметизации и хорошего косметического эффекта. В основной группе для

выполнения первого этапа операции — трепанации черепа — были применены модифицированные корончатые фрезы различного диаметра (от 25 до 100 мм). Разработаны обоснованные показания для применения модифицированных корончатых фрез различного диаметра в зависимости от состояния пострадавших, характера, локализации и величины компримирующего фактора. У больных контрольной группы для трепанации черепа использовали целый ряд хирургических инструментов, включавших набор копий, фрез, дрелей, проводников А. Г. Подреза, пилки Джигли. В обеих группах больных выпиливание производили с обязательным косым наклоном линии пропила. Необходимо отметить, что использование существующих трепанов для выпиливания костных лоскутов не сопровождается образованием скола их краев и краев костей трепанационного дефекта. Продолжительность оперативного вмешательства от разреза мягких тканей до выпиливания костного лоскута по классической методике у больных с ЧМТ составляет до одного часа. Однако у некоторых больных этот этап операции при наличии экстренной ситуации, обусловленной аксиальной дислокацией, настоятельно требует значительного его сокращения. Кроме того, при использовании классической методики из-за развития выраженного отека — набухания головного мозга — возникает большая опасность при проведении пропилов кости повреждения оболочек самого мозга. Этапность наложения фрезевых отверстий и осуществление пропилов кости с отделением ТМО от швов у больных с высоким внутричерепным и венозным давлением часто сопровождается развитием массивного кровотечения из различных источников.

Напротив, использование модифицированной корончатой фрезы для выпиливания костного лоскута не нуждается в предварительном наложении одного или нескольких фрезевых отверстий, проведения пропилов, соединяющих эти отверстия, гемостазе диплоетических каналов. Выпиленный этой фрезой костный лоскут хорошо консервируется. Идеально подходит для герметичной аутопластики костного дефекта, которая не составляет больших технических сложностей при ее выполнении. Фиксацию костного лоскута выполняли с помощью чрезкостных швов, сделанных под углом к линии пропила или за счет наложенного над костным лоскутом надкостнично-мышечно-апоневротического лоскута. В нижний угол послеоперационной раны вводили резиновый дренаж или трубку от системы для внутривенного введения жидкости с целью активной аспирации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный сравнительный анализ выполнения первого — «костного» — этапа операции с по-

мощью модифицированной корончатой фрезы в основной группе и классической методики костного доступа в контрольной группе больных убедительно показал преимущества методики, примененной в основной группе. При оперативном лечении с применением классических методик в контрольной группе время выполнения первого — «костного» — этапа было значительно продолжительнее. В контрольной группе время выполнения первого этапа оперативного вмешательства у 79 (79,8 %) больных с острыми и подострыми внутричерепными гематомами было на 54,9 % больше, чем в основной группе. Время первого этапа операций при хронических гематомах у 20 (20,2 %) больных было на 55,3 % больше, чем в основной группе, т. е. практически в полтора раза уменьшилось время выполнения первого этапа оперативного вмешательства в основной группе ( $P < 0,05$ ).

При оценке травматичности и степени кровопотери в основной группе отмечалось снижение показателей гемоглобина и гематокрита на  $15,4 \pm 2,9$  % у 63 (60 %) больных с острыми и подострыми внутричерепными гематомами и на  $9,4 \pm 2,6$  % у 33 (31,4 %) пациентов с хроническими субдуральными гематомами в первые трое суток послеоперационного периода. В контрольной группе снижение показателей гемоглобина и гематокрита составило  $19,7 \pm 1,9$  % у 79 (74,5 %) больных с острыми и подострыми внутричерепными гематомами и  $14,6 \pm 3,1$  % у 20 (18,8 %) пациентов с хроническими субдуральными гематомами, что существенно больше, чем в основной группе.

Четко прослеживается уменьшение продолжительности времени восстановления больных в послеоперационном периоде и уменьшение послеоперационного койко-дня при применении разработанной методики.

Так, в основной группе средний послеоперационный койко-день до выписки из стационара составил  $18,6 \pm 1,4$  дня, тогда как в контрольной группе он был  $21,8 \pm 2,1$  дня. Таким образом, в основной группе койко-день после оперативного лечения оказался ниже на 3,2 дня, 14,7 % ( $P < 0,05$ ), по сравнению с больными контрольной группы.

С целью исследования функционального состояния головного мозга у 24 больных в основной группе было выполнено ЭЭГ-обследование через 1,5–7 месяцев после выписки из стационара. Пароксизмальная судорожная активность была зарегистрирована у 3 из 24 человек, а в контрольной группе у 4 из 25 больных.

В основной группе 75 (71,4 %) больным и 68 (64,1 %) пациентам контрольной группы произведена КТ головного мозга в послеоперационном периоде через 6–10 месяцев. У больных контрольной группы в 2 раза чаще выявлялись признаки посттравмати-

ческой энцефалопатии в виде глиоза и поликистоза со стороны оперированного полушария. Эти изменения чаще имели место после декомпрессивных трепанаций черепа, выполненных по классическим методикам.

78 больным (74,5%) основной группы и 73 (68,8%) контрольной группы после трепанаций черепа с удалением костного лоскута в послеоперационном периоде в сроки от 1 до 6 месяцев была сделана пластика дефектов костей черепа.

В основной группе костную пластику круглых посттрепанационных дефектов черепа производили аутокостью, что позволило максимально герметизировать полость черепа с хорошим косметическим результатом. В контрольной группе после выполнения костной аутопластики всегда сохранялись костные дефекты от фрезевых отверстий и частичной височной декомпрессии при рентгенографическом и визуальном исследовании. Полученные данные свидетельствуют о большей эффективности пластики круглым костным лоскутом, полученным при выпиливании модифицированными корончатыми фрезами.

## ВЫВОДЫ

1. Разработаны конструкции модифицированных корончатых фрез различного диаметра (от 25 до 100 мм), позволяющие выпиливать с использованием наклона оси пиления круглые костные лоскуты при первом («костном») этапе трепанации черепа с последующей эффективной аутопластикой.

2. При клинических признаках дислокационного синдрома и угнетения сознания до уровня сопора и глубже, сдавления цистерн основания по данным КТ головного мозга показана экстренная трепанация черепа фрезой максимального диаметра с последующим увеличением размеров трепанационного окна до 12–14 см и выполнением подвижной декомпрессии.

3. В фазе компенсации и субкомпенсации клинических признаков ЧМТ (ясное сознание — оглушение) при наличии смещения срединных структур мозга более 5 мм и деформации цистерн основания показана трепанация черепа фрезами диаметром от 50 до 80 мм в зависимости от объема гематомы, с последующей пластикой трепанационного дефекта аутокостью.

4. При подострых и хронических субдуральных гематомах в фазе компенсации и субкомпенсации клинических признаков показано наложение фрезевого отверстия корончатой фрезой минимального диаметра с последующим дренированием гематомы. В случае формирования многокамерных хронических субдуральных гематом диаметр фрезы подбирается индивидуально, от 50 до 80 мм. Их диаметр зависит от количества и локализации соединительнотканых перемычек и учитывает возмож-

ности дренирования различных камер через одно трепанационное отверстие.

5. Проведен сравнительный анализ оперативного лечения и показана эффективность применения модифицированных корончатых фрез различного диаметра, которая выражалась в сокращении времени формирования костного лоскута на 50 %, уменьшении травматичности и кровопотери на 4,3 %, уменьшении послеоперационного койко-дня на 14,7 % по сравнению с контрольной группой, а также сопровождалась хорошим косметическим эффектом и максимальной герметизацией дефектов черепа аутокостью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зотов Ю. В., Щегренко В. В. Хирургия травматических внутричерепных гематом и очаговые разможжения головного мозга. — Л.: Медицина, 1984. — 178с.
2. Коновалов А. Н., Лихтерман Л. Б., Потапов А. А. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. — М.: Антидор, 1998. — 549 с.
3. Коновалов А. Н., Корниенко В. Н. Компьютерная томография в нейрохирургической клинике. — М.: Медицина, 1985. — 290 с.
4. Корниенко В. Н., Васин Н. Я., Кузьменко В. Я. Компьютерная томография в диагностике черепно-мозговой травмы. — М., 1987. — 288 с.
5. Лебедев А. А., Крылов В. В. Неотложная нейрохирургия: рук-во для врачей. — М.: Медицина, 2000. — 234 с.
6. Лихтерман Л. Б., Корниенко В. Ц., Потапов А. А. Черепно-мозговая травма прогноз течения и исходов. — М.: Книга ЛТА, 1993. — 293с.
7. Можяев С. В., Скоромец А. А., Скоромец Т. А. Нейрохирургия. — 2-е изд. — М.: Геотар-Медиа, 2009. — 430 с.
8. Фраерман А. П., Хитрин Л. П., Кравец Л. Я. Диагностика и хирургия травматического сдавления головного мозга. — Н. Новгород, 1994.
9. Фраерман А. П., Кондаков Е. Н., Кравец Л. Я. Тяжелая черепно-мозговая травма (интраоперационная диагностика и хирургическая тактика). — Н. Новгород, 1995.
10. Фраерман А. П., Кравец Л. Я., Шелудяков А. Ю. Сдавление головного мозга при изолированной и сочетанной черепно-мозговой травме. — Н. Новгород: Поволжье, 2008. — 328 с.

## РЕЗЮМЕ

*И. В. Кокшарев*

**Клинические показания и методика применения модифицированных корончатых фрез при хирургическом лечении больных с тяжелой черепно-мозговой травмой**

Целью исследования являлось усовершенствование результатов лечения тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) путем разработки научно обоснованной техники оперативного лечения различных внутричерепных гематом с использованием модифицированных корончатых фрез разного диаметра. Сравнительный анализ оперативного лечения больных с ЧМТ в основной и контрольной группах показал клиническую и практическую эффективность применения модифицированных конструкций корончатых фрез при оперативном лечении по сравнению с традиционными. Установлено уменьшение времени выполнения «костного» этапа трепанации черепа в основной группе на 50 %, снижение кровопотери на 4,3 % и уменьшение послеоперационного койко-дня на 14,7 %.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, модифицированные корончатые фрезы, травматические внутричерепные гематомы.

## SUMMARY

*I. V. Koksharev*

**Clinical indications and methods of application of modified crowned cutters in surgical treatment of the patients with severe craniocerebral trauma**

The aim of the research was to improve the results of treatment of severe craniocerebral traumas by development

of the scientifically based technology of surgical management of various intracranial hematomas using modified crowned cutters of different diameters. Comparative analysis of the surgical treatment of the patients with craniocerebral injuries in the main group and in the control one showed clinical and practical efficiency of the modified structures of the crowned cutters in the surgical treatment versus the traditional cutters – 50 % shorter time of the bone stage craniotomy in the main group, 4.3 % lowered blood loss, and 14.7 % shorter period of hospitalization.

**Key words:** craniocerebral trauma, modified shredder cutters, traumatic intracranial haematoma.

© Коллектив авторов, 2014 г.  
УДК 616.31-006.6:611-018

**Р. К. Дибиров, А. И. Яременко,  
Н. Н. Хромов-Борисов, С. И. Кутукова**

## ПРЕДИКТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ КЛЕТЧНОГО ЦИКЛА ПРИ РАКЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Российский Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена, Санкт-Петербург; Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени Д. О. Отта, Санкт-Петербург

### ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой онкологии является изучение предиктивного значения молекулярно-генетических тестов, которые могут использоваться для ранней диагностики и прогнозирования течения заболевания у больных со злокачественными опухолями разного генеза и локализации [1, 3, 5, 11, 12]. К числу таких опухолей, характеризующихся прогрессирующим ростом, тяжелыми функциональными нарушениями, быстро приводящими к гибели больного при отсутствии адекватного лечения, относится плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта (СОПР). Заболеваемость населения России раком СОПР имеет тенденцию к росту (таблица), а смертность в течение первого года после верификации диагноза составляет около 40 % [9, 13].

**Цель** исследования – изучить связь между уровнем экспрессии ряда маркеров и клиническим течением рака СОПР, оценить их прогностическое значение.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования – 100 больных раком слизистой оболочки полости рта, которым проводилось

комплексное лечение в клиническом онкологическом диспансере Санкт-Петербурга.

Помимо традиционной микроскопии окрашенных препаратов биоптата, проводили исследование следующих иммуногистохимических маркеров:

1) ядерный белковый комплекс Ki-67, характеризующий пролиферативную потенцию опухоли;

2) цистеиновая протеаза каспаза (cysteine-dependent aspartate specific protease), caspase-3, характеризующая апоптотическую активность;

3) перекрестно-комплементирующий фермент эксцизионной репарации ERCC1 (excision repair cross-complementing), характеризующий потенцию репаративной регенерации поврежденной ДНК.

Индекс маркеров вычисляли как соотношение площади специфически окрашенных ядер к площади всех ядер, выраженное в процентах – в относительных единицах (о. е.).

В каждой группе проведен анализ уровня экспрессии генов белок Ki-67, caspase-3 и ERCC1.

На первом этапе статистического анализа оценивали значения коэффициентов корреляции между уровнями экспрессии перечисленных маркеров и некоторыми клинико-морфологическими параметрами рака СОПР. На втором этапе исследования проводили ROC-анализ, т. е. анализ с использованием кривых операционной характеристики (ROC – Receiver Operating Characteristic).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При ROC-анализе нами установлено пороговое значение (точка отсечения) уровня экспрессии caspase-3 в первичном исследовании биоптата для оптимального распознавания пациентов с вероятным возникновением рецидива – 4 о. е. (рис. 1).

Было установлено, что у больных раком СОПР при уровне экспрессии caspase-3 в первичном биоптате ниже 4 о. е. вероятность возникновения рецидива опухоли высокая. При уровне экспрессии caspase-3, равном или выше 4 о. е., вероятность рецидива рака СОПР низкая.

Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов "Рак слизистой оболочки полости рта" в России в 2000–2010 гг. [13]

Локализация	Год										
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Полость рта	Мужчины										
	5048	4890	4677	4774	4748	4663	4819	4860	5067	5236	5251
	Женщины										
	1542	1579	1584	1593	1719	1716	1660	1938	1875	1973	2106

Интегральным показателем эффективности и информативности результатов ROC-анализа является показатель, обозначаемый как «AUC» (Area Under Curve – площадь под ROC-кривой). Значение  $AUC = 0,5$  является абсолютно неинформативным. Оптимальным является диагностический тест, для которого  $AUC = 1$ . Чем более выпуклой является ROC-кривая на графике, тем выше информативность диагностического теста – способность распознавать наличие или отсутствие опухоли. При значениях  $AUC$  от 0,7 до 0,8 эта способность интерпретируется как хорошая, от 0,8 до 0,9 – как очень хорошая, от 0,9 до 1,0 – как отличная. В наших исследованиях этот показатель составил  $AUC = 0,77$  с 95%-м ДИ от 0,62 до 0,93. Клиническая интерпре-

тация этого показателя такова: если обследовать двух больных (одного с рецидивом, а другого без рецидива рака СОПР), то с вероятностью от 62 до 93 % у больного с рецидивом опухоли уровень экспрессии caspase-3 в первичном биоптате окажется более низким, чем у больного без рецидива.

Основными показателями эффективности и информативности предлагаемого теста являются чувствительность  $Se$ , специфичность  $Sp$ , отношения правдоподобий для положительных  $LR[+]$  и отрицательных  $LR[-]$  результатов теста, предсказательные вероятности для положительных  $PPV$ -и отрицательных  $NPV$ -результатов теста [8].

Полученное значение чувствительности оказалось довольно высоким:  $Se = 0,650,910,98$ . Однако значение специфичности для данного биомаркера следует считать малоинформативным:  $Sp = 0,260,530,79$ .

Значения отношений правдоподобий для положительных  $LR[+]$  и отрицательных  $LR[-]$  результатов теста оказались равными, соответственно:  $LR[+] = 1,21,83,4$  и  $LR[-] = 1,64,219,4$ . Указанные

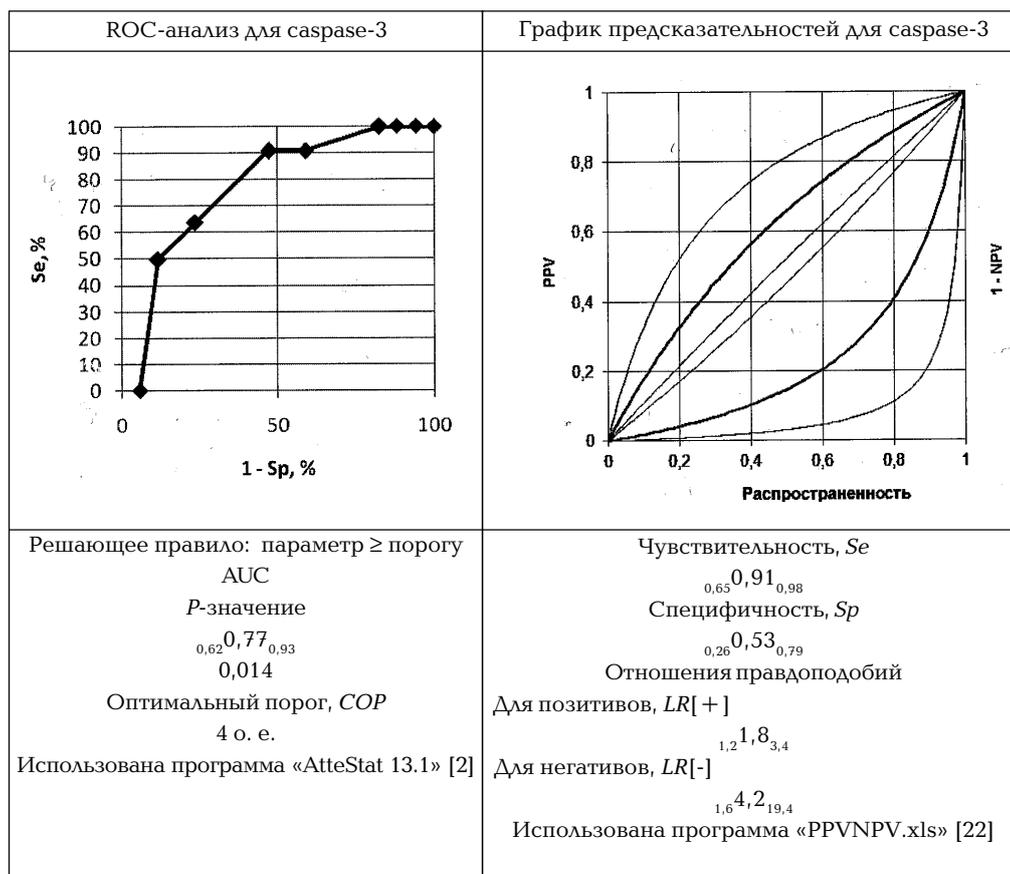


Рис. 1. ROC-кривая для полученных данных об уровне экспрессии caspase-3\*

\* Здесь и далее в виде подстрочников слева и справа от средних значений оцениваемых показателей качества предлагаемого диагностического теста указаны границы 95%-х доверительных интервалов (ДИ).

ДИ не покрывают неинформативные значения  $LR[+] = 1$  и  $LR[-] = 1$ . Следовательно, они статистически значимо отличаются от этих неинформативных значений. Полученное значение  $LR[+] = 1,21,83,4$  свидетельствует о том, что после получения у больного положительного результата теста (< 4 о. е.) шансы возникновения у него рецидива повышаются примерно в 2 раза по сравнению с шансами возникновения рецидива у больного, у которого уровень экспрессии caspase-3 в первичном биоптате не был определен.

Полученное значение  $LR[-] = 1,64,219,4$  свидетельствует о том, что после получения отрицательного результата теста (> 4 о. е.) шансы отсутствия (неразвития) рецидива у такого пациента повышаются примерно в 4 раза по сравнению с шансами отсутствия рецидива у пациента, у которого уровень экспрессии caspase-3 в первичном анализе не определяли.

С использованием ROC-анализа нам удалось выявить пороговое значения экспрессии для фермента ERCC1, участвующего в репаративной регенерации поврежденной ДНК клетки (рис. 2).

Пороговым оказалось значение 65 о. е. Нами было установлено, что если у больного раком СОПР уровень экспрессии ERCC1 в первичном биоптате превышает этот порог, то с большой вероятностью

у него можно ожидать возникновение рецидива опухоли. При уровне экспрессии ERCC1 в первичном биоптате, равном или ниже этого порога, вероятность возникновения рецидива опухоли у него невысокая.

Интегральный показатель составляет  $AUC = 0,650,800,95$  с 95 %-м ДИ, качество данной модели можно оценивать как очень хорошее. Клиническая интерпретация этого показателя может быть следующей: если обследовать двух больных (одного с рецидивом, а другого без рецидива рака СОПР), то с вероятностью от 65 до 95 % у больного с рецидивом опухоли уровень экспрессии ERCC1 в первичном препарате будет более высоким, чем у больного без рецидива.

Полученные значения чувствительности и специфичности оказались довольно высокими:  $Se = 0,610,790,93$ ,  $Sp = 0,520,740,90$ .

Значения отношений правдоподобий для положительных  $LR[+]$  и отрицательных  $LR[-]$  результатов теста получились, соответственно,  $LR[+] = 1,63,08,2$  и  $LR[-] = 1,73,510,0$ . Указанные ДИ не покрывают неинформативные значения  $LR[+] = 1$   $LR[-] = 1$ . Следовательно, они статистически значимо отличаются от этих неинформативных значений. Полученное значение  $LR[+] = 1,63,08,2$  свидетельствует о том, что после получения у пациен-

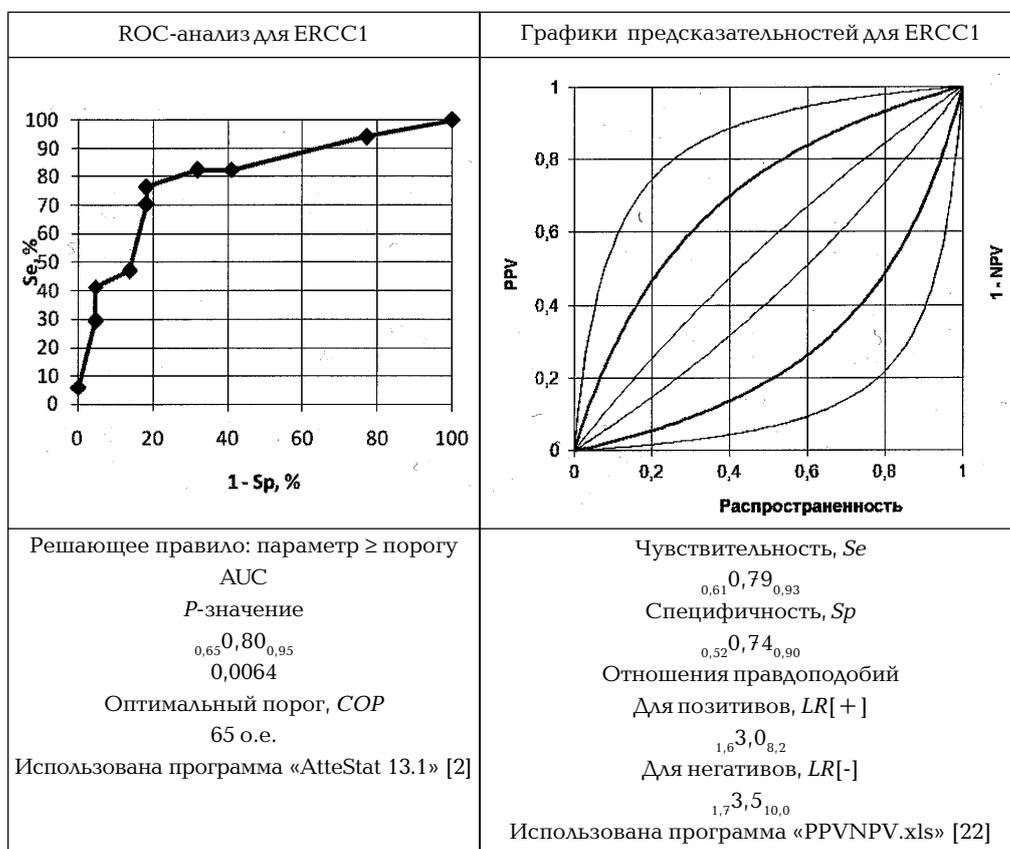


Рис. 2. ROC-кривая для полученных данных об уровне экспрессии ERCC1

та положительного результата теста (>65 о. е.) шансы возникновения у него рецидива повышаются примерно в 3 раза по сравнению с шансами возникновения рецидива у пациента, у которого уровень экспрессии ERCC1 при первичном анализе не был определен.

Полученное значение  $LR[-] = 1,73,510,0$  свидетельствует о том, что после получения отрицательного результата теста (<65 о. е.) шансы отсутствия (неразвития) рецидива у такого пациента повышаются примерно в 3,5 раза по сравнению с шансами отсутствия рецидива у пациента, у которого уровень экспрессии ERCC1 не определяли.

## ВЫВОДЫ

На основании анализа результатов проведенного исследования нами было установлено следующее:

1) у больных раком СОПР при уровне экспрессии caspase-3 в первичном биоптате ниже 4 о. е. вероятность возникновения рецидива опухоли высокая; при уровне экспрессии caspase-3, равном или выше 4 о. е., вероятность рецидива рака СОПР низкая;

2) с использованием ROC-анализа установлено пороговое значения экспрессии для фермента ERCC1, участвующего в репаративной регенерации поврежденной ДНК клетки. Оно оказалось равным 65 о. е.

Высокая активность данного фермента обуславливает быстрое восстановление опухолевых клеток после повреждения их ДНК препаратами платины. Поэтому при высокой экспрессии фермента ERCC1 в первичном биоптате у больных раком СОПР высока вероятность развития рецидива опухоли после химиотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арсенин С. А. Молекулярно-биологическая диагностика в онкологии // Клинико-лабораторная диагностика. — 2006. — № 10. — С. 25–32.
2. Гайдышев И. П. Статистика в публикациях // Гений ортопедии. — 2005. — № 4. — С. 155–161.
3. Герштейн Е. С., Овчинникова А. К., Терешкина И. В. и др. Лабораторные и клинические перспективы исследования молекулярных маркеров опухолей: обзор // Вопросы биол., мед. и фармацевт. химии. — 2010. — № 4. — С. 3–10.
4. Имянитов Е. Н. Молекулярная диагностика в онкологии // Молекулярная биология. — 2008. — Т. 42. — № 5. — С. 772–785.
5. Коган Е. А., Жак Г., Кайзер У. и др. Иммуногистохимические маркеры рака легкого // Архив патологии. — 1997. — № 6. — С. 23–30.

6. Соловьев М. М. Рак слизистой оболочки полости рта и языка (резервы улучшения результатов лечения) // Практическая онкология. — 2003. — Т. 4. — № 1. — С. 31–35.

7. Феготенко С. П. Злокачественные эпителиальные опухоли головы и шеи: рук-во по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н. И. Переводчиковой. — М.: Практ. медицина. — 2005. — С. 182–195.

8. Тишков А. В., Хромов-Борисов Н. Н., Комашня А. В. и др. Статистический анализ таблиц 2x2 в диагностических исследованиях. — СПб.: СПбГМУ, 2013. — 20 с.

9. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2012. — С. 4–25.

10. Brennan J. A., Mao L., Hruban R. H. et al. Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 332. — P. 429–435.

11. Cortesina G., Martone T. Molecular metastases markers in head and neck squamous cell carcinoma: review of the literature // Acta Otolaryngol. Ital. — 2006. — Vol. 26. — P. 317–325.

12. Couture C., Raybaud-Diogene H., Tetu B. et al. p53 and Ki-67 as markers of radioresistance in head and neck carcinoma // Cancer. — 2002. — № 94(3). — P. 713–722.

13. Eckardt A., Barth E. L., Kokemueller H., Wegener G. Recurrent carcinoma of the head and neck: treatment strategies and survival analysis in a 20-year period // Oral. Oncol. — 2004. — Vol. 40. — № 4. — P. 427–432.

14. <http://medicine.cf.ac.uk/primary-care-public-health/resources/> (дата обращения: 12.02.14).

## РЕЗЮМЕ

Р. К. Дибиров, А. И. Яременко, Н. Н. Хромов-Борисов, С. И. Кутукова

**Предиктивное значение маркеров клеточного цикла при раке слизистой оболочки полости рта**

Работа посвящена выявлению наиболее значимых биологических маркеров клеточного цикла, характеризующих поведение опухоли, с целью прогноза клинического течения опухолевого процесса и индивидуализации схем лечения.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак, методы прогнозирования, иммуногистохимические маркеры, предиктор, ROC-анализ.

## SUMMARY

R. K. Dibirov, A. I. Yaremenko, N. N. Khromov-Borisov, S. I. Kutukova

**Predictive value of the cell cycle markers in squamous cell carcinoma in the oral cavity**

The aim of our study was to identify the most significant biological markers characterizing the behavior of the tumor and to forecast its clinical course and to specify an individual therapy regimen for each patient.

**Key words:** squamous cell carcinoma, methods of forecasting, the immunohistochemical markers, predictors, ROC-analysis.

© Коллектив авторов, 2014 г.  
УДК 616.12-008.331.1-06:546.46+612.123]:616.891

**Г. А. Усенко, А. Г. Усенко,  
С. В. Машков, Д. А. Петухов,  
Д. В. Васендин**

## **ОСОБЕННОСТИ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА И ЕГО СВЯЗЬ С СОДЕРЖАНИЕМ МАГНИЯ, ЛИПИДОВ КРОВИ И УРОВНЕМ ОСЛОЖНЕНИЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Сибирская государственная геодезическая академия, Новосибирск;  
Новосибирский государственный медицинский университет

Гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности трудоспособного населения [6, 8, 9]. Известно, что у некоторых больных отмечено сочетание АГ с атеросклеротическим поражением сосудов сердца и головного мозга [3, 6]. С другой стороны, ряд факторов, в том числе изменение концентрации натрия, калия, кальция и магния (Mg) в крови, существенно сказываются на течении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Дефицит Mg может играть ключевую роль в развитии ССЗ [15]. Но у разных людей выраженность и особенности клинического течения АГ разные, что требует индивидуального подхода в лечении и обследовании больных [2].

**Цель исследования:** изучить содержание магния и липидов в крови у больных АГ-II мужчин до и в процессе лечения двумя вариантами антигипертензивной терапии (АГТ) — эмпирическим и целенаправленным на блокирование некоторых особенностей пациентов с различными темпераментом и уровнем тревожности.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В период с 1999 по 2011 г. в амбулаторных условиях обследованы 848 инженерно-технических работников — мужчин в возрасте 44–62 лет (в среднем —  $54 \pm 1,8$  года), у которых обнаружена гипертоническая болезнь в стадии II (ГБ-II, степень 2, риск 3). Длительность заболевания — в среднем  $11,6 \pm 1,4$  года. Наличие эссенциальной АГ устанавливали по критериям, изложенным в [8, 9]. У обследованных отсутствовали проявления сопутствующей патологии. Контролем служили 422 здоровых мужчин, совместимых по основным антропо-социальным показателям. Все исследования проводили с 8.00 до 10.00 утра, натощак. Превалирующий темперамент — холерический (Х), сангвинический (С), флегматический (Ф)

и меланхолический (М) — определяли с использованием психологического теста [10] путем трехкратного тестирования до лечения (0) и через 3, 6, 9, 12 и 18 месяцев проведения АГТ. Прямой аналогии с личностью типа «А», «Б» или «Д» не найдено [11]. Величину реактивной (РТ) и личностной (ЛТ) тревожности определяли по [14]. Различия между РТ и ЛТ были недостоверны. К низкотревожным (НТ) отнесены лица, набравшие  $32,0 \pm 0,6$  балла, к высокотревожным (ВТ) —  $42,8 \pm 0,4$  балла и выше. Наличие депрессии определяли по методике [1], где состояние без депрессии считают от 20 до 50 баллов; от 51 до 59 — легкая степень депрессии; последняя отмечена только у ВТ/Ф и ВТ/М. По заключению психоневрологов ВТ-пациенты в стационарном лечении не нуждались. ВТ/Х и ВТ/С назначали анксиолитик (Ах), а ВТ/Ф и ВТ/М — антидепрессант (Ад), кроме водителей. Из Ах в 96 % назначали сибазон по 2,5 мг утром и на ночь. Из Ад по опыту [5] в 96 % назначали коаксил по 12,5 мг утром и на ночь (в 4 % случаев — золофт по 25 мг/сут.). Назначение Ах и Ад водителя и НТ-лицам не показано [12]. Значения исходного вегетативного тонуса свидетельствовали о том, что у Х и С достоверно превалировал симпатический (SNS), а у Ф и М — парасимпатический (PSNS) отдел вегетативной нервной системы (ВНС) [13].

Содержание Mg в сыворотке крови определяли по методу Gindler, Heth, Khayam-Bashi посредством использования биохимических реактивов BIOLABO (Франция). Калмагит (металлохромный индикатор) образует окрашенное комплексное соединение с магнием в среде основания [4]. Содержание в сыворотке крови общего холестерина (ОХ) определяли ферментными методами с применением фирменных наборов «CentrifChem-600», а содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли после предварительного осаждения суммарной фракции липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности на автоанализаторе «Technicon-ААII». Содержание ЛПНП рассчитывали по формуле

$$\text{ОХ} - \text{ЛПВП} - \text{ЛПОНП},$$

где ЛПОНП = триглицериды/2,181 [7].

Рассчитывали индекс атерогенности (ИА) [8, 9].

Об эффективности эмпирического варианта АГТ (Э-АГТ) и целенаправленного (Ц-АГТ) на купирование симпатикотонии у Х и С и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) судили по степени выравнивания содержания Mg и липидов с таковым у ВТ (НТ)-здоровых лиц соответствующего темперамента и доле (%) лиц, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и острый инфаркт миокарда (ОИМ) в группе пациентов.

**Обоснование вариантов АГТ.** В начале исследования (1999–2004 гг.) назначение препаратов АГТ было эмпирическим. С 2004 по 2012 г. назначение

АГТ проводилось согласно приказу № 254 Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22 ноября 2004 г. (6 групп препаратов для лечения АГ) [7]. Однако анализ эффективности АГТ показал, что число случаев осложнений в группах с активностью SNS-отдела у ВТ/Х и ВТ/С, получавших β-адреноблокаторы (БАБ) и диуретик (Д), и ВТ/Ф и ВТ/МС с активностью РААС (альдостерон) и PSNS-отдела ВНС, получавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) + Д, оказалось ниже, чем в группах, получавших «эмпирическую» АГТ, при которой препараты и дозы те же, но Х и С принимали иАПФ + Д, а Ф и М – БАБ + Д. Таким образом, в основной группе ВТ/Х- и ВТ/С-пациенты, ввиду SNS-тонии, получали БАБ, в 96 % случаев – метопролол (ВТ/Х и ВТ/С по 200 мг/сут. (4 % – его аналоги), а НТ/Х и НТ/С – по 100 мг/сут.) и Д (гидрохлоротиазид): ВТ/Х и ВТ/С – по 25 мг/сут., а НТ – по 12,5 мг/сут. У ВТ(НТ)/Ф и ВТ(НТ)/М также основной группы содержание альдостерона было выше, а содержание кортизола ниже, чем у ВТ(НТ)/Х и ВТ(НТ)/С [12, 13], что было расценено как превазирование РААС (альдостерон) у Ф и М по сравнению с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой (кортизол), а у Х и С – наоборот [12, 13]. Это объясняет назначение ВТ/Ф- и ВТ/М-пациентам на фоне PSNS-тонии и превазирования активности РААС (по альдостерону) иАПФ, в 96 % – эналаприла по 20 мг/сут. (4 % – его аналоги) + верошпирона по 100–200 мг/сут. (в 75 %), реже

(25 %) гидрохлоротиазида по 25 мг/сут., поскольку содержание калия в крови у них было более низким, чем у Х и С. НТ/Ф и НТ/М назначались эналаприл по 10 мг/сут. + гидрохлоротиазид (гипотиазид) по 12,5 мг/сут. Все обследованные получали панангин по 2 таб./сут. и кардиомагнил по 1 таб./сут. Точно такие же пациенты групп сравнения получали те же препараты и в тех же дозах, но Х и С принимали иАПФ, а Ф и М – БАБ.

Полученные результаты анализировали через 3, 6, 9, 12 и 18 месяцев проведения АГТ и обрабатывали методами вариационной статистики ( $M \pm m$ ) с использованием стандартного пакета программ «Statistica 6.0» и параметрического t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали значения при  $p < 0,05$ . В рамках статьи представлены данные до лечения (0), а также через 12 и 18 месяцев АГТ. Исследование выполнено с соблюдением положений Хельсинской декларации по обследованию и лечению людей и одобрено Комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета 20 ноября 2009 г., протокол № 18.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что у пациентов до и в ходе АГТ, а также у здоровых лиц содержание Mg в крови достоверно и последовательно снижалось в «темпераментальном» ряду: ВТ(НТ)/Х – С-Ф-М. У ВТ содержание Mg оказалось достоверно ниже,

Таблица 1

Содержание магния и ЛПВП в крови у больных АГ-II мужчин через 12 и 18 месяцев лечения без купирования (1; 2) и с купированием (1а; 2а) превазирования SNS у Х- и С- и РААС (альдостерон) у Ф- и М-пациентов

Показатель		Высокотревожные				Низкотревожные						
		0 мес.	12 мес.	18 мес.	здоровые	0 мес.	12 мес.	18 мес.	здоровые			
Магний, моль/л	Х	1	0,98±0,02	1,02±0,02	1,03±0,02	1,16±0,01	2	1,09±0,02	1,27±0,02	1,38±0,02	1,39±0,01	
		1а		1,14±0,02	1,18±0,02	50	2		1,38±0,01	1,49±0,02	50	
	С	1	0,89±0,02	0,96±0,02	0,98±0,01	1,04±0,03	2	1,00±0,02	1,18±0,02	1,27±0,02	1,24±0,01	
		1а		1,03±0,02	1,05±0,02	51	2		1,29±0,01	1,38±0,02	51	
	Ф	1	0,8±0,02	0,86±0,02	0,89±0,01	0,92±0,03	2	0,97±0,02	1,02±0,02	1,07±0,02	1,08±0,01	
		1а		0,94±0,02	0,96±0,02	60	2		1,12±0,01	1,18±0,02	60	
	М	1	0,68±0,02	0,72±0,02	0,74±0,01	0,80±0,03	2	0,82±0,02	0,91±0,02	0,96±0,02	0,98±0,01	
		1а		0,84±0,02	0,87±0,02	50	2		1,03±0,01	1,07±0,02	50	
	ЛПВП, ммоль/л	Х	1	1,5±0,002	1,58±0,003	1,65±0,002	1,8±0,003	2	1,80±0,002	1,83±0,002	1,87±0,002	2,0±0,003
			1а		1,66±0,003	1,76±0,007		2		1,88±0,003	1,98±0,007	
		С	1	1,3±0,003	1,40±0,005	1,46±0,004	1,5±0,005	2	1,59±0,002	1,64±0,005	1,68±0,004	1,8±0,005
			1а		1,46±0,003	1,54±0,003		2		1,69±0,003	1,80±0,003	
Ф		1	1,2±0,003	1,28±0,005	1,33±0,004	1,4±0,004	2	1,42±0,003	1,45±0,005	1,50±0,004	1,6±0,004	
		1а		1,32±0,003	1,39±0,007		2		1,52±0,003	1,57±0,007		
М		1	1,1±0,002	1,17±0,005	1,21±0,004	1,3±0,004	2	1,24±0,002	1,27±0,005	1,31±0,004	1,45±0,004	
		1а		1,20±0,003	1,25±0,007		2		1,32±0,003	1,37±0,007		

Примечание: до лечения содержание Mg и ЛПВП у 1 и 1а (2 и 2а) при  $p > 0,05$ ; различия между пациентами 1а (2а) и здоровыми 1 (2) при  $p > 0,05$ , в остальном различия при  $p < 0,05$ ; здесь и далее: в знаменателе указано число обследований.

чем у НТ, а у ВТ(НТ)-пациентов – ниже, чем у здоровых ВТ(НТ)-лиц соответствующего темперамента ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Следует отметить, что у ВТ/Ф и ВТ/М – самое низкое содержание Mg в крови до лечения, и только у них обнаружена депрессивность легкой степени неврогенного характера [12, 13].

Содержание ЛПВП до и в ходе лечения достоверно снижалось в той же последовательности, что и содержание магния:  $X > C > \Phi > M$ . Напротив, содержание ОХ, суммарной фракции ЛПНП + ЛПОНП в крови и величина ИА в этом же ряду достоверно увеличивались:  $M > \Phi > C > X$  (табл. 1 – 3). Полученные данные убеждают в том, что со снижением содержания инсулина и альдостерона в ряду  $M > \Phi > C > X$  сочетается снижение содержания липидов атерогенных фракций и величина ИА (табл. 2).

Установленные различия могут свидетельствовать о возможности более высокого риска развития атеросклероза у «гипертоников» ВТ/Ф и ВТ/М. Несмотря на проводимую АГТ, самая высокая доля больных, перенесших осложнения АГ в виде ОНМК и ОИМ, оказалась именно в группе ВТ/Ф и ВТ/М (табл. 4). С одной стороны, такие различия свидетельствуют о специфике проявления осложнений в зависимости от преобладающего темперамента, а с другой, вероятно, могут говорить в пользу сочетания ГБ и атеросклероза преимущественно у Ф и М, особенно – у ВТ. При этом *locus minoris*

*resistentio* оказываются чаще не церебральные, а коронарные сосуды. УНТ-пациентов, с учетом более низкого содержания липидов атерогенных фракций и менее острой эмоциональной «реакции» на средовые факторы, соотношение ОНМК/ОИМ оказалось ниже, чем у ВТ-пациентов соответствующего темперамента (табл. 4) – это еще раз убеждает в необходимости учета высокой и низкой тревожности и купирования высокой тревожности в целях профилактики возможных осложнений.

Подводя итог, следует отметить, что самое низкое содержание Mg и ЛПВП в крови в сочетании с самым высоким (из всех обследованных лиц) содержанием ОХ, ЛПНП + ЛПОНП в этой же среде оказалось у Ф- и М-пациентов, особенно у ВТ/Ф и ВТ/М. И это несмотря на то, что все пациенты получали кардиомагнил в вышеуказанной дозе. В свою очередь, вероятно, необходимо назначать препараты магния в более высоких терапевтических дозах, применяя магнерот, указанный в [15], и его аналоги.

*Эффективность вариантов АГТ.* Исследование показало, что, в отличие от эмпирического варианта АГТ, лечение по варианту Ц-АГТ через 18 месяцев достоверно приблизило содержание Mg, ОХ, суммарной фракции ЛПНП + ЛПОНП и ЛПВП к таковому у здоровых ВТ(НТ)-лиц соответствующего темперамента (табл. 1 – 3). Это было бы менее заметно, если бы не достоверно более низкая доля

Таблица 2

Содержание ОХ в крови и ИА у больных АГ-II мужчин через 12 и 18 месяцев лечения без купирования (1; 2) и с купированием (1а; 2а) преваляирования SNS у X- и C- и PAAC (альдостерон) у Ф- и М-пациентов

Показатель		Высокотревожные				Низкотревожные						
		до лечения	12 мес.	18 мес.	здоровые	до лечения	12 мес.	18 мес.	здоровые			
Общий холестерин, ммоль/л	X	1	5,4±0,02	5,30±0,02	5,10±0,02	4,9±0,01	2	5,09±0,02	4,89±0,02	4,78±0,02	4,5±0,01	
		1а		5,06±0,02	4,87±0,02			2а	4,76±0,01	4,55±0,02		
	C	1	5,8±0,02	5,6±0,02	5,5±0,01	5,2±0,03	2	5,29±0,02	5,17±0,02	5,08±0,02	4,8±0,01	
		1а		5,3±0,02	5,2±0,02			2а	4,94±0,01	4,69±0,02		
	Φ	1	6,2±0,02	6,08±0,02	5,86±0,01	5,5±0,03	2	5,65±0,02	5,48±0,02	5,30±0,02	5,0±0,01	
		1а		5,76±0,02	5,49±0,02			2а	5,27±0,01	5,08±0,02		
	M	1	6,7±0,02	6,38±0,02	6,16±0,01	5,9±0,03	2	6,09±0,02	5,94±0,02	5,74±0,02	5,4±0,01	
		1а		6,08±0,02	5,77±0,02			2а	5,60±0,01	5,38±0,02		
	Индекс атерогенности, усл. ед.	X	1	2,57±0,002	2,32±0,02	2,09±0,03	1,9±0,002	2	1,83±0,002	1,67±0,02	1,56±0,03	1,2±0,03
			1а		2,05±0,03	1,78±0,02			2а	1,53±0,03	1,27±0,02	
		C	1	3,26±0,002	3,0±0,02	2,75±0,03	2,4±0,002	2	2,33±0,002	2,15±0,02	2,05±0,03	1,6±0,02
			1а		2,68±0,03	2,37±0,02			2а	1,92±0,03	1,63±0,02	
Φ		1	3,92±0,001	3,75±0,02	3,41±0,01	2,9±0,001	2	3,00±0,001	2,79±0,02	2,53±0,01	2,2±0,01	
		1а		3,36±0,03	2,95±0,02			2а	2,47±0,03	2,24±0,02		
M		1	4,83±0,001	4,45±0,02	4,09±0,01	3,7±0,001	2	3,91±0,001	3,68±0,02	3,39±0,01	2,9±0,01	
		1а		4,06±0,03	3,62±0,02			2а	3,24±0,03	2,91±0,02		

Примечание: до лечения содержание ОХ и ИА у 1 и 1а (2 и 2а) одинаковые; различия между пациентами 1а (2а) и 1 (2) здоровыми лицами соответствующего темперамента при  $p > 0,05$ , в остальном различия  $p < 0,05$ ; между 1 и 1а; 2 и 2а, 1 и 2, 1а и 2а при  $p < 0,05$ .

Таблица 3

Содержание суммарной фракции ЛПНП+ЛПОНП в сыворотке крови у больных АГ-II мужчин через 12 и 18 месяцев лечения без купирования (1, 2) и с купированием SNS у X и C, а также РААС у Ф и М (1a, 2a)

Суммарная фракция, ммоль/л		Высокотревожные				Низкотревожные					
		0	12 мес.	18 мес.	здоровые	0 мес.	12 мес.	18 мес.	здоровые		
ЛПНП+ЛПОНП	X	1	3,91±0,001	3,67±0,01	3,44±0,02	3,2±0,01	2	3,29±0,001	3,07±0,02	2,92±0,03	2,5±0,01
		1a		3,40±0,01	3,19±0,01		2a	2,88±0,03	2,57±0,04		
	C	1	4,43± 0,001	4,18±0,01	4,04±0,01	3,7±0,01	2	3,70±0,001	3,53±0,02	3,40±0,02	2,9±0,01
		1a		3,91±0,01	3,64±0,01		2a	3,25±0,03	2,92±0,07		
	Ф	1	4,90± 0,001	4,81±0,01	4,53±0,02	4,1±0,01	2	4,23±0,001	4,03±0,02	3,82±0,01	3,5± 0,001
		1a		4,44±0,04	4,10±0,02		2a	3,75±0,02	3,55±0,06		
М	1	5,52± 0,001	5,22±0,03	5,15±0,01	4,6±0,01	2	4,85±0,001	4,67±0,03	4,45±0,03	3,9±0,01	
	1a		4,88±0,05	4,63±0,02		2a	4,27±0,02	4,03±0,06			

Примечания: число обследованных – см. табл. 2; различия между 1 и 1a (2 и 2a) до лечения при  $p > 0,05$ ; различия между 1 и 2, 1 и 1a, 2 и 2a в период АГТ, а также между ними и такими же здоровыми при  $p < 0,05$ ;  $p > 0,05$  только между пациентами 1a (2a) и 1(2) здоровыми лицами соответствующего темперамента.

лиц с ОНМК и ОИМ в группах ВТ(НТ)-«темперamentов», принимавших вариант Ц-АГТ (табл. 4). Соотношение доли лиц с ОИМ к ОНМК в группах показало наличие трехкратного превалирования ОИМ над ОНМК в группах ВТ/Ф и ВТ/М. Кроме того, через год лечения по варианту Ц-АГТ значения изучаемых показателей и ИА оказались такими, какими они стали лишь спустя последующие 6 месяцев лечения по варианту Э-АГТ у пациентов групп сравнения (табл. 1 – 4). То есть посредством варианта Ц-АГТ на 6 месяцев раньше удалось снизить риск развития осложнений.

## ВЫВОДЫ

1. По содержанию Мг и липидов атерогенных фракций (ОХ, суммарная фракция ЛПНП+ЛПОНП), а также доле лиц с осложнениями в условиях АГТ, связанной и, тем более, не связанной с коррекцией особенностей психосоматического

статуса, ВТ/Ф- и ВТ/М-пациенты относятся к лицам высокого риска развития осложнений АГ. По сравнению с ВТ-, у НТ-пациентов значения изучаемых показателей более предпочтительны, что говорит о необходимости купирования высокой тревожности.

2. В отличие от X и C, высокое содержание липидов атерогенных фракций у ВТ/Ф и М сочетается не только с самым высоким уровнем осложнений, но и трехкратным превалированием ОИМ над ОНМК (как 3:1).

3. По сравнению с АГТ без купирования, эффект лечения, основанного на купировании особенностей темперамента (активности SNS-отдела ВНС у X и C и РААС по альдостерону у Ф и М) проявился на 6 месяцев раньше, а значения изучаемых показателей оказались существенно ближе к таковым у здоровых лиц соответствующего темперамента и тревожности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ахметжанов Э. Р. Шкала депрессии. Психологические тесты. – М.: Лист, 1996. – 320 с.
2. Гогин Е. Е. Выбор тактики лечения больных гипертонической болезнью: его индивидуализация и критерии // Терапевт. арх. – 2010. – № 12. – С. 5 – 10.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Клинические рекомендации ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 6. – Прил. № 3.
4. Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики. – М.: ГЭОТАР, 2007. – 800 с.
5. Краснов В. Н., Васюк Ю. А., Нестерова Е. А. и др. Антидепрессанты коаксил и золофт в комплексном лечении больных артериальной гипертензией с расстройствами аффективного спектра // Российский мед. журн. – 2004. – № 1. – С. 15 – 18.

Таблица 4

Доля лиц (%) с осложнениями в группах больных и соотношение ОНМК/ОИМ за 18 месяцев лечения без купирования (1; 2) и с купированием (1a; 2a) SNS у X и C, а также РААС у Ф и М

Показатель	Высокотревожные				Низкотревожные		
	X	1	1a	2	2a	1	
Число и доля (%) лиц, перенесших ОНМ или ОИМ	X	1	17–34,0	2	8–16,0		
		1a	4–8	2a	1–1,9		
	C	1	29–55,7	2	14–28,0		
		1a	11–20,4	2a	3–5,77		
	Ф	1	43–74,1	2	16–30,8		
		1a	18,0	2a	3–5,36		
	М	1	40–80,0	2	15–30,0		
		1a	14–28,0	2a	3–6,0		
	Соотношение ОНМ /ОИМ	X	1	12/5	2	5/3	
			1a	4/3	2a	1/1	
		C	1	17/2	2	5/9	
			1a	6/5	2a	2/2	
Ф		1	10/32	2	4/12		
		1a	6/5	2a	2/2		
М		1	9/31	2	4/11		
		1a	6/8	2a	2/2		

Примечание: Количество обследованных – см. табл. 2; различия между 1 и 2, 1 и 1a, 2 и 2a, а также между 1 (2) здоровыми при  $p < 0,05$ ;  $p > 0,05$  только между пациентами 1a (2a) и 1 (2) здоровыми соответствующего темперамента.

6. Ощепкова Е. В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001 – 2006 ггю и пути по ее снижению // Кардиология. – 2009. – № 2. – С. 67 – 73.

7. Приказ № 254 Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22.11.2004 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артериальной гипертонией».

8. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии: Российские рекомендации (второй пересмотр). – М., 2004.

9. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 6. – Прил. № 2.

10. Столяренко Л. Д. Опросник Айзенка по определению темперамента. Основы психологии. – Ростов на/Д: Феникс, 1997. – 736 с.

11. Сумин А. Н. Поведенческий тип личности «Д» (дистрессорный) при сердечно-сосудистых заболеваниях // Кардиология. – 2010. – № 10. – С. 66 – 73.

12. Усенко А. Г. Особенности психосоматического статуса у больных артериальной гипертонией, профилактика осложнений и оптимизация лечения: автореф. дис. ... канд. мед.наук. – Новосибирск, 2007. – 29 с.

13. Усенко Г. А., Усенко А. Г., Васендин Д. В., Машков С. В. Влияние содержания кортизола и альдостерона на время свертывания крови у больных гипертонической болезнью // Ученые записки Санкт-Петербург. гос. мед. ун-та им. акад. И. П. Павлова. – 2012. – Т. XIX. – № 3. – С. 58 – 62.

14. Ханин Ю. Л. Исследование тревоги в спорте // Вопросы психол. – 1978. – № 6. – С. 94 – 106.

15. Шишкова В. Н. Взаимосвязь развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений, обус-

ловленных дефицитом магния // Кардиология. – 2012. – № 3. – С. 86 – 90.

## РЕЗЮМЕ

Г. А. Усенко, А. Г. Усенко, С. В. Машков, Д. А. Петухов, Д. В. Васендин

**Особенности психосоматического статуса и его связь с содержанием магния, липидов крови и уровнем осложнений артериальной гипертонии**

В отличие от эмпирической антигипертензивной терапии, целенаправленная антигипертензивная терапия сочеталась с более ранним (на 6 месяцев) и более выраженным приближением содержания липидов крови и магния к таковым у здоровых лиц соответствующего темперамента и тревожности; ниже оказалась доля лиц с осложнениями артериальной гипертонии.

**Ключевые слова:** гипертония, магний, липиды, варианты антигипертензивной терапии.

## SUMMARY

G. A. Usenko, A. G. Usenko, S. V. Mashkov, D. A. Petukhov, D. V. Vasendin

**Features of psychosomatic status and its relationship with magnesium, blood lipid levels and complications of hypertension**

In contrast to the empirical anti-hypertensive therapy, the targeted antihypertensive therapy was combined with the earlier (6 months) and more pronounced approach of the lipid content of blood and magnesium to those in healthy individuals of appropriate temperament and anxiety; lower was the proportion of people with the areterial hypertension complications.

**Key words:** hypertension, magnesium, lipids, embodiments of antihypertensive therapy.

© Д. В. Васендин, С. В. Мичурина, И. Ю. Ищенко, 2014 г.  
УДК [613.25:616.36]-092.4

**Д. В. Васендин, С. В. Мичурина,  
И. Ю. Ищенко**

## МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕЧЕНИ КРЫС ВИСТАР С МОДЕЛЬЮ АЛИМЕНТАРНОГО ОЖИРЕНИЯ

Сибирская государственная геодезическая академия, г. Новосибирск; Новосибирский научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН

Среди ряда патологических состояний, часто объединяемых понятием «метаболический синдром», ожирение занимает особое место. Выделение и исследование ожирения как важнейшего компонента метаболического синдрома имеет важное

теоретическое и клиническое значение, поскольку он может рассматриваться и как отдельное заболевание, ассоциированное с другими заболеваниями, которые настоящее время являются основными причинами инвалидизации и смертности населения. Более того, исследование морфологических индексов при обследовании больных с заболеваниями печени имеет немалое прогностическое значение [7]. При ожирении страдают практически все виды обменных процессов [2] и системы организма, при этом уникальным органом, где перекрещиваются все метаболические пути и осуществляют ключевые обменные процессы, является печень.

Но, как справедливо отмечает исследователь В. М. Успенский, любая функция решительно невозможна без структуры и любое функциональное нарушение имеет в своей основе морфологические изменения различных уровней: органного, тканевого, клеточного, субклеточного и молекулярного [5].

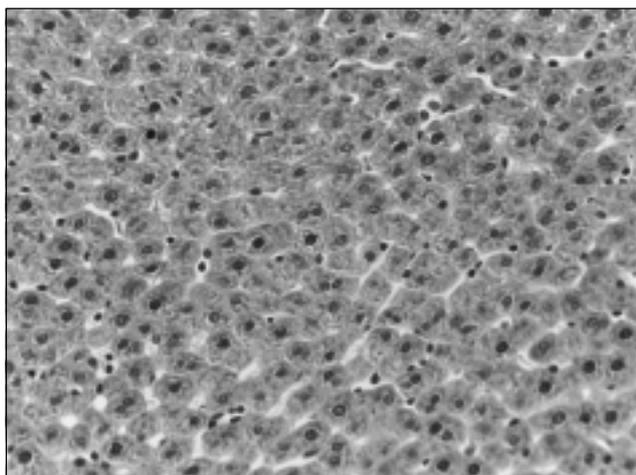


Рис. 1. Печень крыс группы «Контроль» (интактные).  
Окраска гематоксилином Майера и эозином.  
Объектив — 40, окуляр — 10

В связи с вышесказанным и учитывая актуальность проблемы диагностики и терапии ожирения, профилактики развития связанных с ожирением осложнений представляется своевременным проведение исследований, направленных на выявление того, в какой мере страдают клеточные элементы печени и тканевой микрорайон печени в целом в модели алиментарного ожирения, поэтому **целью** исследования явились выявление и оценка особенности структурных изменений в печени крыс Вистар с экспериментальным алиментарным ожирением.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте использовались половозрелые крысы-самки Вистар с исходной массой тела 180 —

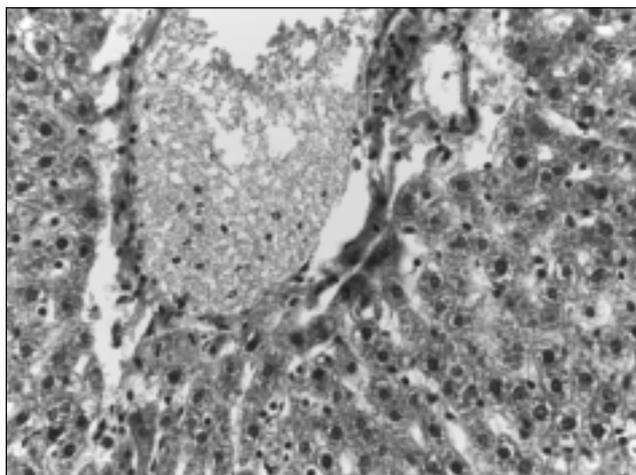


Рис. 2. Печень крыс группы «Ожирение».  
Значительное увеличение количества диплокариоцитов.  
Окраска гематоксилином Майера и эозином.  
Объектив — 40, окуляр — 10

200 г в возрасте 2-х месяцев. Было выделено 2 группы животных: контрольная группа (интактные крысы, получавшие стандартный лабораторный рацион) и группа, животным которой создавалась модель алиментарного ожирения путем добавления к стандартному пищевому лабораторному рациону пищевых жиров животного происхождения в течение 3 месяцев (группа «ожирение»). Животных забивали под этиминаловым наркозом (40 мг на кг массы тела животного) путем декапитации. Для морфометрического и светооптического исследований (микроскоп LEICA DM 750, камера LEICA ICC 50 HD) гистологические препараты фиксировали в 10 %-м забуференном водном растворе формальдегида и проводили исследование по общепринятой методике. Морфометрическое исследование препаратов печени проводили при увеличении в 1000 раз на срезах толщиной 5 мкм, окрашенных гематоксилином Майера и эозином, используя метод наложения точечных морфометрических сеток [1]. Определяли относительные площади сети синусоидов, ядер и цитоплазмы гепатоцитов, численные плотности синусоидных клеток, гепатоцитов и двуядерных паренхиматозных клеток; рассчитывали ядерно-цитоплазматическое отношение, отношение численной плотности синусоидных клеток к численной плотности всех гепатоцитов, вычисляли долю диплокариоцитов от общего числа гепатоцитов, рассчитывали коэффициент Визотто — отношение площади сети синусоидов к площади паренхимы всех гепатоцитов [10]. Статистическую обработку результатов исследования проводили методом вариационной статистики при помощи пакета программ «Statistica 6.0» с использованием параметрического t-критерия Стьюдента [3]. Различия сравниваемых величин считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Все экспериментальные работы выполнены с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для лабораторных или иных целей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование печени интактных животных и крыс с алиментарным ожирением показало, что абсолютная масса печени животных с экспериментальным ожирением увеличилась по сравнению с группой контроля (рис. 1).

Морфометрически установлено, что у крыс с моделью алиментарного ожирения структурно-функциональные показатели клеток паренхимы и стромы, а также микроциркуляторного русла имеют значительные статистически значимые изменения. Нами установлено возрастание относительной площади цитоплазмы у животных этой экспериментальной группы с  $70,84 \pm 0,34$  (контроль) до

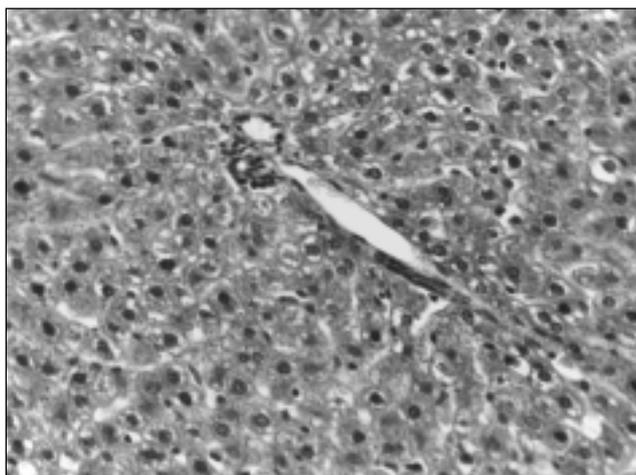


Рис. 3. Печень крыс группы «Ожирение». Множественные липидные капли в цитоплазме гепатоцитов. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Объектив — 40, окуляр — 10

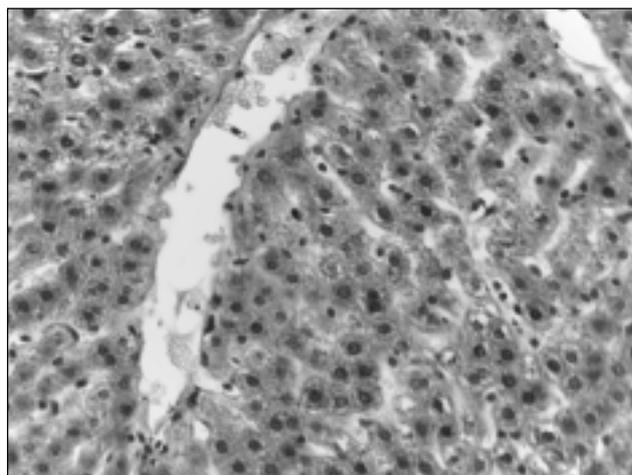


Рис. 4. Участки стаза крови сладжированными эритроцитами в синусоидах печени крыс группы «Ожирение». Окраска гематоксилином Майера и эозином. Объектив — 40, окуляр — 10

$73,42 \pm 0,29^*$  (здесь и далее: \* — отличия достоверны в сравнении с показателями интактных животных при  $p < 0,05$ ). Относительная площадь ядер гепатоцитов также увеличилась, составив  $8,92 \pm 0,19$  и  $13,7 \pm 0,28^*$  (группы «Контроль» и «Ожирение» соответственно). Таким образом, относительная площадь паренхимы возросла на 12 %, при этом доля гепатоцитов с признаками жировой дистрофии составила  $38,54 \pm 0,78^*$  (72 % от числа всех паренхиматозных клеток на исследуемой площади), а средний размер гепатоцита возрос на 8,5 %. Увеличение относительной площади ядер (на 54 % по сравнению с контролем) превзошло рост цитоплазмы (на 12 % по сравнению с контролем) паренхиматозных клеток и, как следствие, значительно повысилось ядерно-цитоплазматическое отношение — с  $0,13 \pm 0,003$  до  $0,19 \pm 0,004^*$ , т. е. почти в 1,5 раза. Именно увеличение объема цитоплазмы и возрастание размеров ядер гепатоцитов, приводящее в итоге к нарушению ядерно-цитоплазматического соотношения, являются важнейшими признаками гипертрофии гепатоцитов, что согласуется с мнением ряда исследователей [4, 6]. Нами обнаружено значительное увеличение количества диплокариоцитов и возрастание их доли среди всех гепатоцитов (рис. 2).

Наблюдаемые изменения паренхиматозных клеток печени свидетельствуют об активизации обменных процессов как между ядром и цитоплазмой, так и между клеткой и внеклеточной средой, что обычно сопровождается высоким функциональным напряжением капилляро-соединительнотканых структур. В нашем эксперименте у животных с моделью ожирения структурно-функциональные перестройки в гепатоцитах происходили на фоне активации стромы органа, что выра-

жалось в возрастании относительной площади синусоидных клеток печени с  $20,4 \pm 0,59$  до  $17,26 \pm 0,57^*$  (на 56 %) и в увеличении среднего размера «синусоидной клетки» (на 86 %). При этом необходимо помнить, что в группу «синусоидных клеток» входят эндотелиальные клетки синусоидных капилляров, клетки Купфера, клетки Ито и Pit-клетки, или большие гранулоциты лимфоциты. Анализ патогистологических препаратов печени крыс с моделью алиментарного ожирения обнаружил уменьшение в 2,2 раза относительной площади сети синусоидных капилляров в промежуточной зоне печеночных долек (с  $20,12 \pm 0,26$  до  $9,0 \pm 0,19^*$ ). Основываясь на снижении (в 2,6 раза) коэффициента Визотто (отношение удельной площади синусоидов к удельной площади гепатоцитов), можно предполагать две причины наблюдаемых изменений — либо усиление дренажной функции регионарных лимфатических узлов, либо недостаточность в кровоснабжении при возросших потребностях паренхимы органа, что требует дальнейшего исследования.

Структура органа и балочное строение печеночных долек сохранялись. В паренхиме органа обнаружены обширные области гепатоцитов с признаками жировой дистрофии в виде множественных липидных капель различного размера (рис. 3).

Многочисленные липидные капли имели тенденцию к слиянию и образовывали крупные жировые капли без признаков растворения. При жировой дегенерации печени свободные жирные кислоты, холестерин и фосфолипиды накапливаются в лизосомах гепатоцитов. Одной из причин может быть нарушение окислительных процессов в митохондриях. При ожирении подавляется как окислительное фосфорилирование, так и  $\beta$ -окис-

ление жирных кислот в митохондриях, развивается стеатоз [2]. Основным механизмом возникновения стеатоза считают подавление секреции триглицеридов в составе липопротеидов очень низкой плотности клетками, что ведет к их накоплению в гепатоцитах [8, 9]. Выявлены признаки нарушения кровообращения и лимфотока: расширение поддольковых и внутридольковых вен, стаз эритроцитов в венах и артериях портального тракта, дилатация лимфатических пространств Малла и инфильтрация их клетками лимфоидного ряда, миграция лимфоцитов в паренхиму и периферические области. Расширение пространств Малла — щелей между паренхимой печени и соединительной тканью, окружающей ветви воротной вены, — свидетельствует о напряженном состоянии путей тканевой несосудистой микроциркуляции. Внутри печеночных долек отмечено чередование участков расширенных кровеносных синусоидных капилляров с участками их спазмирования. В синусоидах обнаружены картины стаза крови сладжированными эритроцитами (микротромбирование) (рис. 4).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, алиментарное ожирение, с одной стороны, приводит к развитию в паренхиме органа жировой дистрофии, а с другой стороны — стимулирует функциональную активность гепатоцитов, что можно расценивать как компенсаторную реакцию (адаптивную перестройку) в ответ на повышенное потребление жиров животного происхождения. Структурные изменения в паренхиматозных клетках сопровождаются функциональным напряжением капилляро-соединительнотканых структур, нарушением кровообращения и лимфотока в печени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Автангилов Г. Г.* Медицинская морфометрия: руководство. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.
2. *Курганова И. В.* Показатели липидного и белкового обмена крови и состояние клеток печени при эксперимен-

тальном ожирении: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2002. — 16 с.

3. *Плохинский Н. А.* Биометрия. — М.: МГУ, 1970. — 367 с.
4. Структурно-временная организация печени, лимфатической, иммунной, эндокринной систем при нарушении светового режима и введении мелатонина / Ю. И. Бородин, В. А. Труфакин, С. В. Мичурина [и др.]. — Новосибирск: Манускрипт, 2012. — 208 с.
5. *Успенский В. М.* Функциональная морфология слизистой оболочки желудка. — Л.: Наука, 1986. — 291 с.
6. *Шкурин В. А.* Ультраструктура клеток печени при стрессе. — Новосибирск: Наука. Сиб. отдел., 1989. — 144 с.
7. *Якушенко С. М.* Клиническая значимость морфологических индексов при хронических болезнях печени у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 25 с.
8. *Freneaux E., Larrey D., Pessayre D.* Steatosis hepaticus medicamentosa a triglycerides // *Rev. Franc. Gastroenterol.* — 1988. — Vol. 24. — № 240. — P. 873–878.
9. *Manne J., Argeson A. C., Siracusa L. D.* Mechanisms for pleiotropic effects of the agouti gene // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1995. — Vol. 92. — P. 4721–4724.
10. *Vizotto L., Romani F., Fernario V. F. et al.* Characterization by morphometric of liver regeneration in the rat // *The Am. J. of anatomy.* — 1989. — Vol. 185. — P. 444–454.

## РЕЗЮМЕ

*Д. В. Васендин, С. В. Мичурина, И. Ю. Ищенко*

**Морфометрическое исследование печени крыс вистар с моделью алиментарного ожирения**

Экспериментальное алиментарное ожирение приводит к значительным структурным изменениям в печени крыс. Структурные изменения в паренхиматозных клетках сопровождаются функциональным напряжением капилляро-соединительнотканых структур, нарушением кровообращения и лимфотока в печени.

**Ключевые слова:** печень, экспериментальное ожирение, крысы Вистар.

## SUMMARY

*D. V. Vasendin, S. V. Michurina, I. Yu. Ischenko*

**Morphometric study of the liver of Vistar rats with a model of alimentary obesity**

Experimental alimentary obesity leads to significant structural changes in the liver of rats. Structural changes in the parenchymal cells are accompanied by functional strain in the capillary-connective tissue structures, and by disorders in the blood circulation and lymph drainage in the liver.

**Key words:** liver, experimental obesity, Vistar rats.

© Коллектив авторов, 2014 г.  
УДК [616.361 + 616.13-004.6]:616-008.9

**И. А. Горбачева, Ю. А. Сычева,  
П. С. Шабак-Спасский,  
Л. А. Николаева, Л. Г. Владимирова**

## ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ, НА ФОНЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ СИСТЕМЫ ЖЕЛЧЕОТТОКА

Кафедра внутренних болезней стоматологического факультета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Революционные достижения в современной медицине несущественно повлияли на среднюю продолжительность жизни человека. Сердечно-сосудистая патология продолжает первенствовать среди причин смертности, а в заболеваемости населения все большую актуальность приобретает формирование у больных множественной внутренней патологии, в которой почти невозможно выделить приоритетные направления для лечения и профилактики [3, 4]. В нозологической структуре полиморбидных комплексов, наряду с метаболическими нарушениями [2, 5 – 7] и атеросклеротическим процессом [1, 8 – 10], как правило, присутствуют функциональные нарушения желчеоттока, связанные с ухудшением реологических характеристик желчи, а также с дискинетическими расстройствами сфинктера Одди и желчевыводящих путей.

**Цель работы:** определить метаболические факторы патогенетических взаимосвязей атеросклероза и функциональных нарушений системы желчеоттока.

**Критерии включения:**

- 1) наличие 3-х и более заболеваний;
- 2) патология, обусловленная атеросклеротическим процессом;
- 3) функциональные расстройства сфинктера Одди и желчевыводящей системы.

**Критерии исключения:**

- 1) наличие онкопатологии;
- 2) наличие ЖКБ;
- 3) тяжелое состояние, обусловленное функциональной декомпенсацией пораженных органов и систем.

В задачи исследования входило у полиморбидных больных с системным атеросклерозом и нарушением оттока желчи:

1) оценить активность воспалительного процесса в сопоставлении со степенью дислипидемии и функциональным состоянием гепатобилиарной системы, а также с клиническими проявлениями заболеваний, обусловленных атеросклерозом;

2) оценить особенности энергетического метаболизма;

3) оценить особенности распределения макро- и микроэлементов в биологических средах.

Основную группу наблюдения составили 54 полиморбидных пациента в возрасте от 47 до 67 лет ( $53 \pm 5,1$  года) с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, и с установленной дискинезией желчевыводящих путей (табл. 1). В группу сравнения вошли 20 больных с хроническими формами ИБС в возрасте 54–85 лет (6 мужчин и 14 женщин) ( $71,40 \pm 1,95$  года) (табл. 2).

Кардиологический диагноз устанавливался клинически с учетом анамнестических, объективных данных, гемодинамических показателей и особенностей ЭКГ согласно критериям диагностики клинических форм ИБС.

О дискинетических нарушениях и воспалительных явлениях в системе желчеоттока судили по характерным жалобам на болевой синдром и диспептические расстройства, по данным УЗИ гепатобилиарной системы, выявлявших признаки дискинетических расстройств и наличие сладжа в желчном пузыре, по результатам биохимического исследования желчи и копрограммы.

Таблица 1  
**Структура сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, у обследованных полиморбидных больных I группы наблюдения**

ИБС, клинические формы	Число больных	
	абс.	%
Стенокардия I ф. кл.	9	16,7
Стенокардия II ф. кл.	28	51,9
Постинфарктный кардиосклероз (НК О – I ст.)	3	5,4
Нарушение ритма, в том числе:		
желудочковая экстрасистолия	9	17,1
пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия	5	8,9
Всего	54	100

Таблица 2  
**Структура сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, у обследованных больных II группы (сравнения)**

ИБС, клинические формы	Число больных	
	абс.	%
Стенокардия I ф. кл.	5	25
Стенокардия II ф. кл.	7	35
Постинфарктный кардиосклероз (НК О – I ст.)	3	15
Нарушение ритма, в том числе:		
желудочковая экстрасистолия	3	15
пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия	2	10
Всего	20	100,0

Таблица 3

Показатели ПОЛ и активности антиоксидантных ферментов у полиморбидных больных с атеросклерозом и нарушением желчеоттока

Группа	Показатель					
	ДК, мМоль/л	МДА, мМоль/л	ДК <sub>окт</sub> , мМоль/л	МДА <sub>окт</sub> , мМоль/л	ЦП, мМоль/ч. л	СОД, мМоль/ч. л
I – больные с атеросклерозом и нарушением желчеоттока	95,1±4,9*,**	12,1±1,0*,**	377,7±15,0*,**	176,3±11,9*,**	17,3±0,8*,**	21,2±1,5*,**
II – больные с атеросклерозом	85,3±3,7**	11,2±2,1**	420,0±31,0	250,3±17,2**	19,1±1,3**	30,8±1,2**
Здоровые	77,10±1,23	9,4±0,8	417,9±23,9	287,1±21,9	23,7±1,2	32,0±2,5

\* – здесь и далее достоверность отличий от показателей группы сравнения (II группа)  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверность отличий от нормы  $p < 0,05$ .

Среди сопутствующих заболеваний в полиморбидных комплексах у обследованных пациентов преобладали воспалительно-дегенеративные поражения костно-суставной системы (деформирующая полиостеоартропатия, деформирующий остеохондроз различных отделов позвоночника – у 100 % наблюдавшихся), хронические очаги инфекции (ЛОР-органов, одонтогенные, урогенитальной области, иммунопатологические проявления полиаллергии, аутоиммунный тиреодит, псориаз, реактивный полиартрит – у 77,3 % больных).

Показатели лабораторного обследования больных обнаружили склонность к гиперлипидемии с уровнем содержания в крови холестерина  $7,2 \pm 0,35$  мМоль/л, триглицеридов –  $2,1 \pm 0,3$  мМоль/л. Этим показателям соответствовала высокая активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) (табл. 3) и свободно-радикального окисления тиолов (табл. 4; 5).

На фоне выраженного накопления промежуточных и конечных продуктов липидпероксидации – диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) – у всех больных было отмечено достоверное снижение содержания в крови тех же продуктов при искусственной активации окисления железом, что свидетельствует об ограниченности

антиоксидантных ресурсов в организме. Этому соответствовал и низкий уровень важнейших антиокислительных ферментов – церулоплазмينا (ЦП) и супероксиддисмутазы (СОД) у большинства больных (табл. 3).

У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, и с установленной дискинезией желчевыводящих путей была установлена наиболее выраженная неполноценность антиоксидантной защиты.

Уровень С-реактивного белка – важнейшего биохимического маркера риска, связанного с воспалением и атеросклеротическим процессом, составил  $4,8 \pm 1,2$  мг/л (табл. 6).

Анализ распределения макро- и микроэлементов у отобранных для исследования больных (табл. 7) выявил чрезмерное насыщение внутриклеточного пространства эритроцитов кальцием и натрием при дефиците присутствия в них магния и калия. Одновременно было установлено достоверно низкое ( $p < 0,05$ ) содержание цинка и меди во всех исследованных биологических средах.

Выраженность дефицита Mg в организме сердечно-сосудистых больных подтвердилась нагрузочными пробами с введением больным с

Таблица 4

Показатели свободнорадикального окисления низкомолекулярных тиолов у полиморбидных больных с атеросклерозом и нарушением желчеоттока

Группа	Безбелковая фракция				Общая S-тиолов, мМоль/л
	CSH, мМоль/л	CSS, мМоль/л	ТАО SS/SH	Общая S, мМоль/л	
I – больные с атеросклерозом и нарушением желчеоттока	1,08±0,07	0,18±0,11	2,25±0,3	1,56±0,30	13,12±1,5
II – больные с атеросклерозом	1,12±0,2	0,32±0,09	3,5±0,3	1,44±0,37	12,8±0,9
Здоровые	1,05±0,10	0,48±0,12	2,15±0,25	1,53±0,25	14,1±1,20

Таблица 5

Показатели свободнорадикального окисления белков у полиморбидных больных с атеросклерозом и нарушением желчеоттока

Группа	Белковая фракция тиолов			
	CSH, мМоль/л	CSS, мМоль/л	ТАО SS/SH	Общая S, мМоль/л
I – больные с атеросклерозом и нарушением желчеоттока	7,06±0,35	4,50±0,40	1,56±0,19	11,56±1,5
II – больные с атеросклерозом	7,8±0,4	3,6±0,5	2,17±0,26	11,4±0,5
Здоровые	8,9±0,47	3,6±0,4	2,45±0,15	12,5±1,1

хроническими формами ИБС 10 мл 25 %-го MgSO<sub>4</sub> внутривенно капельно на физиологическом растворе. Выведение магния с мочой через сутки не превысило ни у одного больного 37 % от введенного количества и составило лишь 29±5 %, что свидетельствует о востребованном потреблении магния органами и тканями.

Установленный минеральный дисбаланс отражал наличие дополнительных механизмов, способствующих развитию окислительного стресса в организме и поддерживающих механизмы системного воспаления.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более выраженных метаболических нарушениях, являющихся фактором

риска развития атеросклеротического процесса, у больных с функциональными нарушениями системы желчеоттока.

## ВЫВОДЫ

1. Функциональные расстройства в системе желчеоттока вызываются нарушениями жирового обмена с гиперхолестеринемией и атерогенной дислипидемией, часто ассоциированы с воспалительным процессом различного генеза (с иммунопатологическим реагированием по типу аллергических реакций, аутоиммунных процессов, с формированием хронических очагов инфекции разной локализации), что за счет провоспалительных реакций в организме резко повышает риск прогрессирования атеросклероза и связанных с ним заболеваний, способствуя формированию полиморбидного статуса больных.

2. У полиморбидных больных с нарушением желчеоттока возникают метаболические нарушения в виде гиперхолестеринемии, активации свободнорадикального окисления жизненно важных субстратов, дефицита М, Zn, Cu и нарушения баланса распределения макро- и микроэлементов в биологических средах, что инициирует и поддерживает системное воспаление в организме.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов М. Д., Лупанов В. П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза // Атеросклероз и дислипидемия. — 2011. — № 1. — С. 48–53.
2. Ватулин Н. Т., Чупина В. А. Инфекция как фактор развития атеросклероза и его осложнений // Кардиология. — 2000. — № 2. — С. 67–71.
3. Горбачева И. А., Нартон В. П. Комплексный подход лечению больных с сочетанной патологией внутренних органов и профилактике заболеваемости населения сборами трав фитоконцентра «Гепар»: практ. реком. для врачей разных спец. — СПб., 2005. — С. 12.
4. Горбачева И. А., Орехова Л. Ю., Сычева Ю. А. и др. Воспалительные заболевания пародонта в полиморбидном континууме, интегративный подход к лечению. — СПб.: АСПринт, 2012. — 140 с.
5. Нагорнев В. А., Пигаревский П. В. Клеточно-молекулярные механизмы развития атеросклероза // Мед. академ. журн. — 2009. — № 4. — С. 9–14.

Таблица 6

### Изменения биохимических параметров крови у полиморбидных больных с атеросклерозом и нарушением желчеоттока

Показатель	Группа	
	I – с нарушением желчеоттока	II – без нарушения желчеоттока
АСТ, ммоль/ч л	0,42±0,12	0,38±0,15
АЛТ, ммоль/ч л	0,74±0,11	0,68±0,15
Билирубин, кислота, мкмоль/л	22,1±3,2	20,8±3,5
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	0,035±0,001	0,032±0,001
γ-глутамилтранспептидаза, ЕД	58,1±3,4	56,7±3,1
С-реактивный белок, мг/л	4,8±1,2	4,5±1,5
Холестерин, ммоль/л	7,2±0,35*	6,8±0,7

\* – достоверность отличия от исходных данных  $p < 0,05$ .

6. Рагино Ю. И., Чернявский А. М., Полонская Я. В. и др. Содержание провоспалительных цитокинов, хемоаттрактантов и деструктивных металлопротеиназ в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек // Атеросклероз и дислипидемия. — 2011. — № 1 (2). — С. 23–28.

7. Ховаева Я. Б., Шаврин А. П., Головской Б. В. Характер действия метаболических и инфекционных факторов при атеросклеротическом процессе // Артериальная гипертензия. — 2008. — Т. 14. — № 2. — С. 147–150.

8. Шаврин А. П., Ховаева Я. Б., Черешнев В. А., Головской Б. В. Маркеры воспаления в процессе развития атеросклероза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — Т. 8. — № 3. — С. 13–15.

Таблица 7

### Содержание макро- и микроэлементов в различных средах у полиморбидных больных с атеросклерозом и нарушением желчеоттока

Показатель	Группа больных		Здоровые
	I – с нарушением желчеоттока	II – без нарушения желчеоттока	
В плазме:			
Na, ммМ/л	145,0±3,7	140,0±5,2	145,2±2,0
K, ммМ/л	3,7±0,3	4,2±0,3	4,67±0,64
Mg, ммМ/л	0,65±0,02*,**	0,79±0,03	0,82±0,03
Ca, ммМ/л	2,5±0,05	2,4±0,05	2,3±0,05
Zn, мкМ/л	5,6±0,9*,**	7,5±0,7**	16,38±0,78
Cu, мкМ/л	5,4±0,7*,**	10,2±0,9**	15,74±0,60
Fe, мкМ/л	12,7±0,7*,**	13,5±0,5**	18,61±0,96
В эритроцитах:			
Na, ммМ/л	35,6±2,7**	32,5±3,3**	23,9±7,9
K, ммМ/л	37,5±0,7*,**	51,5±0,5**	91,2±8,1
Mg, ммМ/л	1,28±0,3**	1,78±0,35**	2,20±0,32
Ca, ммМ/л	0,78±0,07**	0,74±0,05**	0,36±0,03
Zn, мкМ/л	78,3±13,45*,**	117,3±7,5**	166,2±1,2
Cu, мкМ/л	7,6±0,5*,**	15,75±0,7**	13,53±1,63
В волосах:			
Na, ммМ/л	25,5±0,9*,**	18,36±0,70**	14,2±2,7
K, ммМ/л	17,3±0,7*,**	19,41±0,20**	21,5±1,5
Mg, ммМ/л	3,84±0,5*,**	5,62±0,5**	7,80±1,7
Ca, ммМ/л	38,7±0,1*,**	21,7±0,7**	20,5±1,9
Zn, мкМ/л	1,0±0,2*,**	3,1±0,1**	5,8±0,5
Cu, мкМ/л	0,10±0,03**	0,10±0,01**	0,90±0,05
Fe, мкМ/л	5,0±0,12**	5,0±0,09**	7,8±0,3
В моче:			
Mg, ммМ/л	0,75±0,07**	0,80±0,05**	3,41±0,31

\* – достоверность отличий от показателей группы сравнения (II группа)  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверность отличий от нормы  $p < 0,05$ .

9. Bui Q. T., Prempeh M., Wilensky R. L. Atherosclerotic plaque development // Int. J. Bio-chem. Cell Biol. — 2009. — № 41. — P. 2109 — 2113.

10. Kleemann R., Zadelaar S., Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice // Cardiovasc. Res. — 2008. — № 79. — P. 360 — 376.

## РЕЗЮМЕ

И. А. Горбачева, Ю. А. Сычева, П. С. Шабак-Спасский, Л. А. Николаева, Л. Г. Владимирова

**Особенности метаболических нарушений у больных с заболеваниями, ассоциированными с атеросклерозом, на фоне функциональных расстройств системы желчеоттока**

Приведены результаты оценки патогенетических взаимосвязей атеросклероза и функциональных нарушений системы желчеоттока. Основную группу составили 54 пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями и с установленной дискинезией желчевыводящих путей. В сравнительную группу вошли 20 больных с хроническими формами ИБС. Полученные результаты позволяют считать, что функциональные нарушения системы желчеоттока являются фактором риска прогрессирования атеросклероза, способствуя гиперхолестеринемии и дислипидемии, и должны учитываться в разработке комплексных подходов

к профилактике и лечению заболеваний, обусловленных атеросклерозом.

**Ключевые слова:** атеросклероз, функциональные нарушения системы желчеоттока, С-реактивный белок.

## SUMMARY

I. A. Gorbacheva, Yu. A. Sycheva, P. S. Shabak-Spassky, L. A. Nikolaeva, L. G. Vladimirova

**Features of metabolic disorders in the patients with diseases associated with atherosclerosis, on the background of functional bile outflow abnormalities**

The paper presents the results of evaluation of the pathogenetic relationship between atherosclerosis and functional abnormalities of the bile outflow. The main group included 54 patients with cardiovascular pathology and biliary dyskinesia. The group of comparison consisted of 20 patients with chronic coronary artery disease. The results suggest that the functional bile outflow abnormality is a risk factor of atherosclerosis progression leading to hypercholesterolemia and dyslipidemia, and should be considered in the development of integrated approaches to prevention and treatment of the diseases caused by atherosclerosis.

**Key words:** atherosclerosis, functional bile outflow abnormality, C-reactive protein.

© А. С. Кветная, Л. И. Железова, 2014 г.  
УДК 616.157:612.111.19

**А. С. Кветная, Л. И. Железова**

## СТИМУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ФОСФОТИДИЛХОЛИНА (ЛЕ- ЦИТИНА) НА ПАТОГЕННЫЕ СВОЙСТВА ПНЕВМОКОККА

Отдел микробиологии человека Научно-исследовательского института детских инфекций, Санкт-Петербург; кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Пневмококковая инфекция продолжает оставаться актуальной проблемой здравоохранения во всем мире в связи с высокими показателями заболеваемости и смертности, особенно среди детей первых лет жизни, пожилых людей и лиц с хроническими болезнями и развитием целого ряда разнообразных по характеру течения заболеваний: от инвазивных форм, угрожающих жизни (менингит, септицемия, пневмония с бактериемией), до неинвазивных (острый бронхит, пневмония без бактериемии, острый средний отит (ОСО) и синусит) [1 — 4]. В этой связи особую значимость приобретают вопросы, связанные с изучением биологических свойств *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), в частности, факторов патогенности, обеспечива-

ющих ему колонизационную, инвазивную и токсическую функции. Главными факторами патогенности пневмококка считают капсулу и субстанцию С [1 — 5]. Капсула пневмококка — основной фактор вирулентности. Она защищает бактерии от микробицидного потенциала фагоцитов и действия опсонина. Субстанция С пневмококка — тейхоевая кислота клеточной стенки, содержащая холин, специфически взаимодействует с С-реактивным белком, что приводит к активации комплементарного каскада и высвобождению медиаторов острой фазы воспаления. Их накопление в легочной ткани стимулирует миграцию полиморфно-ядерных фагоцитов [3, 5]. Исходя из этого, изучение факторов и условий, влияющих на экспрессию основных факторов патогенности пневмококка, является важной задачей в раскрытии патогенетических механизмов возбудителя, участвующих в развитии пневмококковой инфекции.

**Целью** работы явилось изучение стимулирующего влияния фосфотидилхолина (лецитина), производного холина, на патогенные свойства *Streptococcus pneumoniae*.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные исследования выполнены на базе отдела микробиологии человека ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России» (Санкт-Петербург). В опыте использована жидкая питательная среда, разрабо-

танная в институте [1], приготовленная на основе коммерческого бульона производства Дагестанского НИИ питательных сред (г. Махачкала), с содержанием фосфотидилхолина-лецитина (Lecitin-Standart, Предприятие по производству бактериальных препаратов, г. Харьков, Украина) в концентрации 0,1 – 0,01 г/л. Для контроля использовали среду без лецитина, приготовленную на той же бульонной основе, но с добавлением 20 %-й сыворотки рогатого скота. Влияние лецитина на культуральные, тинкториальные, морфологические, серологические и патогенные свойства *Streptococcus pneumoniae* изучено в эксперименте *in vitro* на трех клинических штаммах пневмококка, выделенных от детей с пневмонией (№ 46 и 605), от ребенка с гнойным отитом (№ 7858), а также на референс-штамме *Streptococcus pneumoniae* (АТСС № 49619). Проведена сравнительная оценка влияния лецитина на культуральные, тинкториальные, морфологические, серологические и патогенные свойства испытуемых штаммов *Streptococcus pneumoniae* до постановки опыта, после пассажей на питательном бульоне с лецитином и контрольной среде без лецитина – на 20 %-м сывороточном бульоне (аминный азот, рН 7,2 – 7,4). Для контрольной и опытной сред в качестве инокулята использовали 6-тичасовые культуры пневмококка, выращенные на бульоне (аминный азот, рН 7,2 – 7,4) с 20 %-й сыворотки крупного рогатого скота. Количество жизнеспособных микробных клеток (колониеобразующих единиц – КОЕ) инокулята при постановке опыта и контроля составляло  $2,5 \times 10^5$  м. кл./мл. Периодическое культивирование испытуемых штаммов осуществлялось на шуттель-аппарате при 37°C, в колбах емкостью 0,2 л, содержащих по 50 мл питательной среды. Отбор проб для пересева на 5 %-й кровяной агар производили через 3, 6, 9 и 18 часов инкубации. КОЕ, выраженные в lg, вычисляли по количеству сформировавшихся колоний в посевах на 5 %-ом кровяном агаре. Для изучения адгезивной активности испытуемых штаммов пневмококка использовали модель фарингеального эпителия [2, 4]. О степени адгезивности штаммов к эпителиальным клеткам судили по индексу адгезивности (ИА) – среднему количеству микробных клеток, прикрепившихся к 1 эпителиоциту, из 50 – 100 сосчитанных клеток фарингеального эпителия. Использовали следующие критерии адгезивности: «низкая» – <20 м. кл./эпителиоцит; «средняя» – >20 – <50 м. кл./эпителиоцит; «высокая» – >50 м. кл./эпителиоцит. Определение вирулентности пневмококка проводили на белых беспородных мышах массой 14 – 16 г путем внутрибрюшного введения различных доз суточной культуры жизнеспособных клеток пневмококка, смытых с 5 %-го кровяного агара физиологическим раствором (рН 7,2 – 7,4). Уровень вирулентности устанавливали по  $LD_{50}$  для мышей [4]. Исследова-

ния выполнены с соблюдением всех требований Хельсинской декларации по гуманному обращению с животными и директивами Совета Европейского сообщества по защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях. Опытную группу животных (n = 10) заражали суточными культурами штаммов пневмококка (КОЕ  $\times 10^5$  м.кл./мл), выросших на бульоне с лецитином (0,1 – 0,01 г/мл), после 4 – 5-кратных пассажей. Контрольную группу (n = 10) мышей заражали суточными культурами штаммов пневмококка (КОЕ  $\times 10^5$  м.кл./мл), выросших на 20 %-м сывороточном бульоне без лецитина (аминный азот, рН 7,2 – 7,4).

Полученные экспериментальные данные статистически обрабатывали, достоверность различий определяли с использованием t-критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведена сравнительная оценка влияния лецитина на культуральные, тинкториальные, морфологические, серологические и патогенные свойства испытуемых штаммов *Streptococcus pneumoniae* до постановки опыта, после 4 – 5-кратных пассажей на питательном бульоне с лецитином (0,1 – 0,01 г/л) и контрольной среде без лецитина – на 20 %-м сывороточном бульоне (аминный азот, рН 7,2 – 7,4). Все штаммы пневмококка, взятые в опыт, были представлены типичными грамположительными диплококками с выраженной капсулой. На 5 %-м кровяном агаре они росли в виде плоских, полупрозрачных, блестящих колоний величиной от 1 до 2 мм в диаметре, обладали  $\alpha$ -гемолитической активностью и были чувствительны к оптохину в концентрации 6 мкг/мл (зона ингибиции составляла  $\geq 18$  мм). По антигенной структуре клинические изоляты относились к пятому (№ 7858), шестому (№ 605) и четырнадцатому (№ 46) сероварам и характеризовались средним и низким уровнями вирулентности для белых мышей ( $LD_{50}$  для белых мышей была в пределах  $\leq 3$  lg КОЕ/мл –  $\geq 6$  lg КОЕ/мл).

Результаты испытания штаммов пневмококка на средах с содержанием лецитина 0,1 – 0,01 г/л свидетельствовали о стимулирующем влиянии лецитина на рост и размножение испытуемых штаммов пневмококка. Концентрация лецитина в среде 0,1 г/л оказывала стимулирующий эффект уже после 2 часов инкубации. Регистрировали увеличение КОЕ на 1 lg. Однако в более поздние сроки инкубации (9, 18 и более часов), наоборот, имело место практически полное исчезновение жизнеспособных клеток пневмококка (p < 0,05). По-видимому, концентрация лецитина 0,1 г/л после 9 часов инкубации активирует муромидазу аутолитической системы молодых клеток пневмококка, и к 9 – 18 часам инкубации мы имели

Уровень адгезивности штаммов *S. pneumoniae* в процессе 4–5-кратных пассажей на среде с лецитином (0,01 г/л)

Испытуемые штаммы <i>S. pneumoniae</i>	Адгезивность штаммов <i>S. pneumoniae</i> *		
	"исходная"	пассирование в питательном бульоне с лецитином	пассирование в 20 %-м сывороточном бульоне
Штамм № 7858, серовар 5 (выделенный от пациента с гнойным отитом)	40 м.кл./эпителиоцит	150 м.кл./эпителиоцит*	5 м.кл./эпителиоцит
Штамм № 605, серовар 6 (выделенный от пациента с пневмонией)	10 м.кл./эпителиоцит	80 м.кл./эпителиоцит*	5 м.кл./эпителиоцит
Штамм № 46, серовар 14 (выделенный от пациента с пневмонией)	35 м.кл./эпителиоцит	200 м.кл./эпителиоцит*	4 м.кл./эпителиоцит
АТСС штамм <i>S. pneumoniae</i> № 49619	45 м.кл./эпителиоцит	170 м.кл./эпителиоцит*	12 м.кл./эпителиоцит

\* – показатели достоверны (0,05).

дело практически с аутолизированной культурой испытуемых штаммов. Вместе с тем при выращивании испытуемых штаммов на бульоне с лецитином в концентрации 0,01 г/л к 2–4-м часам инкубации наблюдали увеличение КОЕ на 1–2 lg, к 9-ти часам – на 2–4 lg.

Сравнительная оценка биологических свойств «исходных» штаммов пневмококка и после проведения опыта с лецитином (0,01 г/л) свидетельствовала о сохранении видовых и серотиповых свойств у испытуемых штаммов. Средний диаметр колоний пневмококка, выросших на 5 %-м кровяном агаре, после предварительного подрачивания на среде с концентрацией лецитина в пределах 0,01 г/л превышал тот же показатель в контроле на 0,5–2,5 мм. Испытуемые штаммы пневмококка росли в виде блестящих, полупрозрачных колоний с ровными краями и выраженной зонной  $\alpha$ -гемолиза, сохраняли чувствительность к оптохину в концентрации 6 мкг/мл (зона ингибиции роста микроорганизма составляла  $\geq 18$  мм). Микроструктура колоний была представлена диплококками с более выраженной капсулой. Кроме того, 4–5-кратные пассажи испытуемых штаммов на среде, содержащей оптимальную концентрацию (0,01 г/л) лецитина, не изменяли серологические свойства штаммов, но сопровождалась увеличением их адгезивной активности (таблица) и повышением  $\Lambda_{50}$  для белых мышей на 2 и более lg.

Таким образом, полученные результаты позволяют считать лецитин поставщиком холина – основного структурного компонента тейхоевой (С-карбогидрат) и липотейхоевой кислот, необходимых для конструирования клеточной стенки пневмококка. Необходимо отметить, что потребность пневмококка в холине, хотя и не имеет непосредственного отношения к детерминантам патогенности, видимо, существенна для экспрессии вирулентности пневмококка в связи с обеспечением ему функции питания. И если учесть, что сурфактант легкого, мозговая ткань и мембрана клеток респираторного тракта содержат до 80 % фосфотидилхолина

(лецитина), который, как показали проведенные эксперименты, оказывает стимулирующее влияние на физиологию пневмококка, в том числе и патогенные свойства, то экстраполяция полученных нами данных на процессы, происходящие в организме, предполагает развитие механизмов, способствующих проявлению вторичной выработанной колонизации пневмококка в органах с высоким содержанием этого соединения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кветная А. С., Железова Л. И. Экспериментальное обоснование эффективности фосфотидилхолина (лецитина) на физиологию пневмококка // Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена. – 2013. – № 1. – С. 18–21.
2. Кветная А. С., Костюкова Н. Н., Иванова В. В., Волкова М. О. Адгезия *Streptococcus pneumoniae* // Журн. микробиол. – 1995. – № 5. – С. 23–26.
3. Козлов Р. С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее. – Смоленск, 2005. – 128 с.
4. Костюкова Н. Н., Кветная А. С., Волкова М. О., Иванова В. В. Факторы патогенности штаммов *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих менингит // Журн. микробиол. – 1996. – № 3. – С. 47–49.
5. Покровский В. И., Брико Н. И., Ряпис Л. А. Стрептококки и стрептококкозы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

## РЕЗЮМЕ

А. С. Кветная, Л. И. Железова

**Стимулирующее влияние фосфотидилхолина (лецитина) на патогенные свойства пневмококка**

Изучено влияние на биологические свойства *Streptococcus pneumoniae* фосфотидилхолина (лецитина), производного холина. Установлено, что концентрация 0,01 г/л лецитина в простом питательном бульоне оказывала стимулирующий эффект на размножение, стабилизацию популяции *in vitro* и патогенные свойства пневмококка. 4–5-кратное пассирование штаммов на данной среде не изменяло видовые и типовые свойства пневмококка, но приводило к усилению капсулообразования, повышению вирулентности и адгезивности. Полученные результаты позволяют предположить, что фосфотидилхолин (лецитин), являясь поставщиком холина – стимулятора роста пневмококка, оказывает тем самым экспрессирующее влияние на капсулообразование основного фактора патогенности и субстанцию С-тейхоевой кислоты клеточной стенки пневмококка, специфически взаимодействующей с С-реактивным белком.

**Ключевые слова:** пневмококк, факторы патогенности, фосфотидилхолин, лецитин.

## SUMMARY

A. S. Kvetnaya, L. I. Zhelezova

**Phosphatidylcholine (lecithin) stimulating effect on pathogenic properties of pneumococcus.**

The authors have studied the effect of phosphatidylcholine (lecithin) – a derivative of choline – on the biological properties

of streptococcus pneumonia. The concentration of lecithin 0.01 g/l in a simple nutrient broth has a stimulating effect on proliferation, on *in vitro* stabilization of the population, and on pathogenic properties of the pneumococcus. Four – five times passaging of the strains on this medium (as opposed to the commonly used 20 % serum broth) retained the species and the typical properties of pneumococcus, but led to increased capsule formation, increased virulence and expressed  $\beta$ -hemolytic activity.

These results suggest that phosphatidylcholine (lecithin), as the main supplier of pneumococcus growth stimulant – choline, has an expressing impact on the capsule formation – the main pathogenic factor, and on the substance of P-teichoic acid in the cell wall of pneumococcus that specifically interacts with the C-reactive protein.

**Key words:** *Streptococcus pneumoniae*, pathogenicity factors, phosphatidylcholine, lecithin.

© О. Л. Романова, 2014 г.  
УДК 616.5-002.525.4-072.7

**О. Л. Романова**

## ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА АКНЕ

Кафедра дерматовенерологии с клиникой, Межклиническое отделение лазерной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

*Acne* – хроническое рецидивирующее заболевание кожи преимущественно лиц молодого возраста, являющееся результатом гиперпродукции кожного сала и закупорки гиперплазированных сальных желез с последующим их воспалением. Угри и их последствия негативно влияют на психику пациентов, вызывая тревогу и депрессию, существенно снижают их самооценку и качество жизни.

В фокусе внимания дерматологов остается усиленная колонизация *Propionibacterium acnes*. Известно, что уже на стадии микрокомедонов отмечается колонизация *P. acnes* в фолликуле, масштабы которой увеличиваются в «закрытых» и «открытых» комедонах. По современным представлениям, именно *P. acnes* играют основную роль в превращении комедонов в воспалительные высыпания. Количество бактерий в высыпаниях не коррелирует с тяжестью заболевания. Наиболее высокая степень колонизации наблюдается при комедональной и папулопустулезной формах. Невысокое содержание этих микроорганизмов в узловатокистозных акне объясняется фагоцитозом *P. acnes* клетками микроокружения и генерацией лейкоцитами различных активных форм кислорода, действующих на микроаэрофильные бактерии. Существует мнение, что именно *P. acnes* вырабатывают порфирины, которые под влиянием видимого света вызывают фотодинамическую реакцию, губительно действующую на патогенные штаммы. Предполагается также, что в коже человека в присутствии определенного количества порфиринов происходит разрушение *P. acnes* сальных желез.

Повышение накопления протопорфирина-9 в патологически измененных тканях сопровождается общим повышением флуоресценции собственных

тканей. Выявленные различия в спектрах лазерно-индуцированной флуоресценции тканей отражают особенности их метаболизма и могут быть использованы в качестве диагностических критериев.

Зарубежными исследователями показано, что *Propionibacterium acnes* производят большое количество внутриклеточных порфиринов и способны к созданию эндогенных порфиринов. Культуральные исследования демонстрировали пики эмиссии приблизительно 612 нм и 405 нм, которые являются характерными для порфиринов. Порфирины, продуцируемые *P. acnes* главным образом являются копропорфиринами. Использование 5-аминолевуленовой кислоты увеличивало внутриклеточный синтез порфирина, и были отмечены более высокие показатели копропорфирина. Снижение *P. acnes* эндогенными порфиринами было зафиксировано после освещения интенсивным синим светом в 407 – 420 нм в два раза. Лучший фотодинамический эффект был получен, когда культуры были освещены дважды или три раза последовательно с легкой дозой 75 Дж и интервалом в 24 часа между освещением. Освещение эндогенного копропорфирина синим светом (407 – 420 нм), очевидно, играет главную роль в фотоинактивации *P. acnes*.

Lee, Shalita и Poh-Fitzpatrick обнаружили что *Propionibacterium acnes* синтезируют копропорфирин-3, который ответственен за хорошо известную оранжево-красную фолликулярную флуоресценцию. Интенсивность флуоресценции пропорциональна плотности *Propionibacterium acnes* и уменьшается под эффективной антибактериальной терапией [7].

Объективная оценка комедолизиса в условиях *in vivo* была продемонстрирована на мышцах в комбинации с топическим применением ретиноидной кислоты как комедолитического агента с использованием спектральной флуоресценции в оценке невоспалительных акне. Результаты указывают, что имеется высокая корреляционная связь между спектральными особенностями в возбуждении флуоресценции и гистологическими изменениями. Авторы считают, что спектральная флуоресценция является многообещающим новым и полезным методом в количественной оценке псевдокомедонов

и может быть использована для быстрой оценки комедонолиза, вызванного применением топических фармакологических средств.

Критериями постановки диагноза акне является наличие у больного усиленного салоотделения и образования сально-роговой пробки в результате «закупорки сальной железы» и комедоны. Подходы к лечению акне включают назначение системных и наружных препаратов, эффективно влияющих на звенья патогенеза: гиперплазию и гиперсекрецию кожного сала, фолликулярный гиперкератоз, воспаление в сальных железах и вокруг них. В связи с этим разработка новых методов диагностики и лечения акне является чрезвычайно актуальной медико-социальной задачей [1, 3].

Эффективность терапии акне обычно оценивают клинически, с помощью подсчета воспалительных и невоспалительных элементов, интенсивности салоотделения, используя различные клинические пробы, себуметрию.

На наш взгляд, флуоресцентные свойства *P. acnes* также могут с успехом использоваться для обнаружения проблемных зон кожи и объективного контроля за эффективностью терапии. В качестве диагностических критериев могут выступать различия в эмиссионных спектрах или спектрах возбуждения аутофлуоресценции, регистрируемые с помощью соответствующей аппаратуры в отдельных участках кожи размером порядка нескольких миллиметров. Существенно большее разрешение обеспечивают методы, основанные на получении изображений в свете флуоресценции, позволяющие обнаруживать местоположение отдельных микрокомедонов [2, 4, 5].

В связи с изложенным целью исследования было применено метода анализа цветных флуоресцен-

тных цифровых изображений кожи для оценки эффективности топического антибактериального средства на подавления *P. acnes*.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе Межклинического отделения лазерной медицины и на кафедре дерматовенерологии с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова было проведено исследование с применением метода флуоресцентной диагностики для оценки эффективности наружной терапии акне.

Под амбулаторным наблюдением находились 20 пациентов (14 женщин и 6 мужчин) с легким и среднетяжелым течением акне в возрасте от 20 до 21 лет. Из исследования были исключены пациенты, использующие наружно антибактериальные средства и дезинфицирующие препараты. Препарат — 1 %-й клиндамицин в форме геля («Далацин», *Pfizer*, USA) наносился на область подбородка 2 раза в день на фоне стандартного ухода за кожей в течение двух недель. Съёмка осуществлялась непосредственно перед исследованием (0-й день), на 7-й и 14-й дни на фоне использования топического клиндамицина.

Исследования проводились с помощью флуоресцентного видеоскопа, предназначенного для осмотра поверхности кожи тела в свете собственной и вторичной флуоресценции при проведении различных диагностических и лечебных процедур в дерматологии и косметологии. Система обеспечивает вывод цветного изображения на экран монитора компьютера, запоминание его в памяти компьютера в виде отдельных кадров или видеороликов, а также цифровую их обработку и количественный анализ. Спектральный диапазон возбуждающего излучения в случае аутофлуоресценции — 400–470 нм. Съёмка в свете собственной флуоресценции производилась в области подбородка под нижней губой.

Оценка результатов исследования включала клиническую характеристику изменений на коже и подсчет числа единичных открытых и закрытых комедо заселенных *P. acnes*, что регистрировалось в виде оранжево-красной флуоресценции. В результате анализа изображения кадра определялось число «красных объектов» (КО), которое принималось в качестве меры заселенных *P. acnes* устьев сальноволосянных фолликулов (рис. 1) [5, 6].

Исследования проводились до начала лечения, а также через 7 и 14 дней терапии.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа («Statsgraphics v.7.0»; «Statistica for Windows v.5.0»). Достоверность различий между величинами считалась установленной при  $p < 0,05$ .

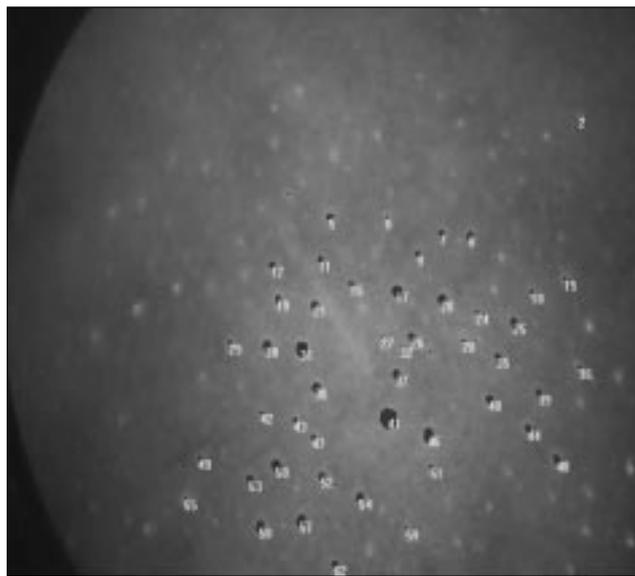


Рис. 1. Оранжево-красная флуоресценция (КО)

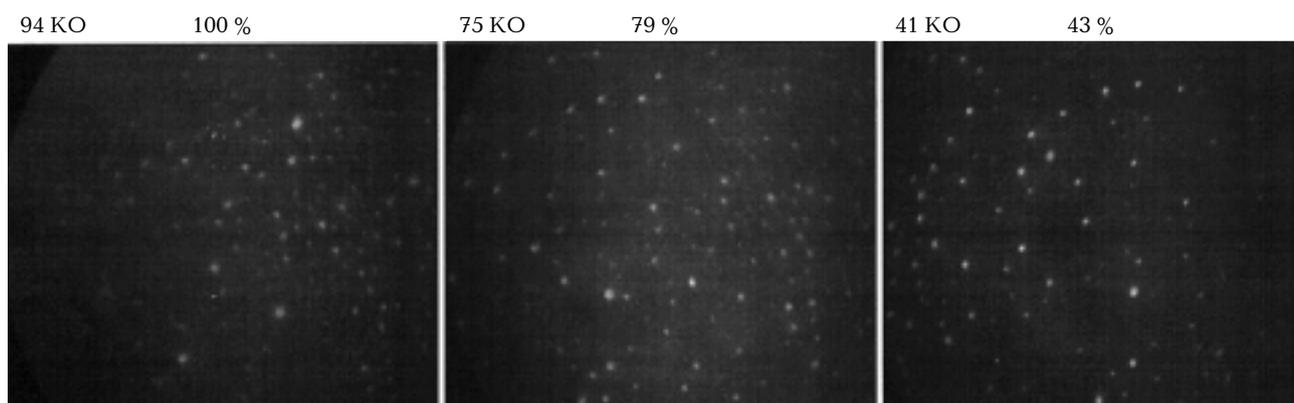


Рис. 2. Динамика КО на фоне лечения

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Препарат в целом хорошо переносился пациентами, только у трех пациентов было зарегистрировано небольшое жжение сразу после нанесения препарата, которое исчезало через 10–15 минут.

В ходе исследования была выявлена флуоресценция в проекции устьев сально-волосяного аппарата у всех пациентов, которая оставалась интактной к проводимой терапии в течение 7-ми дней. На 14-й день отмечено изменение флуоресценции от красного свечения до беловато-зеленого.

Изменение флуоресценции подтверждалось и количественным изменением числа КО у большинства больных.

Среднее число КО до начала лечения составляло 27,8: у мужчин – 13,3 (мах – 29; min – 3; у женщин – 38 (мах – 160; min – 1).

После 7-ми дней наружной терапии у женщин зарегистрирована тенденция к снижению количества КО, а у мужчин отмечалось достоверное снижение КО в 2 раза и составило 7,9 ( $p=0,03$ ). На 10-й день терапии – уменьшение количества КО как у мужчин, так и у женщин. На 14-й день на фоне проводимой терапии наблюдалось достоверное уменьшение количества КО – как средних показателей, так и индивидуальных от исходных значений ( $p<0,05$ ).

Нами был выбран клиндамицин, обладающий высокой антибактериальной активностью, чтобы определить возможность использования цифровой флуоресцентной фотографии для оценки подавления *Propionibacterium acnes* в сальных железах.

Нами было выявлено оранжево-красное свечение (по определению числа «красных объектов») в проекции сально-волосяного аппарата, которое связано с порфириновой флуоресценцией *P. acnes*. Интенсивность свечения пропорциональна плотности *P. acnes* и уменьшается на фоне антибактериальной терапии [4–6, 8].

В ходе исследования была зарегистрирована динамика снижения количества светящихся точек (КО) на фоне наружной терапии клиндамицином (рис. 2).

На фоне топической антибактериальной терапии оранжево-красная флуоресценция в устье сально-волосяного аппарата изменилась на беловато-зеленую. Белая флуоресценция считается нормальной флуоресценцией сальных желез и регистрируется после устранения источника порфириновой флуоресценции, т. е. *P. acnes* [6, 7].

## ВЫВОДЫ

1. Визуализация порфириновой флуоресценции может использоваться для оценки тяжести течения акне.

2. Флуоресцентная диагностика является информативным методом в комплексной оценке проводимой терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агаскевич В. П. Акне вульгарные и розовые. – М.: Мед/ книга; Н. Новгород: НГМАб, 2003. – 160 с.
2. Алексеев Ю. В., Ткаченко С. Б., Анфимова Н. А. и др. Изменение содержания эндогенных порфиринов в сальных железах при заболеваниях кожи // Эксперимент. и клин. дерматокосметол. – 2004. – № 1. – С. 8–12.
3. Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В. Руководство по дерматокосметологии. – СПб.: Фолиант, 2008. – 628 с.
4. Подымов В. К., Глазких С. П., Мыскин С. П., Муратов М. А. Характер флуоресценции секрета сальных желез кожи детей в зависимости от возраста и пола // Вестник дерматол. и венерол. – 1980. – № 4. – С. 7–8.
5. Gonzalez S., Zonios G., Nguyen B. et al. Endogenous Skin Fluorescence is a Good Marker for Objective Evaluation of Comedolysis // J. Invest. Dermatol. – 2000. – Vol. 115. – № 1.
6. Lucchina L., Kollias N., Gillies R. et al. Fluorescence photography in the evaluation of acne // J. Am. Acad. Dermatol. – 1996. – Vol. 35. – P. 58–63.
7. Lee W. L., Shalita A. R., Poh-Fitzpatrick M. B. Comparative studies of porphyrin production in *Propionibacterium acnes* and *Propionibacterium granulosum* // J. Bacteriol. – 2005. – Vol. 978. – № 133. – P. 811–815.

8. Paqnoni A., Kligman A. M. et al. Digital fluorescence photography can assess the suppressive effect of benzoyl peroxide on *Pr. Acnes* // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1999. — № 41 (5 Pt 1). — P. 710–716.

## РЕЗЮМЕ

О. Л. Романова

### Флуоресцентная диагностика акне

Порфирины, вырабатываемые *Propionibacterium acnes*, вызывают оранжево-красную флуоресценцию под светом UVA. На примере 20 больных различными формами акне оценена эффективность наружной антибактериальной терапии с помощью флуоресцентной фотографии кожи.

**Ключевые слова:** акне, порфирины, флуоресцентная диагностика.

## SUMMARY

O. L. Romanova

### Fluorescent diagnosis of acnes

The porphyrins produced by *Propionibacterium acnes* exhibit an orange-red fluorescence under UVA light. Our experience with treatment of 20 patients with different forms of acnes has shown effectiveness of the external antibacterial therapy with the aid of the fluorescent photography of the skin.

**Key words:** acne, porphyrins, fluorescent diagnostics.

© Т. В. Мельникова, 2014 г.  
УДК 616.361:616.5-001/-002

Т. В. Мельникова

## ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ПАТОЛОГИЕЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Кафедра дерматовенерологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

В настоящее время, по данным ряда авторов, в мире наблюдается неуклонный рост частоты и распространенности аллергодерматозов: атопического дерматита (АД), контактного дерматита, экземы и крапивницы, от которых в ряде стран страдает до 25% населения [1]. В современной структуре заболеваемости аллергодерматозы занимают 3-е место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [12, 13]. Учитывая распространенность АД, отсутствие возможности излечения при данной патологии, возрастает актуальность наблюдения за пациентами, имеющими различную сопутствующую патологию, так как она выполняет роль триггерного фактора в развитии обострения дерматоза. Патология гепатобилиарной системы занимает одну из ведущих позиций. В настоящее время существуют многочисленные исследования, посвященные изучению влияния патологии желудочно-кишечного тракта на течение АД [9]. Выявлено, что большинство пациентов АД имеют в качестве сопутствующей патологии гастриты и гастроудодениты [3, 7, 8], патологию гепатобилиарной системы [10], однако практически все исследования выполнены у детей [9].

Патология гепатобилиарной является одной из часто встречающихся патологий, среди которой

наиболее часто встречаются дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП), а также хронические вирусные гепатиты (ХВГ), представляющие собой одну из важнейших медико-экономических проблем.

Для АД не существует специфических лабораторных маркеров: установление данного диагноза основывается на данных анамнеза и клинических проявлениях. Для объективной оценки степени тяжести кожного процесса и динамики течения заболевания в 1994 г. Европейской рабочей группой по атопическому дерматиту предложена шкала SCORAD (*Scoring atopic dermatitis*). Основным преимуществом использования шкалы SCORAD является возможность сравнительного анализа полученных результатов с помощью компьютерной обработки, а также объективная оценка эффективности различных методов терапии [5].

Таким образом, **целью** исследования явилась оценка тяжести течения АД у пациентов, страдающих патологией гепатобилиарной системы.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе клинике дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. В исследовании принимали участие пациенты (мужчины и женщины) с клинически установленным диагнозом АД в соответствии с критериями Hanifin и Rajka (1980), не включались в исследование больные, страдающие тяжелыми сопутствующими патологиями или состояниями (патология сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной систем, почек), ВИЧ-инфекцией, а также беременные и кормящие женщины.

В ходе работы всем пациентам проводились клинико-лабораторные методы исследования, включавшие клинический анализ крови, биохимические исследования (общий белок, белковые фракции, общий билирубин, прямой и непрямой билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП, холестерин, при повышении уровня прямого билирубина — определение количества ретикулоцитов), определение мар-

керов вирусного гепатита, ПЦР-диагностика, определение уровня вирусной нагрузки, инструментальные методы (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, скинтиграфия печени).

Тяжесть течения АД оценивалась в баллах с определением SCORAD-индекса:

$$A:5 + 7B:2 + C,$$

где А — площадь поражения; В — интенсивность; С — субъективные симптомы.

Оценка SCORAD-индекса производилась в начале лечения и по окончании курса терапии.

Кроме того, определялись клинические проявления АД, т. е. формы АД, в соответствии с классификацией К. Н. Суворовой (1989), на основе которой выделялись экзематозная, лихеноидная и пруригинозная формы АД. В случае тотального поражения кожи фиксировалось тяжелое течение АД — эритродермия.

Нами были обследованы 211 больных, 110 мужчин и 101 женщина, среди которых были выделены следующие группы:

1 группа — пациенты с АД и ХВГ В или/и С без репликативной активности вируса, не получавшие специфическую противовирусную терапию;

2 группа — пациенты с АД и ХВГ В или/и С с репликативной активностью вируса, в дальнейшем получавшие специфическую противовирусную терапию;

3 группа — пациенты с АД, не имеющие ХВГ В или/и С, но страдающие патологией гепатобилиарной системы (ДЖВП);

4 группа — пациенты с АД, не имеющие ХВГ и другой патологии гепатобилиарной системы. Это группа контроля.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования клинического анализа крови достоверных отличий в 1, 3 и 4 группах выявлено не было. Согласно результатам исследования клинического анализа крови больных 2 группы, отмечается тромбоцитопения у 50 % пациентов.

По результатам биохимического исследования в 1, 3 и 4 группах достоверных отличий не выявлено. При исследовании протеинограммы отмечают достоверные изменения в группе 2 и у пациентов с тяжелым течением АД 4 группы: у данных больных выявлена диспротеинемия, изменение альбумин-глобулинового коэффициента.

При оценке тяжести течения дерматоза с помощью SCORAD-индекса отмечается значимое изменение в 1, 3 и 4 группах (рис. 1).

В среднем до лечения в 1 группе SCORAD-индекс составил 52,2, после проводимой терапии — 33, в 3 группе — 53,6 до лечения и 42,2 после, в 4 группе — 52,2 и 35,6, в отличие от показателей 2 группы, где изменения клинических проявлений практически не происходило: до лечения — 58,7,

после — 52,2. Пациенты данной группы находились под наблюдением врача-инфекциониста, в дальнейшем получали противовирусную терапию, на фоне которой отмечалось обострение дерматоза на 2–3-й неделе терапии (увеличение SCORAD-индекса в среднем до 60), а затем на 4-м месяце (59,5) лечения. Обострения АД купировались стандартной гипосенсибилизирующей терапией, отмены противовирусного лечения не требовалось. По окончании курса противовирусной терапии отмечалась положительная динамика кожного процесса.

При оценке клинических форм АД в каждой группе отмечается преобладание экзематозной формы АД в группе 1 — 51,1 % и 2 — 53,8 %. При оценке клинических проявлений АД у пациентов с ХВГ значительно чаще встречается экзематозная форма АД — 54,5 %, реже лихеноидная — 35,6 %, пруригинозная — 8,1 %, эритродермия — 2,7 %. У пациентов с сопутствующей ДЖВП преобладает лихеноидная — 47 %, реже экзематозная — 33 %, пруригинозная — 20 %. У больных, не имеющих сопутствующей патологии гепатобилиарной системы, лихеноидная — 58 %, экзематозная — 30 %, пруригинозная — 12 % (рис. 2). Следует отметить, что динамика изменений SCORAD-индекса не зависела от формы АД.

Большое количество проведенных исследований свидетельствует, что показатель распространенности АД, впервые выявленного в детстве и в дальнейшем проявляющегося у взрослых, находится в пределах от 45 до 60 % [11]. Несмотря на современные подходы в определении иммунологических и патофизиологических процессов, происходящих при АД, остается много вопросов, касающихся механизмов развития АД [6]. Важное значение в формировании АД имеют факторы, провоцирующие обострения заболевания. По данным ряда авторов, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта диагностированы у 69 % пациентов с АД (среди них — хронический гастрит, дуоденит, гастро-дуоденит), у 24 % диагностированы функциональ-

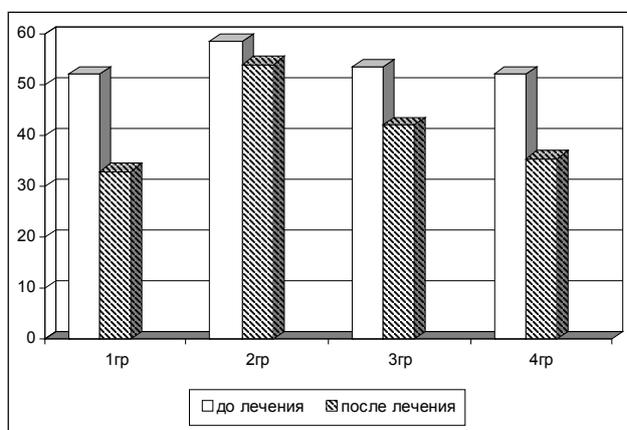


Рис. 1. Результаты оценки тяжести АД у пациентов с помощью SCORAD-индекса

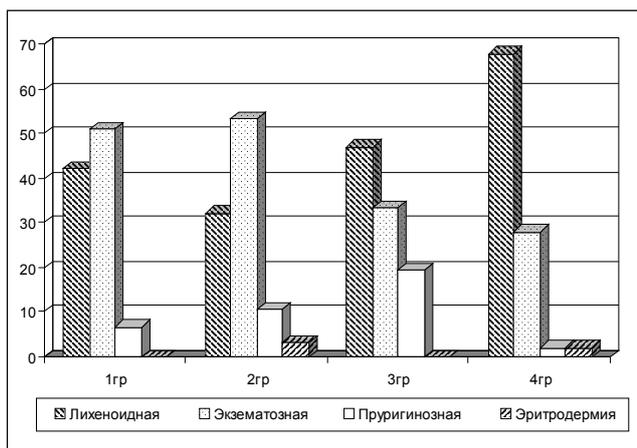


Рис. 2. Форма АД в каждой группе

ные нарушения гепатобилиарной системы [2]. Но все эти исследования касаются детей и подростков. В доступной нам литературе описано влияние на течение АД у взрослых инфекции *Helicobacter pylori* [9]. Описаний же влияния патологии гепатобилиарной системы на течение АД у взрослых практически нет. Среди патологии гепатобилиарной системы наиболее часто встречается ДЖВП. Кроме того, всю большую значимость приобретают хронические вирусные гепатиты, представляющие важную медико-социальную проблему. В мире более 400 млн носителей вируса гепатита В, взаимоотношения между носительством вируса гепатита В и атопическими заболеваниями практически не изучалась [16]. Со времени открытия вируса гепатита С в 1989 г. у пациентов с этим заболеванием наблюдалось множество поражений кожи [14, 17–19]. Связь между ХГС и криоглобулинемией, а также порфирией доказана [14]. Существует ряд работ, освещающих кожную патологию при проведении противовирусной терапии ХВГ [19].

Анализ доступной нам литературы показывает, что проблема взаимоотношений атопического дерматита и патологии гепатобилиарной системы, а именно — ДЖВП и ХВГ, практически не исследуется, имеются лишь описания единичных клинических наблюдений, причем преимущественно изменений кожи на фоне проводимой противовирусной терапии [19].

При оценке результатов нашего исследования отмечается преобладание экзематозной формы АД у пациентов с сопутствующим ХВГ, вне зависимости от репликативной активности вирусного гепатита. Кроме того, учитывая статистически значимые различия между группами 2 и 4, а также 3 и 4, можно сделать вывод о влиянии патологии гепатобилиарной системы на клинические проявления АД, что подтверждается и литературными данными о влиянии патологии гепатобилиарной системы, являющейся дополнительным сенсибилизирующим фактором [3, 8].

Кроме того, данные, полученные при оценке тяжести течения дерматоза с помощью SCORAD-индекса, также свидетельствуют о влиянии сопутствующей патологии и проводимой терапии на течение АД. Следует отметить, что даже при более легком течении АД у пациентов с сопутствующим ХВГ отмечалась выраженная резистентность к проводимой гипосенсибилизирующей терапии, изменения SCORAD-индекса практически не отмечалось, а обострения дерматоза, возникающие при проведении противовирусной терапии, возникали на 2–3-й неделе, а в дальнейшем — на 4-м месяце лечения. Описываемые в литературе дерматологические побочные эффекты обычно возникали между 2-м и 4-м месяцами лечения. Необходимо отметить важность проведения противовирусной терапии, ее целью является профилактика развития цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярного рака [4].

## ВЫВОДЫ

1. Значимое влияние на тяжесть течения АД оказывает патология гепатобилиарной системы, особенно ХВГ с репликативной активностью.

2. Проведение гипосенсибилизирующей и детоксицирующей терапии пациентам АД с сопутствующей патологией гепатобилиарной системы, за исключением ХВГ с репликативной активностью, дает положительный эффект, отмечается динамика SCORAD-индекса.

3. При оценке клинических проявлений АД у пациентов с ХВГ значительно чаще встречается экзематозная форма АД — 54,5%, в то время как у пациентов с сопутствующей ДЖВП, так же как и у больных, не имеющих сопутствующей патологии гепатобилиарной системы, преобладает лихеноидная форма АД. Пруригинозная форма АД достоверно чаще встречается у пациентов с сопутствующей ДЖВП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Т. А., Горячкина М. В. Антигистаминные препараты в современной клинической практике: проблема выбора // РМЖ. — 2011. — № 32.
2. Беляева Л. М., Панулина Н. И., Микульчик Н. В. Современные подходы к диагностике различных форм и вариантов течения атопического дерматита у детей и подростков // Мед.панорама. — 2008. — № 3. — С. 62–66.
3. Дюбкова Т. П. Состояние желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с аллергическими заболеваниями кожи: дис. ... канд. мед.наук. — Минск, 1992. — С. 166.
4. Онищенко Т. Г. Распространение вирусных гепатитов как угроза национальной безопасности // Журнал микробиол. — 2003. — № 4. — С. 93–99.
5. Салахутдинова Е. А., Монахов К. Н., Петрова Н. Г. Факторы, влияющие на течение атопического дерматита // Журнал дерматовенерол. и косметол. — 2003. — № 1. — С. 75.
6. Самсонов В. А., Знаменская Л. Ф., Резайкина С. Ю. и др. Патогенетические подходы к лечению АД // MaretiaMedica. — 2000. — № 1 (25). — С. 50–59.
7. Синицын М. В. Атопический дерматит и геликобактерная инфекция у детей: автореф. дис. ... канд. мед.наук. — Екатеринбург, 1998. — 30 с.

8. Скупова О. В. Особенности течения хронических гастродуоденитов у детей с atopическим дерматитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саратов, 1998. — С. 24.

9. Соколова Т. В., Ахметов И. И., Тарарак Т. Я., Пащенко И. Г. Влияние на течение atopического дерматита у взрослых инфекции *Helicobacter pylori* и схемы ее эридикации // *Consilium medicum*. — 2004. — № 1: Гастроэнтерология. — С. 50.

10. Торопова Н. П., Синявская О. А. Экзема и нейродермит у детей. — Екатеринбург: Медицина, 1993. — С. 447.

11. Фегенко Е. С., Строилов И. С., Ярилина Л. Г., Латышева Т. В. Эпидемиология atopического дерматита // *Materia Medica*. — 2000. — № 1 (25). — С. 19–25.

12. Фегосеев Г. Б. Общая аллергология. Т. 1. — СПб., 2001. — С. 42–382.

13. Фегоскова Т. Г., Ильина Н. И. Роль аллергических заболеваний в общеклинической практике // РМЖ: Клинический реком. и алгоритмы для практик. врачей, соц. значимые заболевания. — 2004. — № 12 (14). — С. 876–885.

14. Calista D., Landi G. Lichen planus, erythema nodosum, and erythema multiforme in a patient with chronic hepatitis C // *Cutis*. — 2001. — Vol. 67. — № 6. — P. 454–456.

15. Dereure O., Raison-Peyron N., Larrey D et al. Diffuse inflammatory lesions in patients treated with interferon alfa and ribavirin for hepatitis C: a series of 20 patients // *Br. J. Dermatol.* — 2002. — Vol. 147. — P. 1142–1146.

16. Kocabas C. N. Do hepatitis B virus carriers develop atopical diseases? // *Allergy*. — 2001. — Vol. 56. — № 11. — P. 1100–1101.

17. Sole D., Camelo-Nunes I. C., Wandalsen G. F. Is rhinitis alone or associated with atopical eczema a risk factor for severe asthma in children? // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2005. — Vol. 16. — № 2. — P. 121–125.

18. Podanyi B., Becker K., Horvath A. Kronikus C hepatitishez tarsult borbetegsegek // *Orv.Hetil.* — 1998. — Vol. 139. — № 44. — P. 2633–2637.

19. Fuhrman L. Dermatological manifestations of hepatitis C // *Dermatol. Nurs.* — 2000. — Vol. 12. — № 3. — P. 175–180; 184–186.

## РЕЗЮМЕ

Т. В. Мельникова

## Тяжесть течения atopического дерматита у пациентов, страдающих патологией гепатобилиарной системы

Целью исследования явилось определение тяжести течения atopического дерматита (АД) у пациентов, страдающих патологией гепатобилиарной системы. В исследовании приняли участие 211 пациентов atopическим дерматитом, среди которых 51 больной страдал сопутствующей дискинезией желчевыводящих путей (ДЖВП), у 45 пациентов — хронический вирусный гепатит (ХВГ) без репликативной активности, 65 больных — ХВГ с репликативной активностью. 50 пациентов, составивших группу сравнения, не имели патологии гепатобилиарной системы. По результатам проведенного исследования выявлено значимое влияние на тяжесть течения АД патологии гепатобилиарной системы, особенно ХВГ с репликативной активностью. Определено преобладание лихеноидной формы АД у пациентов с сопутствующей ДЖВП и экзематозной — у пациентов с ХВГ.

**Ключевые слова:** atopический дерматит, патология гепатобилиарной системы, SCORAD-индекс.

## SUMMARY

T. V. Melnikova

### Atopic dermatitis severity in the patients with hepatobiliary pathology

The aim of the research was to define severity of atopical dermatitis (AtD) in the patients with hepatobiliary pathology. 211 patients with AtD were under investigation. 51 of them had associated biliary dyskinesia, 45 patients had chronic viral hepatitis (CVH) without replicative kinesis, 65 patients had chronic viral hepatitis (CVH) with replicative kinesis, and 50 patients had no hepatobiliary pathology. The results obtained showed marked effect of the hepato-biliary system pathology on the severity of the AtD pathology. The patients with biliary dyskinesia have a lichenoid kind of AtD and patients with deep-rooted viral hepatitis have an eczematous kind of AtD.

**Key words:** atopical dermatitis, hepatobiliary pathology, SCORAD-system.

© Коллектив авторов, 2014 г.  
УДК 616.15:577.352

**В. В. Мирошникова, А. А. Пантелева,  
С. Н. Пчелина, А. Л. Шварцман**

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА АПОЛИПОПРОТЕИНА А-I НА ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР ПЛАЗМЫ КРОВИ В ПОПУЛЯЦИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Отдел молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Лаборатория молекулярной генетики человека Петербургского института ядерной физики имени Б. П. Константинова

## ВВЕДЕНИЕ

Во многих эпидемиологических исследованиях была продемонстрирована обратная связь между развитием атеросклероза и нарушениями липидного обмена [8]. Повышение уровня общего холестерина (ОХС) и снижение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови является общепризнанным фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии. Аполипопротеин А-I (Апо А-I) является основным структурным белком ЛПВП и, таким образом, принимает активное участие в обратном транспорте холестерина (ОТХ) из периферических тканей в печень [1, 4]. Апо А-I также является кофактором для фермента параоксоназы 1, который защищает липопротеины низкой плотности (ЛПНП) от окисления [12].

По оценкам исследователей, вклад полиморфных вариантов генов человека в формирование липидного профиля плазмы крови составляет от 40 до 70 % [11]. Для ряда генов липидного обмена был продемонстрирован генотипзависимый эффект типа питания и особенностей потребления пищевых жиров на концентрацию и размеры частиц липопротеинов (ЛП) [3, 6]. Это, в свою очередь, объясняет популяционнозависимый характер влияния генетического полиморфизма на липидный спектр крови человека [6]. Ген *APOA1*, кодирующий Апо А-I, локализован в хромосомном районе 11q23.1-q23.2 [5]. Для ряда популяций была показана связь полиморфных вариантов (-75)G/A (rs670) и 83C/T (rs5069) гена *APOA1* с концентрацией Апо А-Iв плазме крови и риском развития атеросклероза [5, 7, 13]. Ранее мы показали, что носительство аллеля *T83(83C/T)* гена *APOA1* ассоциировано со снижением риска развития атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга [2].

**Целью** настоящего исследования явился анализ ассоциации полиморфных вариантов (-75)G/A и 83C/T гена *APOA1* с основными показателями липидного спектра плазмы крови в популяции Санкт-Петербурга.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе были использованы образцы геномной ДНК 160 здоровых индивидуумов (средний возраст — 47±8 лет), постоянно проживающих в Санкт-Петербурге. Выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической венозной крови выполнялось фенол-хлороформным методом. У всех исследуемых с использованием ПЦР-ПДРФ были идентифицированы полиморфные варианты (-75)G/A в промоторной области и 83C/T в 5'-нетранслируемой области гена *APOA1* методом, описанным ранее [2].

Концентрацию ОХС, холестерина в составе ЛПВП ( $X_{\text{ЛПВП}}$ ) и триглицеридов (ТГ) в плазме крови у всех индивидуумов измеряли на автоанализаторе А-15 (*BioSystems*, Испания) с использованием наборов фирмы *BioSystems*. Концентрацию холестерина в составе ЛПНП ( $X_{\text{ЛПНП}}$ ) рассчитывали по формуле (1) Фридвальда. Коэффициент атерогенности ( $K_a$ ) рассчитывали по формуле (2):

$$X_{\text{ЛПНП}} = \text{ОХС} - X_{\text{ЛПВП}} - \text{T}_1/2.2; \quad (1)$$

$$K_a = (\text{ОХС} - X_{\text{ЛПВП}}) / X_{\text{ЛПВП}} \quad (2)$$

Показатели липидного спектра плазмы крови при различных генотипах полиморфных вариантов 83C/T и (-75)G/A гена *APOA1*

Показатель	Генотип 83C/T <i>APOA1</i>		Генотип (-75)G/A <i>APOA1</i>	
	CC (N=135)	CT+TT (N=25)	GG (N=106)	GA+AA (N=54)
Общий холестерин, ммоль/л	5,52±1,38	5,15±0,95	5,38±1,33	5,62±1,32
ХЛПВП, ммоль/л	1,13±0,26	1,33±0,39*	1,14±0,27	1,20±0,32
ХЛПНП, ммоль/л	3,71±1,35	3,20±0,91	3,64±1,27	3,63±1,39
Триглицериды, ммоль/л	1,46±0,91	1,41±0,80	1,39±0,78	1,59±1,07
$K_a$	4,2±1,9	3,2±1,5**	4,0±1,9	4,0±1,9

\* - p=0,017; \*\* - p=0,013.

Статистическую обработку результатов производили с использованием набора программ «SPSS 17.0». Данные представлены в виде средних значений ±SD (стандартное отклонение). Проверка соответствия распределения показателей липидного спектра плазмы крови нормальному распределению проводилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Для сравнения средних значений концентраций липидов плазмы крови при носительстве различных аллелей гена *APOA1* использовали t-критерий Стьюдента. За значимый уровень достоверности принимали p<0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Значения показателей липидного спектра плазмы крови при носительстве различных полиморфных аллелей гена *APOA1* приведены в таблице.

Наше исследование показало, что концентрация  $X_{\text{ЛПВП}}$  в плазме крови у носителей аллеля *T83* (генотипы *CT83* и *TT83*) гена *APOA1* достоверно выше, чем у носителей генотипа *CC83APOA1* (таблица). Коэффициент атерогенности  $K_a$  у носителей аллеля *T83*, напротив, был достоверно ниже, чем у носителей генотипа *CC83APOA1* (таблица). Ранее в наших исследованиях было показано, что носительство аллеля *T83* гена *APOA1* ассоциировано со снижением риска развития атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга [2]. В настоящем исследовании нами показана ассоциация аллеля *T83* гена *APOA1* с повышением  $X_{\text{ЛПВП}}$ , что указывает на возможный механизм антиатерогенного эффекта данного генетического варианта, который наблюдается в популяции Санкт-Петербурга. Следует отметить, что ассоциация аллеля *T83* гена *APOA1* с увеличением концентрации Апо А-I и  $X_{\text{ЛПВП}}$  была ранее показана также для ряда европейских и китайской популяций [10, 15 – 17]. Замена цитозина на тимин в позиции +83 первого экзона гена *APOA1*, обуславливающая генетическую вариацию 83C/T, расположена в GC-богатой области в непосредственной близости от сайта начала трансляции (+87) [16]. Регуляция экспрессии гена *APOA1* на уровне трансляции может приводить к усилению синтеза белка Апо А-I и активации ОТХ и, как следствие, к более высокому уровню  $X_{\text{ЛПВП}}$  в плазме крови.

Ассоциации полиморфных вариантов (-75)G/A гена *APOA1* с показателями липидного спектра плазмы крови в нашем исследовании выявлено не было (таблица). Эти варианты также не влияли на риск развития атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга [2]. В то же время для некоторых других популяций было продемонстрировано влияние вариантов (-75)

G/A гена *APOA1* на концентрацию  $X_{\text{ЛПВП}}$  и  $X_{\text{ЛПНП}}$  [6, 9, 10, 14].

Полученные нами данные свидетельствуют об ассоциации аллеля *T83* гена *APOA1* с повышением  $X_{\text{ЛПВП}}$  плазмы крови и снижением значения  $K_a$ , что объясняет защитную роль данного аллеля в формировании предрасположенности к сердечно-сосудистой патологии у жителей Санкт-Петербурга.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 10-04-01151а.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеинов и его нарушения. — СПб.: Питер Ком, 1999. — 512 с.
2. Мирошникова В. В., Родыгина Т. И., Демина Е. П. и др. Ассоциации генетических вариантов апопротеина A-1 с развитием атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга // Эколог. генетика. — 2010. — Т. 8 (2). — С. 24–28.
3. Abellan R., Mansego M. L., Martinez-Hervas S. et al. Dietary polyunsaturated fatty acids may increase plasma LDL-cholesterol and plasma cholesterol concentrations in carriers of an ABCG1 gene single nucleotide polymorphism: Study in two Spanish populations // Atherosclerosis. — 2011. — Vol. 219. — P. 900–906.
4. Curtiss L. K., Valenta D. T., Hime N. J., Rye K. A. What is so special about apolipoprotein AI in reverse cholesterol transport? // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2006. — Vol. 26. — P. 12–19.
5. Franca I E., Alves J. G. B., Hutz M. H. et al. APOA1/C3/A4 gene cluster variability and lipid levels in Brazilian children // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. — 2005. — Vol. 38. — P. 535–541.
6. Gomez P., Perez-Martinez P., Marin C. et al. APOA1 and APOA4 gene polymorphisms influence the effects of dietary fat on LDL particle size and oxidation in healthy young adults // J. Nutr. — 2010. — Vol. 140. — P. 773–778.
7. Hamon S. C., Kardia S. L., Boerwinkle E. et al. Evidence for consistent intragenic and intergenic interactions between SNP effects in the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster // Human Heredity. — 2006. — Vol. 61(2). — P. 87–96.
8. Hovingh G. K., de Groot E., van der Steeg W. et al. Inherited disorders of HDL metabolism and atherosclerosis // Curr. Opin. Lipidol. — 2005. — Vol. 16 (2). — P. 139–145.
9. Juo S. H., Wyszynski D. F., Beaty T. H. et al. Mild association between the A/G polymorphism in the promoter of apolipoprotein A-I gene and apolipoprotein A-I levels: a meta-analysis // American Journal of Medical Genetics. — 1999. — Vol. 82 (3). — P. 235–241.
10. Kamboh M. I., Aston C. E., Nestlerode C. M. et al. Haplotype analysis of two APOA1/MspI polymorphisms in relation to plasma levels of apo A-I and HDL-cholesterol // Atherosclerosis. — 1996. — Vol. 127 (2). — P. 255–262.
11. Li Q., Yin R.-X., Wei X.-L. et al. ATP-binding cassette transporter G5 and G8 polymorphisms and several environmental factors with serum lipid levels // PLoS ONE. — 2012. — Vol. 7(5). — P. e37972.
12. Moradian A. D., Haas M. J., Wong N. C. W. The effect of select nutrients on serum high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels // Endocrine Reviews. — 2006. — № 27. — P. 2–16.
13. Padmaja N., Ravindra Kumar M., Adithan C. et al. Association of polymorphisms in apolipoprotein A1 and apolipoprotein

В genes with lipid profile in TAMILIAN population // Indian Heart Journal. — 2009. — Vol. 61. — P. 51–54.

14. Pagani F., Giudici G. A., Baralle F. E. et al. Association of a polymorphism in the Apo AI gene promoter with hyperalphalipoproteinemia // European Journal of Epidemiology. — 1992. — Vol. 8 (1). — P. 54–58.

15. Pulkkinen A., Viitanen L., Kareinen A. et al. MspI polymorphism at +83 bp in intron 1 of the human apolipoprotein A1 gene is associated with elevated levels of HDL cholesterol and apolipoprotein A1 in nondiabetic subjects but not in type 2 diabetic subjects with coronary heart disease // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23(6). — P. 791–795.

16. Wang X. L., Badenhop R. B., Sim A. S. et al. The effect on transcription efficiency of the apolipoprotein AI gene of DNA variants at the 5' untranslated region // International Journal of Clinical and Laboratory Research. — 1998. — Vol. 28 (4). — P. 235–241.

17. Zou Y., Hu D., Yang X. et al. Relationships among apolipoprotein A1 gene polymorphisms, lipid levels and coronary atherosclerosis disease // Chinese Medical Journal. — 2003. — Vol. 116 (5). — P. 665–668.

## РЕЗЮМЕ

В. В. Мирошникова, А. А. Пантелеева,  
С. Н. Пчелина, А. Л. Шварцман

**Влияние полиморфных вариантов гена аполипопротеина А-1 на липидный спектр плазмы крови в популяции Санкт-Петербурга**

Аполипопротеин А-1 является основным структурным белком антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Целью исследования явился анализ корреляции полиморфных вариантов (-75)G/A и 83C/T гена *APOA1* с уровнем липидов плазмы крови в популяции Санкт-Петербурга. Было установлено, что аллель *T83* гена *APOA1*, ассоциированный со снижением риска развития атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга, характеризуется более высоким уровнем холестерина в составе ЛПВП ( $p < 0,02$ ) и более низким значением коэффициента атерогенности ( $p < 0,02$ ). Таким образом, показано, что антиатерогенная роль аллеля *T83* гена *APOA1* связана с влиянием вариантов 83C/T гена *APOA1* на липидный спектр плазмы крови.

**Ключевые слова:** аполипопротеин А-1, ген *APOA1*, липопротеины высокой плотности, атеросклероз.

## SUMMARY

V. V. Miroshnikova, A. A. Panteleeva,  
S. N. Pchelina, A. L. Schwarzman

**Association of polymorphisms in apolipoprotein A-I gene with plasma lipid profile in population of Saint-Petersburg**

Apolipoprotein A-I is a key structure protein of antiatherogenic high density lipoproteins (HDL). The aim of the study was to investigate the relationship between (-75)G/A and 83C/T polymorphic variants of apolipoprotein A-I gene (*APOA1*) and the plasma lipid profile in the population of Saint-Petersburg. Allele *T83* of *APOA1* gene was found to be associated with the reduced risk of atherosclerosis development among Saint-Petersburg inhabitants. The study demonstrates that allele *T83* of *APOA1* gene is associated with higher plasma HDL cholesterol levels ( $p < 0,02$ ) and with reduced atherogenic ratio ( $p < 0,02$ ) in the population of Saint-Petersburg. Antiatherogenic role of allele *T83* is related to the influence of 83C/T polymorphic variants of *APOA1* gene on the plasma lipid profile.

**Key words:** apolipoprotein A-I, *APOA1* gene, high density lipoproteins, atherosclerosis.

© Коллектив авторов, 2014 г.  
УДК 613.72:575

**Е. В. Михайлова, А. Д. Лифанов,  
Л. Ш. Рахматуллина, Л. А. Финогентова,  
С. В. Деменев, М. Н. Хадыева**

## **ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА КАТЕХОЛ-О-МЕТИЛТРАНС- СФЕРАЗЫ (СОМТ) НА ТОЧ- НОСТЬ ДВИЖЕНИЙ КВАЛИФИ- ЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ**

г. Казань

### **ВВЕДЕНИЕ**

Современный спорт предъявляет высокие требования к подготовке спортсменов. Очевидно, что соревновательная успешность спортсмена не может зависеть исключительно от деятельности мышечной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также от антропометрических и композиционных показателей [4]. В быстро меняющихся условиях соревновательной деятельности особую важность приобретают такие качества, как устойчивость к психологическому стрессу, особенности темперамента и характера, координационные способности, способность к приему и быстрой переработке информации, умственные способности. Ведущей системой, обеспечивающей достижение спортивного успеха в игровых видах спорта (баскетбол, волейбол) и ряде единоборств (бокс, кикбоксинг), является центральная нервная система (ЦНС), поскольку именно ее состояние обеспечивает адекватное восприятие спортивно-игровой ситуации, ее объективную оценку с выработкой оптимального решения, умение управлять своим психоэмоциональным состоянием и мобилизоваться на эффективную деятельность.

Ген катехол-О-метилтрансферазы относится к семейству генов дофаминергических систем и играет ключевую роль в распаде дофамина в префронтальной коре мозга. Ген, кодирующий этот фермент, — *СОМТ*, локализован в 22-й хромосоме (22q11.21). Наличие замены гуанина на аденин в 477 (G472A) положении гена (4-й экзон) обуславливает замещение валина на метионин в ферменте (Val158Met). *СОМТ* катализирует присоединение к катехоламину  $\text{CH}_3$ -группы, донором которой служит S-аденозилметионин. В ряде работ показано, что носительство мутантного 158Met-аллеля ассоциируется с более (в 4 раза) низкой активностью фермента по сравнению с Val158-аллелем, а следовательно, и с большей концентрацией дофамина в префронтальной коре головного мозга [8, 10, 12]. Met/Met имеет более низ-

кую активность по сравнению с генотипом Val/Val медленнее разрушает катехоламины. Вариант Met/Val имеет промежуточную активность. Люди с генотипом Met/Met в среднем более позитивно реагируют на приятные события (возможно, потому что медленнее разрушается дофамин). Генотип Val/Val связывают с менее интенсивными переживаниями при негативных событиях, т. е. удовлетворенность (или неудовлетворенность) жизнью у таких людей в меньшей степени зависит от жизненных событий [12]. Также Met-аллель ассоциируется с большим временем реакции [6].

В работе с участием российских спортсменок (синхронное плавание) изучалась взаимосвязь Val158Met полиморфизма гена *СОМТ* с чувством восприятия времени [6]. Показано, что для носителей генотипа Met/Met характерно значительное переотмеривание 1- и 2-секундных интервалов (однако интервалы 3, 4 и 5 секунд этими лицами отмеривались правильно). Также установлено, что спортсменки с гомозиготным генотипом Met/Met были склонны недоотмеривать текущее время в среднем на  $17,6 \pm 11,1$  мин, в то время как носительницы *СОМТ* Val-аллеля переотмеривали его в среднем на  $7 \pm 5,9$  мин. Кроме того, при изучении ассоциации Val158Met полиморфизма гена *СОМТ* с эмоциональными проявлениями у российских женщин установлена взаимосвязь *СОМТ* Val158-аллеля с повышенной физической агрессивностью.

Важно также отметить, что в формировании эмоционального состояния и темперамента человека могут участвовать и другие системы, компоненты которой экспрессируются в головном мозге [1, 3, 7].

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследованиях приняли участие боксеры ( $n = 32$ ) в возрасте 16–19 лет, со спортивным стажем 5 лет и более: 1-й разряд ( $n = 20$ ), кандидаты в мастера спорта (КМС,  $n = 8$ ) и мастера спорта (МС,  $n = 4$ ) и волейболистки ( $n = 36$ ) (рост — 180,1 (6,9) см, вес — 71,9 (8,3) кг) с квалификацией 1-й разряд ( $n = 29$ ), кандидаты в мастера спорта (КМС,  $n = 4$ ) и мастера спорта (МС,  $n = 3$ ). Контрольную группу (без спортивного стажа) (юноши,  $n = 27$ , возраст —  $18,3 \pm 1,7$  года; девушки,  $n = 39$ , возраст —  $17,8 \pm 1,5$  года) составили студенты Казанского национального исследовательского технологического университета. Все испытуемые были проинформированы о целях и условиях эксперимента, после чего подписали информационное согласие о добровольном участии в эксперименте.

Материалом для исследования служили образцы ДНК, выделенные сорбентным методом, набором реагентов для выделения «ДНК-Сорб-В» (производитель — ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора,

Россия). Полиморфизмы генов определяли методом стандартной полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Для амплификации фрагмента *COMT* длиной 169bp, содержащего полиморфный сайт G/A (H/L), использовали праймеры 5'-ACTGTGGCTACTCAGCTGTG (прямой) и 5'-CCTTTTCCAGGTCTGACAA (обратный). Длина продукта Val-аллеля – 114 пн, Met-аллеля – 96 пн.

Исследование психологических качеств спортсменов осуществлялась с помощью компьютерного комплекса «НС-ПсихоТест» (ООО «Нейрософт», Россия, г. Иваново). Изучались следующие психологические показатели боксеров различной квалификации: способность к переключению внимания, зрительная память, логичность мышления. Оценка психомоторных реакций спортсменов осуществлялась по следующим показателям: время реакции на движущийся объект (РДО), точность восприятия временных интервалов (ВВИ). Исследование проводилось на базе компьютерного комплекса «НС-ПсихоТест» (ООО «Нейрософт», г. Иваново).

Показатели целевой точности движений изучались по стандартным методикам [2] методом педагогических наблюдений.

Длину и массу тела спортсменов измеряли утром до начала тренировок с использованием ростомера и электронных весов [5, 11]. Все исследования проходили в стандартных условиях учебно-тренировочного процесса.

Статистическая обработка результатов измерений осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «GraphPad in Stat» и «Statistica 7.0».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе частот встречаемости нулевых генотипов по Val158Met-полиморфизму генов *COMT* обнаружены значимые отличия. Частота *COMT* 158Met-аллеля в группе боксеров была достоверно выше по сравнению с контрольной выборкой (51,6 против 44,4 %;  $P < 0,05$ ), а в подгруппе волейболисток наоборот была достоверно ниже (37,5 против 44,4 %;  $P < 0,05$ ).

При оценке распределения частот аллелей в зависимости от спортивной квалификации обнаружено что частота 158Met-аллеля гена *COMT* в группе боксеров повышается с ростом квалификации (1-й разряд, КМС ( $n = 28$ ) – 35,7; МС ( $n = 3$ ) – 33,3 %;  $P > 0,05$ ). В подгруппе волейболисток подобной закономерности не обнаружено. Спортивная успешность спортсменов, по всей видимости, в меньшей степени зависит от генотипа Val158Met гена *COMT*.

Исследование показателей зрительной памяти не выявило достоверных отличий у носителей Val-аллеля по отношению к обладателям Met/

Met-генотипа ( $92,00 \pm 9,10$  и  $87,00 \pm 8,90$  % при  $p \geq 0,05$ ). Исследование логичности мышления (тест Равена) выявило достоверные различия в показателях между боксерами различной квалификации (83,00 (9,10) % правильных ответов против 76,00 (8,20) % правильных ответов у носителей Met/Met-генотипа).

Таким образом, боксеры с Val/Val-генотипом точнее и быстрее выполняли задания тестов. Очевидно, объяснением этого может служить более высокая в этой группе, по сравнению с другими группами, скорость приема и переработки информации. В то же время в подгруппе боксеров обнаружена ассоциация Met/Met-генотипа с более высокими показателями по сравнению с носителями Val-аллеля, например, тремор (количеством касаний) ( $28,7$  (2,8) против  $27,3$  (2,7),  $P < 0,05$ ) и целевая точность ( $74,5$  (3,5) % против  $69,8$  (5,2),  $P < 0,05$ ). Боксеры с гомозиготным генотипом Met/Met были склонны недоотмеривать текущее время в среднем на  $20,7$  (3,2) с, в то время как носители *COMT* Val-аллеля переотмеривали его в среднем на  $6,8$  (1,3) с.

В то же время в подгруппе волейболисток надежность приема мяча с подачи статистически достоверно выше у носителей Val-аллеля ( $72,57$  (4,53) против  $63,21$  (5,49) %,  $P = 0,045$ ). По другим показателям значимых различий не выявлено.

Результативность атакующего действия определяется четкостью направляющего полета мяча, что создает рациональное соотношение темпоритмовых параметров игрового действия [1]. Как известно, у носителей мутантного Met/Met-генотипа наблюдается повышенная активность дофаминных нейронов. По всей видимости, данное обстоятельство является существенным в условиях спортивной деятельности.

Помимо этого, в ряде работ показана ассоциация Met-аллеля с высоким ростом. Анализ взаимосвязи полиморфизма гена *COMT* с длиной тела выявил ассоциацию *COMT* Met-аллеля у волейболисток (Met/Met + Val/Met –  $184,5$  (3,5) см, Val/Val –  $177,8$  (6,3) см,  $p = 0,021$ ). Действительно, некоторые специалисты утверждают, что высокий рост в волейболе является лимитирующим фактором спортивной успешности, что связано, в первую очередь, с нарушением координации [5].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бурцев А. В. Совершенствование пространственно-временной ориентировки у квалифицированных волейболистов // Педагогико-психолог. и мед.-биолог. проблемы физ. культуры и спорта. – 2011. – № 1. – С. 34–38.
2. Загорина Е. В., Белоегов А. В., Борисова Е. В. К вопросу о выявлении структурных компонентов организации движений единоборцев // Вестник ЮУрГУ. Серия: Образование, здравоохранение, физ. культура. – 2008. – Вып. 14. – № 4 (104). – С. 147.

3. Куликова М. А., Малюченко Н. В., Тимофеева М. А. и др. Влияние функционального полиморфизма Val158met катехол-О-метилтрансферазы на физическую агрессивность // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины — 2008. — Т. 145. — № 1. — С. 68–70.

4. Лифанов А. Д. Ассоциация полиморфизмов генов *MTHFR*, *MTR* и *MTRR* с развитием гипергомоцистеинемии у спортсменов // Ученые записки ун-та им. П. Ф. Лесгафта. — 2013. — № 8. — С. 98–101.

5. Овчинников Н. Д., Расулов М. М., Овчинников Д. Н. Прогностическая оценка ожидаемой эффективности действий спортсменов высшей квалификации // Теория и практика физ. культуры. — 2009. — № 6. — С. 32–36.

6. Портнова Г. В., Сысоева О. В., Малюченко Н. В. и др. Генетические основы восприятия времени у спортсменов // Журн. высш. нервной деят-ти им. И. П. Павлова. — 2007. — Т. 57. — № 4. — С. 450–460.

7. Собянин Ф. И. Полиморфизм генов у спортсменов-стрелков // Ученые записки ун-та им. П. Ф. Лесгафта. — 2007. — № 4 (26). — С. 100–106.

8. Chen J., Lipska B. K., Halim N. et al. Functional Analysis of Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, Protein, and Enzyme Activity in Postmortem Human Brain // Am. J. Hum. Genet. — 2004. — Vol. 75. — P. 807–821.

9. Lashman H. M., Morrow B., Sprintzen R. et al. Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the replication study.

10. Lotta T., Tilgmann J., Tilgmann C. et al. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme // Biochemistry. — 1995. — Vol. 34. — P. 4202–4210.

11. Reuter M., Peters K., Schroeter K. et al. The Influence of the Dopaminergic System on Cognitive Functioning: A Molecular Genetic Approach // Behav. Brain. Res. — 2005. — № 164. — P. 93–99.

12. Shield A. J., Thome B. A., Eckloff B. W. et al. Human catechol O-methyltransferase genetic variation: gene resequencing and functional characterization of variant allozymes // Mol. Psychiatry. — 2004. — Vol. 9. — P. 151–160.

## РЕЗЮМЕ

Е. В. Михайлова, А. Д. Лифанов, Л. Ш. Рахматуллина, Л. А. Финогентова, С. В. Деменев, М. Н. Хадыева

**Влияние полиморфизма гена катехол-О-метилтрансферазы (COMT) на точность движений квалифицированных спортсменов**

Цель исследования заключалась в выявлении взаимосвязи аллелей гена *COMT* с целевой точностью движений спортсменов. В исследовании приняли участие 68 действующих российских квалифицированных спортсменов, занимающихся боксом и волейболом. Обнаружена взаимосвязь между высоким ростом и *COMT*Met-аллелем у волейболистов.

**Ключевые слова:** ДНК-полиморфизмы, *COMT*, точность.

## SUMMARY

E. V. Mikhailova, A. D. Lyphanov, L. Sh. Rakhmatulina, L. A. Phinogenova, S. V. Demenev, M. N. Khadyeva

**The effect of COMT gene on the target precision of the athlete movement**

The aim of the study was to find correlation between *COMT* gene alleles and the target precision of the athlete movement. 68 Russian competing athletes involved in boxing and volleyball, participated in the study. We found interrelation between *COMT*Met allele and a tall stature in the volleyball players.

**Key words:** DNA-polymorphisms, *COMT*, precision.

© Коллектив авторов, 2014 г.  
УДК 618.19-006.6-08.28:616.133

**Е. А. Бусько, Т. Ю. Семиглазова,  
В. В. Клименко, А. В. Комяхов,  
А. В. Мищенко, В. В. Семиглазов**

## ИЗМЕНЕНИЕ СОНОЭЛАСТОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕСТКОСТИ КАК КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ онкологии имени Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

## ВВЕДЕНИЕ

Сегодня неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) является одним из важнейших составляющих компонентов комплексного лечения рака молочной железы (РМЖ). Одной из основных задач НАХТ является уменьшение размера первичной опухоли при операбельных формах рака для увеличения возможности выполнения органосохранных операций и проведения индукционной терапии при метнораспространенных процессах с целью перевода их в операбельное состояние. Кроме того, многочисленные рандомизированные исследования доказали, что увеличение продолжительности безрецидивного периода коррелирует с эффектом на проведенную НАХТ [1, 3].

По критериям ВОЗ, оценка эффективности НАХТ проводится после каждого 2-го курса химиотерапии. Показанием к продолжению НАХТ является достижение частичной регрессии опухоли. При стабилизации процесса или прогрессировании рассматриваются варианты хирургического

лечения либо смены схемы химиотерапии. В настоящее время оценка эффективности проведения НАХТ осуществляется с помощью мониторинга изменения размеров первичной опухоли в ходе проводимого лечения. Мониторинг осуществляется с помощью клинического осмотра и инструментальных методов – маммографии (МГ), ультразвукового исследования (УЗИ). В зависимости от динамики изменения размера первичной опухоли дается оценка эффективности НАХТ: полная, частичная регрессия, стабилизация, прогрессирование. Послеоперационные препараты исследуются с целью оценки степени ответа опухоли на проводимое лечение [1, 3].

На сегодняшний момент существуют различные классификации ответа опухоли на проводимое лечение (по Е. Ф. Лушникову, по I. D. Miller and S. Payne), но все авторы подчеркивают, что полный лечебный патоморфоз (pathologic complete response, pCR) обозначает полное отсутствие опухолевых клеток (как инфильтративного рака, так и рака *in situ*).

Классификация I. D. Miller, S. Payne (1999, 2001) была разработана с учетом показателей общей выживаемости в зависимости от степени патоморфологического регресса опухоли [8]:

1-я степень – малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток, без уменьшения их числа;

2-я степень – незначительное уменьшение количества инвазивных опухолевых клеток, но в целом клеточность остается высокой;

3-я степень – сокращение числа опухолевых клеток вплоть до 90 % клеточных потерь;

4-я степень – выраженное (явное) исчезновение инвазивных клеток. Определяются лишь широко рассеянные небольшие гнезда клеток;

5-я степень (pCR) – нет определяемых инвазивных клеток в секционных срезах из места расположения первичной опухоли.

Под действием НАХТ в первичной опухоли происходят дистрофические, некротические изменения, полиморфизм опухолевых клеток, фиброзирование и гиалиноз опухолевой ткани [2, 4]. Поэтому определение эффективности НАХТ только на основании изменения размера первичной опухоли не всегда может быть обосновано.

Становится очевидным, что необходимы поиски новых критериев оценки эффективности НАХТ.

В зарубежной литературе нам встретились лишь две работы по оценке эффективности НАХТ с помощью компрессионной эластографии [5, 6]. M. Hayashi et al. на достаточно большом для данной патологии материале (55 пациенток) определили взаимосвязь между

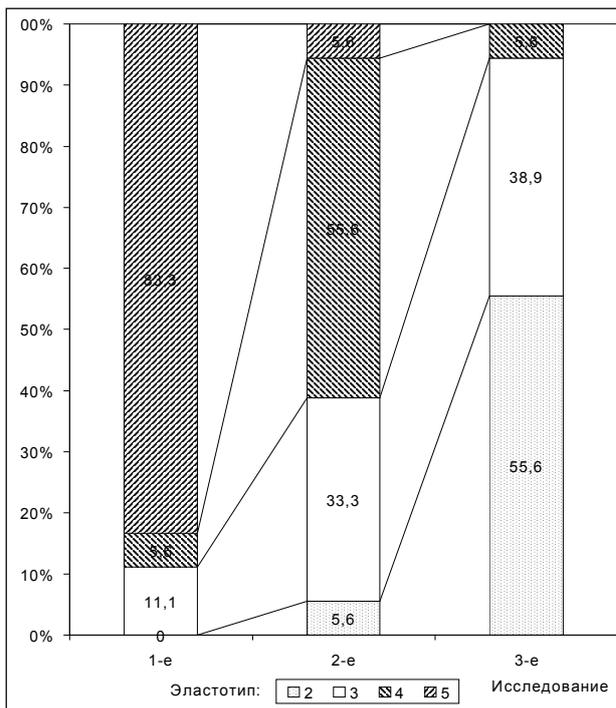


Рис. 1. Распределение эластотипов на фоне проведения химиотерапии

снижением эластотипа первичной опухоли и степенью патоморфоза опухоли на фоне проведения НАХТ. По мнению O. Falou et al., которые провели исследование на меньшем материале (15 пациенток), именно определение коэффициента жесткости StR позволяет со 100 %-й чувствительностью и 100 %-й специфичностью оценить эффективность НАХТ на 4-й неделе после начала лечения. Несмотря на спорность последнего заключения, все авторы сходятся во мнении, что СЭГ имеет большие перспективы в оценке проведения НАХТ.

Задачей нашего исследования явилось более детальное изучение качественных и количественных СЭГ-критериев жесткости и их перспективы в оценке эффективности НАХТ, а также определение более четких критериев, с помощью которых можно было прогнозировать степень ответа опухоли на проводимое лечение.

Таблица 1

Сведения о динамике изменения коэффициента жесткости и размера РМЖ на фоне проведения химиотерапии (M±m)

Показатель	Исследование			d % (1-2)	d % (1-3)
	1-е	2-е	3-е		
Размер опухоли (см)	4,3±0,6 (2***, 3***)	2,6±0,4 (1***, 3***)	1,6±0,2 (1***, 2***)	-36,7±3,9	-59,8±3,6 #
StR	15,10±2,23 (2***, 3***)	5,49±0,51 (1***, 3***)	2,79±0,16 (1***, 2***)	-43,4±6,4	-69,5±3,1 #

\*\*\* – в скобках цифрами указаны периоды исследования, при которых различия соответствующих показателей значимы при p<0,001; # – различия с соответствующим показателем d % (1-2) значимы при p<0,001; d % = (последующее – исходное) / исходное×100 (%).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в 2012–2013 гг. на базе ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» на ультразвуковом аппарате с помощью линейного датчика 12 МГц. УЗИ дополнялось соноэластографией с оценкой качественных (эластотипы по Itoh et al. [7]) и количественных (коэффициент жесткости, Strain-Ratio) показателей жесткости. Пороговое значение StR, рассчитанное в рамках нашего исследования, равнялось 4,0.

Статистический анализ данных был проведен с помощью программы «Статистика 6.1». Данные

представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение;  $\sigma$  – стандартное отклонение.

Для детального изучения возможностей СЭГ в оценке эффективности неoadьювантного лечения была сформирована группа женщин ( $n = 36$ ), которым проводилось измерение размера, СЭГ-показателей жесткости до начала проведения неoadьювантной химиотерапии, после 2-х циклов химиотерапии и перед операцией. Послеоперационные препараты исследовались согласно классификации ответа опухоли на лечение по I. D. Miller и S. Paune [8], в которой описывается 5 степеней патоморфоза.

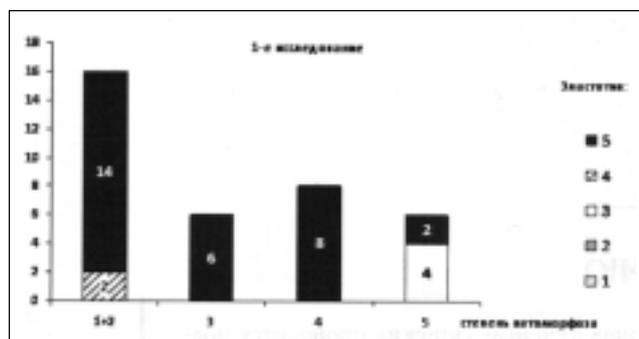


Рис. 2. Распределение эластотипов перед проведением химиотерапии при разных степенях патоморфоза (абс.)

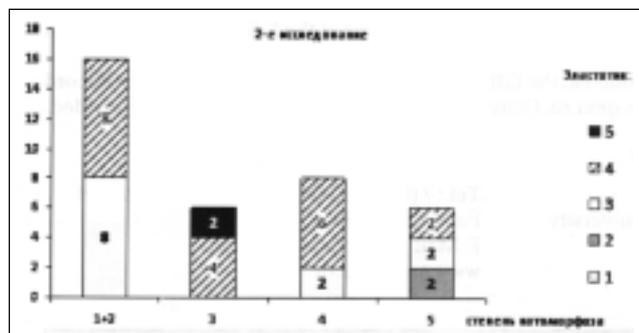


Рис. 3. Распределение эластотипов после 2-х циклов химиотерапии при разных степенях патоморфоза (абс.)

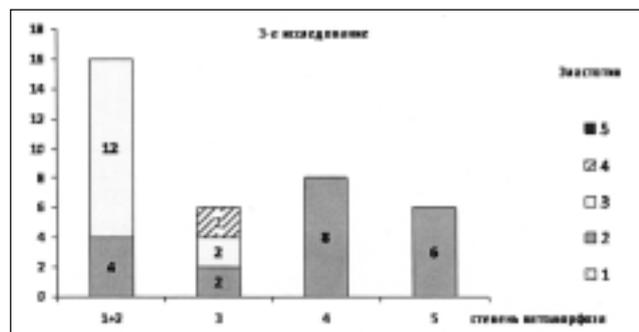


Рис. 4. Распределение эластотипов после проведения химиотерапевтического лечения при разных степенях патоморфоза (абс.)

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования наблюдалось следующее распределение эластотипов (рис. 1). Было установлено, что до начала проведения химиотерапии (рис. 1) у 83,3 % женщин определялся 5-й эластотип, после проведения 2-х циклов жесткость опухолей существенно уменьшилась: 5-й эластотип определялся только в 5,6 % случаев ( $p < 0,001$ ). Значимое снижение жесткости после проведения химиотерапии произошло до 4-го (55,6 %) и 3-го эластотипов (33,3 %).

При третьем исследовании, которое проводилось после полного курса химиотерапии перед операцией, 5-й эластотип не определялся, жесткость РМЖ снизилась до 3-го (38,9 %) и 2-го эластотипов (55,6 %). Различия данных показателей были значимы ( $p < 0,05$ ).

Был произведен ретроспективный анализ для определения взаимосвязи между снижением качественного критерия жесткости и ответом опухоли на проводимое химиотерапевтическое лечение. Установлено, что те опухоли, которые ответили 5-й степенью лекарственного патоморфоза в начале исследования, в 66 % имели жесткость, соответствующую 3-му эластотипу. При других степенях патоморфоза жесткость РМЖ в 100 % соответствовала 4-му и 5-му эластотипу, а 3-й эластотип не встречался (рис. 2). В данном исследовании опухоли, ответившие на лечение 5-й степенью патоморфоза, исходно были менее жесткими, чем при других вариантах ответа.

После проведения 2-х циклов химиотерапии определялось следующее распределение эластотипов (рис. 3): опухоли, ответившие 5-й степенью лекарственного патоморфоза, снизили жесткость до 4-го, 3-го и 2-го эластотипов, при этом при других степенях патоморфоза значимое снижение жесткости происходило до 4-го эластотипа, а 2-й эластотип не определялся.

После проведения неoadьювантной химиотерапии опухоли ответившие 4-й и 5-й степенями лекарственного патоморфоза, снизили жесткость до 2-го эластотипа в 100 % случаев, при 1 + 2-й и 3-й степенях патоморфоза жесткость снизилась до 2-го эластотипа только в 25 и 33 % случаев (рис. 4).

В ходе работы было отмечено высокосignificantное ( $p < 0,001$ ) снижение показателей коэффициента жесткости РМЖ и размера опухоли на фоне проведения химиотерапии (табл. 1).

Из представленных данных табл. 1 следует, что на 2-м и 3-м исследованиях динамика уменьшения значений StR была более выраженной, чем динамика уменьшения размера опухоли. Различия этих показателей были статистически значимы (рис. 5; 6).

На основании полученных результатов можно предположить, что показатели жесткости РМЖ первыми реагируют на проводимое химиотерапевтическое лечение.

Был произведен ретроспективный анализ для определения взаимосвязи между снижением количественного критерия жесткости (StR) и ответом опухоли на проводимое химиотерапевтическое лечение (табл. 2).

Как видно из данных табл. 2, опухоли ответившие 5-й степенью лекарственного патоморфоза, изначально имели низкие показатели StR. При 2-м исследовании средние значения StR отличались у пациентов с разной степенью патоморфоза. Опухоли, ответившие 5-й степенью лекарственного патоморфоза, снизили показатели StR ниже порогового значения 4,0, а при других степенях патоморфоза показатели StR при 2-м исследовании превышали пороговое значение в 1,5 и более раза.

В результате проведенного исследования можно заключить, что СЭГ может использоваться в оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии. С помощью качественных и количественных СЭГ-показателей можно прогнозировать степень ответа опухоли на проводимое лечение. Так, при снижении качественного показателя жесткости при 2-м исследовании до 2-го эластотипа в конце лечения можно прогнозировать 5-ю степень патоморфоза.

При снижении StR после проведения 2-х циклов химиотерапии ниже порогового значения 4,0 можно говорить о тенденции вероятного ответа опухоли на лечение, которая характеризуется 4-й и 5-й

Таблица 2

Сведения об изменении коэффициента жесткости (StR) в зависимости от степени патоморфоза

Показатель	Исследование	Степень патоморфоза					p
		1+2* (n = 16)	3 (n = 6)	4 (n = 8)	5 (n = 6)	Всего (n = 36)	
STR	1-е	16,36±3,43	30,52±5,79	8,61±0,69	4,99±0,74	15,10±2,23	0,0003
	2-е	5,95±0,81	6,94±1,81	5,19±0,53	3,25±0,48	5,49±0,51	0,049
	3-е	3,25±0,27	2,31±0,46	2,48±0,20	2,43±0,12	2,79±0,16	0,043

\* - ввиду малого объема группы с 1-й степенью патоморфоза она объединена с группой со 2-й степенью патоморфоза.

степенью патоморфоза (рис. 7). При снижении показателей StR во 2-м исследовании, превышающих пороговое значение в 1,5 и более раза, можно ожидать ответ опухоли на проводимое лечение в виде 1-й, 2-й и 3-й степеней патоморфоза.

Также немаловажным является то, что опухоли, ответившие 5-й степенью лекарственного патомор-

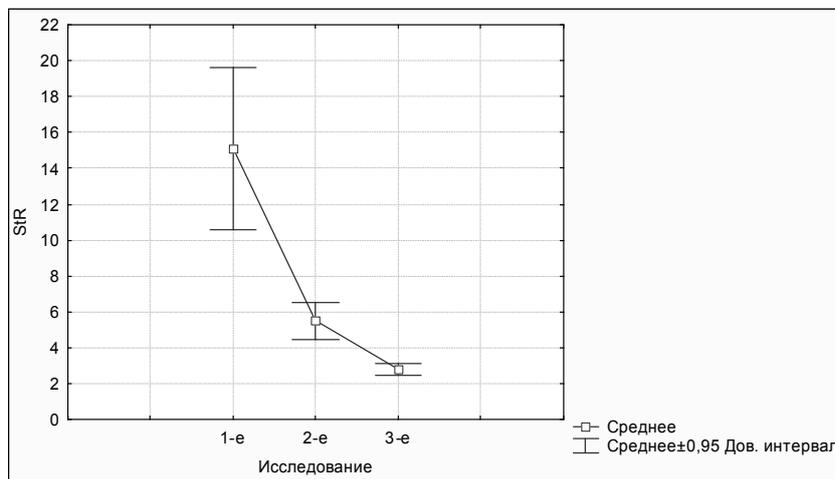


Рис. 5. Динамика изменения коэффициента жесткости на фоне проведения химиотерапии

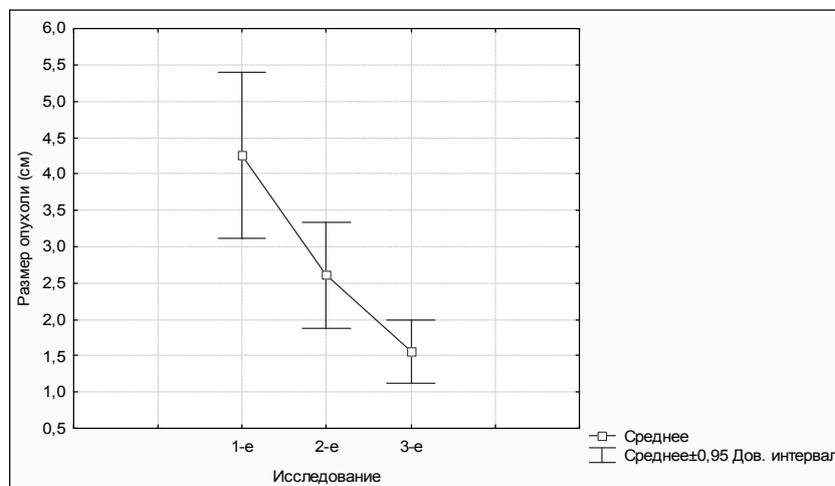
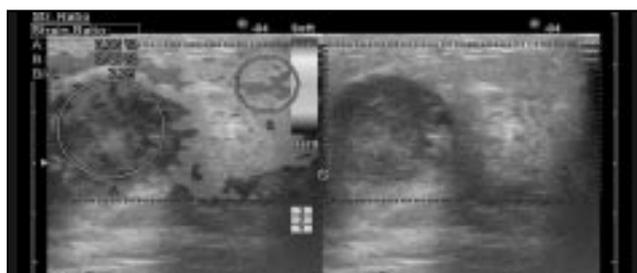


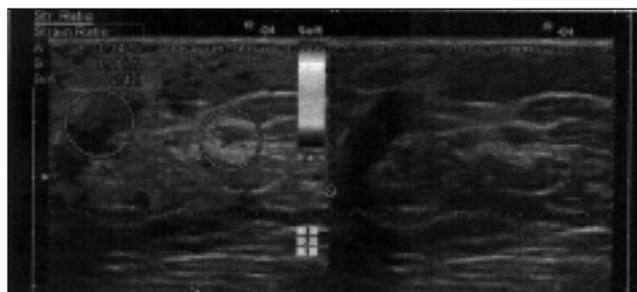
Рис. 6. Динамика изменения размера РМЖ на фоне проведения химиотерапии



а



б



в

Рис. 7. Эластограммы РМЖ, 5-я степень лекарственного патоморфоза: а – РМЖ до НАХТ, определяется 5-й эластотип StR = 7,75; б – РМЖ после 2-х циклов НАХТ, определяется 3-й эластотип StR = 3,23; в – РМЖ после НАХТ, определяется 2-й эластотип StR = 2,42

фоза, изначально были менее жесткими. Этот факт можно использовать для идентификации больных РМЖ с полным лечебным патоморфозом.

## ВЫВОДЫ

Снижение СЭГ-показателей жесткости РМЖ на фоне проведения неoadъювантной химиотерапии является наиболее ранним признаком ее эффективности. При этом изменение качественных и количественных параметров жесткости коррелирует со степенью лекарственного патоморфоза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гарбуков Е. Ю., Слонимская Е. М., Красулина Н. А. и др. Неoadъювантная химиотерапия при раке молочной железы // Сиб. онколог. журн. – 2005. – № 2. – С. 63.

2. Пельмутер В. М., Завьялова М. В., Вторушин С. В. и др. Взаимосвязь морфологической гетерогенности инфильтрирующего протокового рака молочной железы с различными формами опухолевой прогрессии // Сиб. онколог. журн. – 2007. – № 3. – С. 58–64.

3. Снегирев А. А., Григоренко А. А. Лечебный патоморфоз как показатель эффективности лечения и прогноза рака молочной железы // Дальневосточ. мед. журн. – 2013. – № 1.

4. Agrawal A. NSAIDs and breast cancer: a possible prevention and treatment strategy // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2009. – Vol. 20 (4). – P. 615–620.

5. Falou O., Sadeghi-Naini A., Prematilake S. et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapy response in women with locally advanced breast cancer using ultrasound elastography // Translation Oncology. – 2013. – № 6(1). – P. 17–24.

6. Hayashi M., Yamamoto Y., Ibusuki M. et al. Evaluation of tumor stiffness by elastography is predictive for pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer // Annals of Surgical Oncology. – 2012. – № 19 (9). – P. 3042–3049.

7. Itoh A., Ueno E., Tohno E. et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis // Radiology. – 2006. – № 239. – P. 341–350.

8. Miller I. D., Payne S., Ogston K. N. A new histological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy // Int. J. Oncol. – 2002. – № 20 (4). – P. 791–796.

## РЕЗЮМЕ

Е. А. Бусько, Т. Ю. Семиглазова, В. В. Клименко, А. В. Комяхов, А. В. Мищенко, В. В. Семиглазов

**Изменение соноэластографических показателей жесткости как критерий оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы**

Статья посвящена оценке возможностей соноэластографии в мониторинге эффективности неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы (РМЖ) и определению взаимосвязи между снижением показателей жесткости РМЖ и степенью лекарственного патоморфоза

**Ключевые слова:** компрессионная соноэластография, коэффициент жесткости, неoadъювантная химиотерапия, рак молочной железы.

## SUMMARY

E. A. Bus'ko, T. Yu. Semiglazova, V. V. Klimenko, A. V. Komyakhov, A. V. Mishchenko, V. V. Semiglazov

**Changes in sonoelastography indices of stiffness as a criterion of evaluation of efficiency of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer**

The purpose of this study was to evaluate the capabilities of sonoelastography to monitor neoadjuvant chemotherapy of breast cancer and to determine correlation between reduction of stiffness of the tumor and the grade of pathology response.

**Key words:** compression sonoelastography, strain-ratio, neoadjuvant chemotherapy, breast cancer.

© Коллектив авторов, 2014 г.  
УДК 616.366-002-036.11-089

**Р. А. Сопия, А. А. Попов,  
А. Ю. Коробов, Э. Р. Сопия**

## **ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИ- СТИТА С ПРИМЕНЕНИЕМ МИНИ- ДОСТУПА**

Кафедра хирургических болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Городская больница № 9, Санкт-Петербург

### **ВВЕДЕНИЕ**

На сегодняшний день единственным радикальным методом лечения калькулезного холецистита (КХ) является хирургический. В последние годы все большее распространение получают малоинвазивные способы оперативного лечения. Лапароскопическая холецистэктомия (ЛХ) в настоящее время является методом выбора при хроническом КХ, и доля ее в ряде стационаров при данной патологии приближается к 100 %. Острый холецистит (ОХ) также давно уже не является ограничением для эндовидеохирургического вмешательства. Не стоит забывать и о холецистэктомии из мини-доступа (ХМД), которая обладает своими преимуществами и может применяться наряду с лапароскопической операцией. Важнейшими критериями оценки эффективности холецистэктомии, как, впрочем, и любой операции, являются ближайшие и отдаленные результаты лечения. Осложнения, возникающие во время операции и в раннем послеоперационном периоде при хирургическом лечении КХ, вполне изучены, разработаны меры их профилактики. Немало исследований посвящено отдаленным результатам ЛХ. Однако, на наш взгляд, существует недостаточно данных об отдаленных результатах хирургического лечения калькулезного холецистита с применением мини-доступа. Именно этой проблеме мы и решили посвятить наше исследование.

**Цель исследования:** оценить отдаленные результаты хирургического лечения калькулезного холецистита с применением мини-доступа.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Изучены отдаленные результаты ХМД у 72 больных хроническим КХ и 133 больных острым КХ, находившихся в хирургическом отделении Городской больницы № 9 Санкт-Петербурга с 2004 по 2010 г. Таким образом, наблюдение за

больными осуществлялось в период от 3 до 6 лет после перенесенной операции. В группе больных хроническим КХ, которым произведена плановая ХМД, было 62 (86,1 %) женщины и 10 (13,9 %) мужчин. Средний возраст пациентов этой группы составил  $62,3 \pm 6,3$  года. Пациентам с острым КХ ХМД выполнялась по срочным показаниям. В этой группе было 115 (86,5 %) женщин и 18 (13,5 %) мужчин. Средний возраст этих больных составил  $66,2 \pm 8,3$  года. Оценка отдаленных результатов ХМД проводилась с помощью двух международных опросников качества жизни (КЖ): общий опросник – Medical Outcomes Study 36-Item Short Form General Health Survey (SF-36) и специализированный опросник для гастроэнтерологических больных – Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS). Кроме того, использовались объективные данные, лабораторные и инструментальные исследования, протоколы ранее проведенных исследований, выписные эпикризы.

Опросник SF-36 дает возможность оценить количественные показатели КЖ по определенным шкалам. При анкетировании больных учитывалось состояние за последний месяц до операции и после нее. Анкета SF-36 включает 36 вопросов, которые отражают 8 шкал здоровья: физическое состояние, физическая работоспособность, эмоциональное состояние, социальная роль, психическое здоровье, жизненная активность, болевой синдром и общее состояние здоровья. Оценки по каждой шкале могут колебаться от 0 до 100 баллов. Специализированный гастроэнтерологический опросник (GSRS) состоит из 15 пунктов, которые складываются в 5 шкал: абдоминальная боль, рефлюкс-синдром, диарейный синдром, диспептический синдром, синдром запоров. Показатели шкал колеблются от 1 до 7, более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам и более низкому КЖ. На основе анализа данных анкетирования больные с ОХ были разделены на 3 группы: 1 – хороший результат операции; 2 – удовлетворительный; 3 – неудовлетворительный. В 1-ю группу с хорошим отдаленным результатом вошли 98 (73,7 %) больных. У этих больных отсутствовали жалобы, свидетельствующие о функциональных расстройствах органов брюшной полости, общее состояние их не страдало. Больные данной группы не придерживались диеты и не имели ограничений в трудоспособности. Во 2-ю группу с удовлетворительным результатом вошли 34 (25,6 %) пациента, которые в отдаленном послеоперационном периоде не чаще 1 раза в месяц отмечали дискомфорт и умеренные боли в правом подреберье после погрешности в диете. В 3-ю группу вошел 1 (0,7 %) больной, который после оперативного лечения отмечал

частые приступы болей в правом подреберье и эпигастральной области, что потребовало госпитализации в хирургический стационар. Пациенты 1-й группы не нуждались в обследовании. Больным 2-й группы обследование проводилось амбулаторно. Больной 3-й группы обследован в стационаре.

Анализ данных анкетирования 72 больных хроническим КХ исключил необходимость разделения их на группы, поскольку ни у одного пациента каких-либо функциональных расстройств со стороны органов брюшной полости не отмечено. И все они могут быть отнесены в одну группу с хорошим результатом операции. В проведении амбулаторного обследования данные больные не нуждались.

Наряду с клиническими данными, комплексное обследование больных также включало ряд лабораторных показателей, УЗИ брюшной полости, по показаниям выполнялись фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФГДС), магнитнорезонансная холангиография (МРХГ), ретроградная холангиопанкреатография (РХПГ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с результатами опросника SF-36, все показатели КЖ больных хроническим КХ в отдаленном послеоперационном периоде значительно превышали таковые до операции. Причем значимых различий по конкретным шкалам у данных пациентов выявлено не было. Результаты, полученные с помощью специального гастроэнтерологического опросника в отдаленном послеоперационном периоде, также значимо превышали таковые до хирургического лечения.

Данные, полученные с помощью опросника SF-36 у больных ОХ, включенных в 1-ю и 2-ю группу, свидетельствуют о значительно более высоких показателях КЖ после перенесенной операции. Однако у пациентов 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й, отмечены более низкие показатели по шкале психического здоровья, социальной роли и жизненной активности. Анализ данных специального опросника у больных 1-й и 2-й групп также демонстрирует значительное превышение показателей по всем шкалам в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с таковыми до оперативного лечения. Сравнительная оценка послеоперационных результатов больных 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й, демонстрирует некоторое снижение показателей по шкалам болевого, диспепсического и рефлюкс-синдромов. В связи с этим пациенты 2 группы были вынуждены периодически принимать лекарственные препараты.

Анализ данных общего и специального опросников у больного 3-м группы выявил отсутствие тенденции к улучшению по всем шкалам после операции. Все послеоперационные показатели у данного больного были значительно ниже, чем у пациентов двух других групп.

Всем больным с ОХ во 2-й группе 1 раз в 6 месяцев амбулаторно проводилось ультразвуковое исследование брюшной полости (УЗИ). При этом у 35 (26,3 %) больных выявлены признаки хронического панкреатита, которые имели место и до операции. У 21 (15,8 %) больного по данным УЗИ определялись диффузные изменения структуры печени, которые также были выявлены до хирургического лечения. Кроме того, у 18 (13,5 %) пациентов при проведении УЗИ брюшной полости выявлен спаечный процесс в подпеченочном пространстве. У 15 (11,3 %) больных при исследовании общего желчного протока выявлено увеличение его диаметра до 9 – 12 мм. При проведении лабораторного исследования у больных 2-й группы уровень билирубина и трансаминаз был в пределах нормы.

Единственный пациент с неудовлетворительным результатом операции через 2 года после хирургического лечения госпитализирован в экстренном порядке. Клиника заболевания была представлена болевым синдромом в правом подреберье и эпигастральной области, а также синдромом механической желтухи. По данным УЗИ брюшной полости у больного выявлены признаки холедохолитиаза, который в дальнейшем подтвердился при проведении МРХГ и РХПГ. Данному больному выполнена эндоскопическая папилосфинктеротомия с извлечением конкремента из общего желчного протока.

Необходимо отметить, что ни у одного больного после хирургического лечения с применением мини-доступа не выявлено послеоперационных вентральных грыж.

## ВЫВОДЫ

1. Все больные, оперированные по поводу хронического калькулезного холецистита с применением мини-доступа, имели хорошие отдаленные результаты.

2. 99,3 % больных острым холециститом, оперированных в срочном порядке, имели хорошие и удовлетворительные результаты, что демонстрирует возможность широкого применения холецистэктомии из мини-доступа при данной патологии.

3. Неудовлетворительный результат хирургического лечения, обусловленный холедохолитиазом, выявлен у 0,7 % больных острым холециститом через 2 года после операции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Прудков М. И., Бебуришвили А. Г., Шулушко А. М. Минилапаротомия с элементами открытой лапароскопии в хирургическом лечении калькулезного холецистита // Эндоскоп. хирургия. — 1996. — № 2. — С. 12–16.
2. Ильченко А. А. Постхолецистэктомический синдром: клинические аспекты проблемы // Гастроэнтерология. — Consilium medicum. — 2006. — № 2. — С. 49–53.
3. Сопия Р. А., Чернов К. М., Попов А. А. и др. Опыт применения холецистэктомии из мини-доступа в условиях общехирургического стационара // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — 2010. — № 2. — С. 65–68.
4. Прудков М. И. Минилапаротомия и открытые «лапароскопические операции» в лечении больных желчнокаменной болезнью // Хирургия. — 1997. — № 1. — С. 32–35.
5. Шулушко А. М., Прудков М. И., Дагвани С. А., Ветшев П. С. Желчнокаменная болезнь. — М., 2000.
6. Богданович В. Б. Функциональное состояние желудка и дуодено-гастральный рефлюкс после хирургического лечения желчнокаменной болезни: дис. ... канд. мед. наук. — М., 1987. — С. 156.
7. Bar-Meir S., Halpern Z., Barden E. et al. Frequency of papillary dysfunction among cholecystectomized patients // Hepatology. — 1984. — № 4. — P. 328–330.
8. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome I-II process // Gut. — 1999. — № 45 (Suppl. II). — P. 1–5.
9. Olsen D. O. Mini-lap cholecystectomy // Am. J. Surg. — 1993.
10. War J. E. Measuring patients' views: the optimum outcome measure. SF-36: a valid, reliable assessment of health from the patient's point of view // BMJ. — 1993. — № 306. — P. 1429–1430.

## РЕЗЮМЕ

Р. А. Сопия, А. А. Попов, А. Ю. Коробов,  
Э. Р. Сопия

Отдаленные результаты хирургического лечения калькулезного холецистита с применением мини-доступа

Представлены отдаленные результаты хирургического лечения 72 больных хроническим и 133 больных острым калькулезным холециститом с применением мини-доступа в сроки от 3 до 6 лет после операции. Отдаленные результаты оценивались с помощью двух международных опросников качества жизни (SF-36, GSRS), а также на основании клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Все пациенты, оперированные по поводу хронического калькулезного холецистита, имели хорошие отдаленные результаты. 99,3 % больных острым калькулезным холециститом имели хорошие и удовлетворительные результаты хирургического лечения. Лишь у 1 (0,7 %) больного получен неудовлетворительный результат, обусловленный холедохолитиазом, выявленным через 2 года после операции.

**Ключевые слова:** калькулезный холецистит, холецистэктомия, мини-доступ, отдаленные результаты.

## SUMMARY

R. A. Sopiya, A. A. Popov, A. J. Korobov,  
E. R. Sopiya

Long-term results of surgical treatment of calculous cholecystitis with the use of mini-access

The paper presents the follow-up results of the mini-access surgery for chronic calculous cholecystitis (72 patients) and for calculous cholecystitis (133 patients) performed 3–6 years ago. The long-term results were estimated on two international questionnaires of quality of life (SF-36, GSRS), and on the data of clinical, laboratory and instrumental methods of investigation. All patients operated on for chronic calculous cholecystitis had good long-term results. 99.3 % of the patients with acute calculous cholecystitis had good and satisfactory results of surgical treatment. Only 1 (0.7 %) patient had an unfavourable result, because of choledocholithiasis, identified 2 years after surgery.

**Key words:** calculous cholecystitis, cholecystectomy, mini-access, long-term results.

© С. В. Васильев, Т. А. Мошкова, 2014 г.  
УДК 616-007.43-089.28/.29

С. В. Васильев, Т. А. Мошкова

## ЛЕЧЕНИЕ ПАХОВЫХ ГРЫЖ СЕТЧАТЫМИ ПРОТЕЗАМИ PROGRIP

Кафедра хирургических болезней стоматологического факультета  
Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

## ВВЕДЕНИЕ

Паховые грыжи — частое хирургическое заболевание, особенно у мужчин. Поэтому качественное лечение паховых грыж так актуально, а способы радикального и надежного устранения заболевания постоянно совершенствуются. Для

улучшения результатов лечения можно либо совершенствовать методы протезирования пахового канала, либо воздействовать на свойства материалов, используемых в качестве протезов, придавая им необходимые полезные качества.

Среди многочисленных способов лечения паховых грыж повсеместно признан способ протезирования пахового канала по методике Лихтенштейна.

В настоящее время этот способ открытой герниопластики является операцией выбора и «золотым стандартом» лечения паховых грыж [1–3].

В качестве протезного материала используют сетчатые протезы из полипропилена. Полипропилен инертен для организма пациента, но его применение как инородного материала все-таки может привести к ряду нежелательных последствий: раны заживают хуже, а сами операции травматичнее из-за необходимости имплан-

тации и крепления протеза [1 – 3]. Поэтому в настоящее время неустанно изыскиваются возможности совершенствования протезных материалов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Компания *Sofradim* разработала и внедрила новый полипропиленовый сетчатый протез ProGrip, модифицированный наличием рассасывающихся микрокрючков из PLA. Эти крючки-липучки обеспечивают протезу самостоятельную фиксацию после имплантации. Поэтому применение этой сетки бесшовно, т. е. не требуется никакой фиксации протеза к тканям нитками. Кроме того, этот протез относится к облегченным, поскольку полимолочные крючки со временем рассасываются и сниженное количество оставшегося в организме пациента полипропилена уменьшает частоту осложнений, связанных с его применением. После резорбции полилактидных нитей плотность сетки ProGrip уменьшается в два раза. Другие параметры протеза (толщина, ячеистость, размер пор и т. д.) сообщают ему такую же прочность и надежность эксплуатации, как и у стандартных эксплантатов. Но, по сравнению с ними, новый протезный материал обладает одним немаловажным бесспорным преимуществом — при оценке прочности фиксации сетка ProGrip в 4 раза превышает стандартную текстильную сетку.

Из этого самофиксирующегося протезного материала фирма-производитель изготавливает специальные конструкции с самозастегивающимися манжетами с целью безопасного и щадящего обведения протеза вокруг семенного канатика для право- и левосторонних паховых грыж.

По нашему мнению, клиническими преимуществами использования протезных сеток ProGrip являются:

- 1) сокращение времени операции;
- 2) хорошее расправление протеза и равномерное тесное, по всей его площади, прилегание его к тканям и прочное удерживание в них крючками-липучками, что предотвращает миграцию экспантата и образование сером возле него;
- 3) отсутствие нитевого (шовного) крепления протеза, что устраняет риск лигатурных осложнений;
- 4) облегчение протеза (уменьшение количества полипропилена в нем), что снижает степень перифокальной воспалительной реакции, улучшая условия заживления раны и интеграции протеза в тканях;
- 5) нивелирование хронических послеоперационных болей, связанных с травматизацией задней стенки пахового канала при подшивании к ней протеза лигатурами;

6) качественная полноценная фиксация протеза — основной момент профилактики рецидива заболевания.

Все эти доводы и преимущества послужили причиной использования нами сеток ProGrip для лечения паховых грыж у 12 больных. У 8 из них паховые грыжи были косыми (у 5 — пахово-мошоночными), а у 4 — прямыми. Возраст больных колебался от 41 до 72 лет, составляя в среднем 56 лет, и все наши пациенты были мужчинами. Средний размер грыжевого мешка составлял 12×8×6 см, средний размер грыжевых ворот — 2,5 см (от 2 до 3 см). Только у 6 из 12 больных грыжеобразование было связано с тяжелой физической нагрузкой. Длительность грыженосительства была от 6 месяцев до 3 лет, в среднем — 2 года. У всех этих больных осложнений грыж не наблюдалось, и они были оперированы в плановом порядке после проведения комплекса необходимого предоперационного обследования, выявившего у 10 из 12 пациентов сопутствующие заболевания, как то ХИБС, кардиосклероз, ГБ, СД, ожирение, бронхиты и другие, вне обострения.

На операции, произведенной у всех больных под СМА, была осуществлена пластика пахового канала по методике Лихтенштейна с использованием сетчатых протезов ProGrip. Во всех случаях использован стандартный размер сеток и применялись конструкции изготовителя с самозастегивающимися манжетами вокруг семенного канатика.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Время операции составило от 30 до 40 минут и сокращалось в каждом случае на 10 — 20 минут за счет того, что не надо было пришивать края протеза к тканям. У 11 больных послеоперационное течение было гладким. У 1 пациента с гигантской пахово-мошоночной грыжей после операции сформировалась гематома мошонки, которая была ликвидирована трехкратными пункциями, ношением суспензория и физиотерапевтическими мероприятиями. У всех больных раны зажили первичным натяжением, и все они были выписаны на 7 — 8-й день после операции, кроме одного с осложненным послеоперационным течением.

Мы наблюдали за этими больными в сроки от 6 месяцев до 4 лет (в среднем — 2,5 года). Никаких поздних послеоперационных осложнений (лигатурных свищей, сером и др.) мы не выявили. Рецидивов грыжи также не было. Синдром хронической послеоперационной боли не отмечен нами ни у одного из этих пациентов ни в ранние, ни в поздние периоды наблюдения за ними.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш небольшой опыт применения полипропиленовых самофиксирующихся сеток PROGRIP продемонстрировал хороший результат и подтвердил улучшение клинических показателей от использования этих протезов нового поколения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ненатяжная герниопластика / под ред. В. Н. Егиева. — М.: Медпрактика-М, 2002. — 147 с.
2. Славин А. Е., Федоров И. В., Сугал Е. И. Осложнения хирургии грыж живота. — М., 2005. — 175 с.
3. Тимошин А. Д., Юрасов А. В., Шестаков А. П. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки. — М., 2003. — 143 с.

## РЕЗЮМЕ

*С. В. Васильев, Т. А. Мошкова*

**Лечение паховых грыж сетчатыми протезами PROGRIP**

Проанализирован опыт применения у 12 больных пахо-

выми грыжами полипропиленовых сеток нового поколения с PLA-саморассасывающимися крючками. Этот протез не нуждается в дополнительной фиксации швами. Наш опыт подтверждает положительный клинический эффект — сокращение времени операции, надежность фиксации, безопасность применения, хорошие непосредственные и отдаленные результаты.

**Ключевые слова:** паховая грыжа, сетчатый протез PROGRIP.

## SUMMARY

*S. V. Vasiliev, T. A. Moshkova*

**The treatment of inguinal hernia with mesh prostheses PROGRIP**

The experience in application of the new generation of polypropylene mesh with PLA resolved hooks has been analyzed. These prostheses need no supplementary fixation with suture. Our experience confirms their positive clinical efficacy — the reduction of the time of operation, the safety of the use, goods immediate and remotes results.

**Key words:** inguinal hernia, mesh prostheses PROGRIP.

© Коллектив авторов, 2014 г.  
УДК 616.314.17-008.1-089

**С. Б. Улитовский, О. В. Галибин,  
В. В. Томсон, А. В. Антипова,  
А. Д. Вилесов, Д. Н. Сулов, Г. Ю. Юкина,  
В. Е. Юдин, И. П. Добровольская,  
П. В. Попрядухин**

## ПРИМЕНЕНИЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДИК В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Кафедра профилактической стоматологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Отдел биотехнологии Института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой; Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург

История развития хирургических методов в лечении воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) уходит корнями в историю медицинской науки. К настоящему времени эти методы претерпели существенные изменения как по содержанию самих методик, так и по показаниям. Включение в комплексную терапию ВЗП хирургических методов, направленных на ликвидацию очагов хронического воспаления, устранение пародонтальных карманов, приостановление деструкции и регенерации тканей пародонта, является обязательным. Поэтому хирур-

гическое лечение приобретает особое значение как метод ликвидации хронического одонтогенного очага инфекции и сенсibilизации организма.

В зависимости от клинической ситуации хирургическая пародонтологическая помощь может оказываться либо в экстренном порядке, либо в плановом, после обязательного проведения комплексной гигиенической и противовоспалительной подготовки. Неотложная хирургическая помощь показана в период обострения воспалительного процесса, т. е. формирования пародонтальных абсцессов.

Плановые хирургические вмешательства проводятся после полного курса предоперационной подготовки, включающего в себя снятие зубных отложений, местную противовоспалительную терапию, удаление нежизнеспособных зубов, изготовление временных ортопедических конструкций, обучение гигиене полости рта (ГПР), кариесологическую и эндодонтическую санацию полости рта, функциональное избирательное пришлифовывание, при сохраняющейся подвижности — шинирование подвижных зубов [1, 2, 4]. При отсутствии адекватной подготовки эффективность хирургических манипуляций в полости рта ставится под сомнение.

Существует несколько классификаций хирургических методов лечения ВЗП (таблица) [4–6].

С практической точки зрения, все вмешательства на пародонте можно разделить на две большие группы. К *первой группе* относятся вмешательства, направленные на устранение пародонтального кармана (ПК). В эту группу внесены кюретаж ПК закрытый; кюретаж ПК открытый; гингивэкто-

мия; лоскутные операции; апикально смещенный лоскут; направленная регенерация тканей пародонта.

*Вторую группу* составляют вмешательства, направленные на устранение нарушений строения мягких тканей преддверия полости рта, которые не только утяжеляют течение воспалительного процесса в пародонте, но в ряде случаев сами являются причинами его специфических поражений. К ним относятся пластика уздечек и тяжей; вестибулопластика местными тканями; операции по устранению рецессии.

Целью всех видов вмешательств первой группы является устранение ПК (истинных и ложных), которые являются резервуарами микробных скоплений и продуктов их жизнедеятельности. Характер и радикальность этих вмешательств зависит от глубины ПК.

Необходимым условием для этих вмешательств является нормальная ширина прикрепленной десны и отсутствие патологии архитектоники преддверия полости рта.

Целью всех видов вмешательств второй группы является устранение мукогингивальных проблем, которые возникают вследствие нарушения формирования преддверия полости рта и, в свою очередь, негативно влияют на состояние тканей пародонта [1, 8].

Противопоказания к проведению хирургического лечения разделяют на общие, местные, абсолютные и относительные [6, 8]. До начала проведения любого пародонтологического лечения необходимо собрать полный анамнез.

Применение хирургических методов на одном из этапов комплексного лечения ВЗП является важным фактором в достижении устойчивых положительных результатов. Хирургическому лечению должно обязательно предшествовать проведение профессиональной гигиены полости рта и противовоспалительной терапии, что является своего рода предоперационной подготовкой и залогом успешного достижения поставленных результатов. Основной целью оперативных методик является устранение пародонтального кармана, создание условий для восстановления костной ткани и соединительнотканного прикрепления, а в ряде случаев — коррекция преддверия полости рта, устранение рецессии десны и т. п. Все это делает необходимым совершенствование методик проведения хирургических вмешательств на тканях пародонта, уменьшение возникновения осложнений в послеоперационном периоде, что подразумевает повышение квалификации врачей и более внимательный подход к пациентам.

В связи с этим на кафедре профилактической стоматологии совместно с отделом биотехнологии ИДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, лабораторией экспериментальной хирургии НИЦ и Институтом высокомолекулярных соединений РАН ведутся работы по созданию и внедрению новых методов и материалов для хирургического лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Одной из новых методик, созданных в процессе совместных работ, является методика хирургического вмешательства на пародонте с применением нового материала — резорбируемой пористой мат-

**Классификация хирургических методов лечения заболеваний пародонта**

Классификация В. С. Иванова (1989)	Классификация R. Mengel, L. Flores-de-Jacoby (1998)	Классификация А. П. Безруковой (1999)
1. Хирургические методы лечения зубодесневых карманов: <ul style="list-style-type: none"> <li>– кюретаж;</li> <li>– криохирургия;</li> <li>– гингивотомия;</li> <li>– гингивэктомия;</li> <li>– электрохирургическое лечение.</li> </ul> 2. Лоскутные операции: <ul style="list-style-type: none"> <li>– корригирующие край десны;</li> <li>– с применением средств, стимулирующих репаративные процессы в пародонте.</li> </ul> 3. Формирование полости рта и перемещение уздечек	1. Резективные методы: <ul style="list-style-type: none"> <li>– апикально;</li> <li>– перемещаемый лоскут;</li> <li>– гингивэктомия;</li> <li>– резекция корня.</li> </ul> 2. Репаративные методы: <ul style="list-style-type: none"> <li>– кюретаж;</li> <li>– формирование нового прикрепления (ENAP);</li> <li>– лоскутные операции (модифицированный лоскут Видмана).</li> </ul> 3. Регенеративные методы (направленная регенерация тканей с применением мембран): <ul style="list-style-type: none"> <li>– нерезорбирующиеся мембраны;</li> <li>– резорбирующиеся мембраны.</li> </ul> 4. Оперативные вмешательства, обусловленные специальными показаниями: <ul style="list-style-type: none"> <li>– гингивэктомия;</li> <li>– клиновидное иссечение;</li> <li>– лоскут на ножке;</li> <li>– создание туннелей;</li> <li>– сепарация корней</li> </ul>	1. Гингивальная хирургия (все виды операций на тканях пародонта в области свободной и прикрепленной частей десны): <ul style="list-style-type: none"> <li>– кюретаж;</li> <li>– гингивотомия;</li> <li>– гингивэктомия;</li> <li>– лоскутные операции, корригирующие край десны;</li> <li>– хирургические методики с использованием электрокоагуляции, криодеструкции, лазерной и радиокоагуляции;</li> <li>– гингиволастика.</li> </ul> 2. Лоскутные операции.                     3. Операции вторичного приживления.                     4. Мукогингивальная хирургия (осуществляется на мягких тканях десны и альвеолярного отростка): <ul style="list-style-type: none"> <li>– гингиволастика;</li> <li>– френулотомия и френулэктомия – рассечение и иссечение уздечек, с устранением тяжей;</li> <li>– коррекция свода челюстей с формированием преддверия полости рта.</li> </ul> 5. Остеогингиволастика (лоскутные операции с применением средств, стимулирующих репаративные процессы в костной ткани пародонта).                     6. Мукогингиволастика: <ul style="list-style-type: none"> <li>– гингиволастика;</li> <li>– остеопластика;</li> <li>– коррекция свода челюстей с устранением тяжей и укороченных уздечек губ.</li> </ul> 7. Одонтоластика

рицы на основе хитозана. Благодаря биосовместимости с тканями человека, низкой токсичности, способности усиливать регенеративные процессы при заживлении ран, биodeградируемости, такие материалы представляют особый интерес для медицины. Для получения пористых матриц использовали хитозан производства фирмы *Fluka Chemie, BioChemika line*, ММ = 255 кДа, степень деацетилирования – 80 %, зольность – 0,5 %. Пористые трехмерные матрицы получали методом лиофилизации растворов хитозана с помощью установки *Heto-Holten PowerDry PL9000-50*. Хитозан перед лиофилизацией растворяли в водном 2 %-м растворе уксусной кислоты в количестве 4 масс %. Сублимация растворителя в лиофилизаторе происходила в течение 48 часов. Поры в хитозановых матрицах имеют форму каналов, диаметр которых варьируется в диапазоне от 100 до 150 мкм.

Экспериментальная часть работы проводилась на подопытных животных (кроликов). Операционное поле располагалось в области проекции ребер правой стороны. Премедикация осуществлялась с помощью рометара и дроперидола 0,1 мл/кг внутримышечно. Внутривенно тиопенгал натрия 1 % – 4 мл до исчезновения роговичного и ресничного рефлексов. Осуществлялась интубация для предупреждения апноэ, искусственная вентиляция легких с кислородом. Во время проведения операции вводился дробно калисол 0,2 мл/кг в зависимости от продолжительности операции 2–3 раза, а также тиопенгал натрия по 3 мл 2–3 раза в зависимости от продолжительности операции. Кожа обрабатывалась дважды спиртом. Производился разрез в проекции 7-го ребра правой стороны длиной до 7 см; тупо и остро расслаивая ткань, подходили к ребру, осуществляли создание искусственного дефекта костной ткани, в область дефекта помещали исследуемый материал. Осуществлялся контроль гемостаза, рана была послойно ушита шовным материалом. Рана на коже была обработана йодом.

Все операции на кроликах проходили в идентичных условиях.

Животные в течение трех месяцев находились под динамическим наблюдением.

В послеоперационном периоде у всех животных раны заживали первичным натяжением. Осложнений воспалительного характера не наблюдалось.

После выведения животных из эксперимента проводили гистологическое исследование ребер с искусственно созданным дефектом и внедренным в него материалом.

Для изучения морфологического состояния тканей на границе имплантационно-костного блока при пластике дефектов ребра пористой матрицей на основе хитозана иссекали участки имплантационно-костного блока через 30 суток после операции, фиксировали в 10 %-м нейтральном формали-

не на фосфатном буфере (рН 7,4), затем на протяжении 3,5 месяца проводили декальцинацию трилоном Б. Использовали стандартную гистологическую методику со спиртами возрастающей концентрации, материал заливали в парафиновые блоки. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином-эозином и по Массону.

В ходе исследования на границе имплантационно-костного блока выявлены многокомпонентные процессы, охватывающие костную ткань и пористую матрицу. При морфологическом анализе границы матрицы и кости обнаружено, что через 30 суток после операции на месте дефекта кости находится большое количество остеокластов (рис. 1).

Между пористой матрицей и костью происходит формирование волокнистой соединительной ткани, пронизанной кровеносными сосудами. Из кровеносных сосудов и соединительной ткани, окружающих имплантат, а также формирующейся надкостницы в пористую матрицу внедряются фибробласты, макрофаги. На 30-е сутки эксперимента вся пористая матрица заселена соединительнотканскими клетками. В матрице фибробласты начинают активно синтезировать компоненты межклеточного вещества соединительной ткани. В результате биodeградации матрицы и фагоцитарной активности макрофагов формируются полости, значительно крупнее пор матрицы. Таким образом, поры матрицы и формирующиеся полости оказываются окруженными соединительной тканью, с большим количеством коллагеновых волокон и клеточным составом, характерным для волокнистой соединительной ткани. Однако в имплантате, прилежащем к формирующейся надкостнице и к окружающей соединительной ткани образующая-

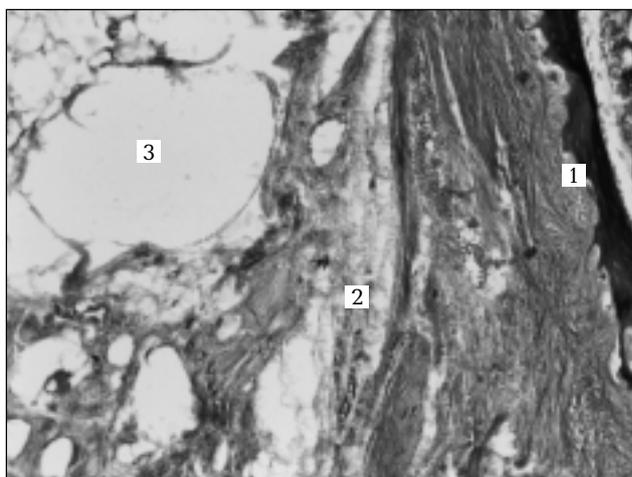


Рис. 1. Участок костно-имплантационного блока через 30 суток после операции. Окраска по Массону, увеличение  $\times 100$ : 1 – костная ткань; 2 – формирующаяся соединительная ткань; 3 – полости в пористой матрице, окруженные соединительной тканью

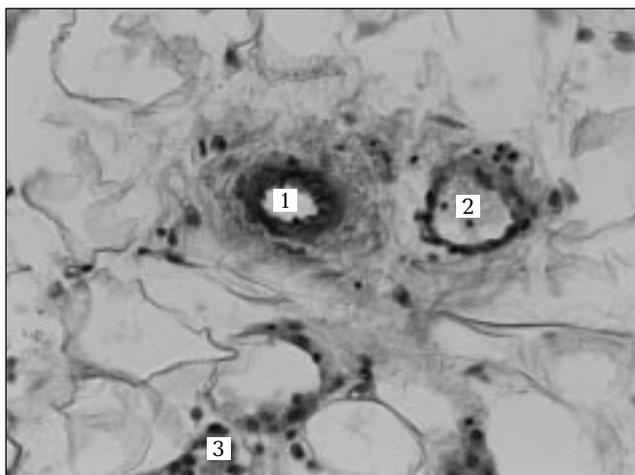


Рис. 2. Участок пористой матрицы с сосудами. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение  $\times 400$ : 1 — артерия; 2 — вена; 3 — соединительнотканые клетки между порами матрицы

ся соединительная ткань развита в большей степени по сравнению с центральными участками пористой матрицы, где отмечаются лишь фибробласты и макрофаги. В соединительной ткани, окружающей матрицу, в формирующейся надкостнице и в самой матрице отсутствуют признаки воспалительной реакции. В пористую матрицу врастают кровеносные сосуды, по ходу которых также формируется рыхлая соединительная ткань. Как в центральных, так в периферических участках пористой матрицы отмечаются сосуды артериального и венозного звена. Вместе с соединительной тканью и сосудами в пористую матрицу врастают периваскулярные клетки. Периваскулярные клетки вновь образованных сосудов, являясь полипотентными элементами, обладают высокой пролиферативной активностью, способны к дифференцировке в фибробластический, хондробластический, остеобластический клеточные диффероны, которые служат одним из источников образования сложного тканевого регенерата (рис. 2) [7, 9, 10].

Полученные результаты позволяют говорить о перспективности предложенной новой методики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Грудянов А. И. Заболевания пародонта. — М.: Мед. информ. аг-во, 2009. — 331 с.: ил.
2. Григорьян А. С., Грудянов А. И., Рабухина Н. А., Фролова О. А. Болезни пародонта: патогенез, диагностика, лечение. — М.: МИА, 2004. — 287 с.: ил.
3. Дибарт Серж, Карима Мамбу. Практическое руководство по пластической пародонтологической хирургии. — М.: Азбука, 2007. — 110 с.: ил.

4. Заболевания, повреждения и опухоли челюстно-лицевой области / под ред. А. К. Иорданишвили. — СПб.: СпецЛит, 2007. — 496 с.

5. Ковалевский А. М. Лечение пародонтита: практ. рук-во. — М.: Мед. информ. аг-во, 2010. — 159 с.: ил.

6. Орехова Л. Ю. Заболевания пародонта. — М.: ПолиМедиаПресс, 2004. — 434 с.

7. Омеляненко Н. П., Миронов С. П., Денисов-Никольский Ю. И. и др. Современные возможности оптимизации репаративной регенерации костной ткани // Вестник травматол. и ортопедии им. Н. Н. Приорова. — 2002. — № 4. — С. 85–88.

8. Пародонтит / под ред. Л. А. Дмитриевой. — М.: Мед. пресс. информ, 2007. — 500 с.: ил.

9. Семченко В. В., Дюрягин Н. М., Степанов С. С. и др. Репаративный гистогенез костной ткани нижней челюсти при использовании гистерезисных имплантационно-тканевых композитов в сопоставимых биометрических условиях эксперимента // Морфолог. ведомости. — 2012. — № 1. — С. 55–59.

10. Kraus K. H., Kirker-Head C. Mesenchymal stem cells and bone regeneration // Vet. Surg. — 2006. — Vol. 3. — P. 232–242.

## РЕЗЮМЕ

С. Б. Улитовский, О. В. Галибин, В. В. Томсон, А. В. Антипова, А. Д. Вилесов, Д. Н. Суслов, Г. Ю. Юкина, В. Е. Юдин, И. П. Добровольская, П. В. Попрядухин

### Применение хирургических методик в процессе лечения воспалительных заболеваний пародонта

Воспалительные заболевания пародонта (ВЗП) по своей распространенности занимают 2-е место после кариеса зубов, поэтому вопросы лечения и профилактики ВЗП являются особенно актуальными. В лечении ВЗП как наиболее эффективные можно выделить хирургические методы. Рассматриваются вопросы совершенствования традиционных методик хирургического лечения, а также разработка и внедрение новых методик.

**Ключевые слова:** заболевания пародонта, пародонтальный карман, хирургические методы лечения, хитозан.

## SUMMARY

S. B. Ulitovskiy, O. V. Galibin, V. V. Tomson, A. V. Antipova, A. D. Vilesov, D. N. Suslov, G. U. Ukina, V. E. Yudin, I. P. Dobrovolskaya, P. V. Popryadukhin

### Various surgical techniques for the treatment of inflammatory diseases of the periodontium

The inflammatory periodontal diseases (IPD) take the second place after caries of teeth therefore the questions of treatment and prevention of IPD are especially actual. In the IPD treatment are the most effective, it is possible to allocate the surgical methods. In the present article questions of improvement of traditional techniques of surgical treatment, and also development and deployment of the new are considered.

**Key words:** diseases of periodontitis, periodontitis pocket, surgical methods of treatment, chitosan.

© Н. В. Сивас, 2014 г.  
УДК 616-084:378.180.6

**Н. В. Сивас**

## **ОЦЕНКА УРОВНЯ СФОРМИРОВАННОСТИ КОМПЕТЕНТНОСТИ В ОБЛАСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ**

Кафедра физического воспитания и здоровья Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Российская Федерация вошла в состав стран-участниц Болонского процесса и обязалась воплотить в жизнь основные принципы Болонского процесса [9]. Одним из центральных пунктов Болонского процесса является компетентностный подход [14]. В России переход на компетентностно-ориентированное образование был нормативно закреплен в правительственной Программе модернизации российского образования и подтвержден в решении Коллегии Минобрнауки РФ «О приоритетных направлениях развития образовательной системы РФ в 2005 году».

По определению Министерства образования, компетенция — способность применять знания, умения и личностные качества для успешной деятельности. Компетентностный подход способен преодолеть разрыв между знаниями и реализацией их в практической деятельности [5]. Научить студента эффективно решать задачи практики с помощью полученных и усвоенных знаний необходимо уже в период обучения в университете.

Компетентность — это совокупное качество личности, предполагающее владение определенной компетенцией, при этом сама компетенция представляет собой совокупность знаний, умений, навыков и способов деятельности, т. е. тех необходимых для эффективного выполнения деятельности по отношению к определенному кругу предметов и процессов компонентов, из которых и складывается содержание образования [10]. Данных качеств множество: от смысловых и мировоззренческих до рефлексивно-оценочных [2]. Чем более оригинальное и продуктивное решение той или иной проблемы будет найдено, в кратчайшие сроки и минимальными затратами, тем выше компетентность индивида. Особое значение последнее соображение приобретает в медицине, где иногда жизнь и здоровье пациента зависят только от своевременного принятого правильного решения.

Личностное и профессиональное совершенствование специалиста-медика является неотъемлемой

составляющей его профессии. Профессиональные компетенции не должны становиться чем-то застывшим и неподвижным: они не только отражают способность использовать полученные знания, но и формируют новые явления, создают информацию, диктуют направленность содержания высшего образования [1]. В Концепции модернизации Российского образования на период до 2010 г. ключевая компетенция была определена как система универсальных знаний, навыков, а также опыт самостоятельной деятельности и личной ответственности обучающихся [6].

Рассмотрим формирование компетенций в области профилактики заболеваний и здорового образа жизни в медицинском вузе. По всем медицинским специальностям, в соответствии с ФГОС третьего поколения (2010 г.), требования к результатам освоения основных образовательных программ подготовки специалистов сформулированы в форме общекультурных (ОК) и профессиональных (ПК) компетенций. Значительное количество компетенций в ФГОС по специальности «Лечебное дело» отводится овладению знаниями, умениями и навыками, связанными с формированием здорового образа жизни, например, в соответствии с компетенцией ПК-26, выпускник должен обладать «способностью и готовностью к обучению взрослого населения, подростков и их родственников основным гигиеническим мероприятиям оздоровительного характера, способствующим укреплению здоровья и профилактике возникновения заболеваний, к формированию навыков здорового образа жизни, способствующих поддержанию на должном уровне их двигательной активности, устранению вредных привычек».

Интеграция содержания основных дисциплин медицинской специальности и физической культуры реализована в педагогической сквозной интегральной технологии формирования компетенций в области профилактики заболеваний и здорового образа жизни (ЗОЖ).

Для составления педагогической сквозной интегральной технологии формирования компетенций в области профилактики заболеваний и ЗОЖ на основании анализа рабочих программ были отобраны дисциплины, цели, задачи, требования к уровню освоения содержания и профессиональные компетенции которых, предусмотренные ФГОС, соответствуют компетенциям в области ЗОЖ: «Психология и педагогика»; «Анатомия человека»; «Нормальная физиология»; «Гигиена»; «Общественное здоровье и здравоохранение»; «Экономика здравоохранения»; «Клиническая фармакология»; «Медицина катастроф»; «Безопасность жизнедеятельности»; «Инфекционные болезни»; «Поликлиническая терапия»; «Лечебная физическая культура и врачебный контроль»; «Стоматология»; «Физическая культура». Физической

культуре в этой цепочке отводится роль системообразующей и основной дисциплины по формированию здорового образа жизни в медицинском университете, так как непосредственно все разделы теоретического и практического курса физической культуры посвящены формированию у студентов компетенций по ЗОЖ.

Знания, умения и навыки, полученные в результате изучения перечисленных дисциплин, необходимо трансформировать в профессиональные компетенции. На основании анализа содержания вышеперечисленных дисциплин был отобран учебный материал, включающий в себя информацию по профилактике заболеваний и здоровому образу жизни. Составлен единый межпредметный учебно-методический комплекс, контрольные вопросы и задания в котором позволяют оценить уровень овладения знаниями в данном направлении. Парадокс заключался в том, что студенты, овладевая большим объемом изучаемого материала, затруднялись определить, к какой области знаний он относится. На учебных занятиях акцентировалось внимание студентов на том, что данный раздел той или иной дисциплины из отобранной последовательности предметов непосредственно относится к профилактике заболеваний и ЗОЖ. В структуре медицинского университета кафедры, участвующие в педагогической сквозной интегральной технологии формирования компетенций в области профилактики заболеваний и здорового образа жизни, были объединены в научно-образовательный центр (НОЦ) профилактики и ЗОЖ. Основной задачей НОЦ является координация межпредметных связей и формирование здорового образа жизни среди студентов и сотрудников университета.

Для формирования компетенций в области профилактической медицины и ЗОЖ было использовано проектное обучение как технология продуктивного образования. Метод проектов возник во второй половине XIX в. в США. В его основе лежали прагматические идеи американского философа и педагога Д. Дьюи (1859 – 1952). Продолжателем школы Д. Дьюи был американский педагог У. Х. Килпатрик, который заложил основы теории метода проектов. В России в 20-х гг. XX столетия проектный метод использовался в школах, но в 30-е гг. был признан вредным и ошибочным. В настоящее время метод вновь широко используется в педагогике среднего и высшего образования.

В основе теории проектного обучения лежат идеи о необходимости обеспечения целостности педагогического процесса (единства развития, обучения и воспитания), создания условий для самостоятельного приобретения знаний, обеспечения единства опредмечивания и распредмечивания знаний, перехода от школы памяти к школе мысли, усиления профориентационного аспекта обучения,

создания здоровьесберегающих технологий обучения, формирования положительной мотивации к самообразованию и самосовершенствованию.

Качество профессионального образования представляет собой соответствие личностных, профессиональных и социальных характеристик специалиста потребностям жизни, включая потребности самого специалиста, его деятельности и общества. Теория проектного обучения является интегративной: она синтезирует контекстное и проблемное обучение, метод наставничества и волонтерства и др.

С целью создания условий для формирования компетенций в области профилактики заболеваний и ЗОЖ у студентов медицинского университета на практике был реализован проект «Воспитание культуры здоровья: студенты – школьникам», который способствовал воспитанию культуры здоровья у студентов медицинского университета посредством их волонтерской деятельности по воспитанию ЗОЖ у школьников старших классов, обучающихся в школе с углубленным изучением предметов естественно-научного цикла, а также у воспитанников детских домов.

Проект решает определенный ряд задач: формирование культуры здоровья молодежи (студентов и школьников), воспитание культуры здоровья школьников силами студентов; обеспечение преемственности между школой и вузом; активизация волонтерской деятельности, наставничества и социальной позиции молодежи; квалифицированное содействие государственным образовательным учреждениям в вопросах здоровьесберегающей деятельности; усиление межведомственного взаимодействия (педагогика, медицина); мотивация к дополнительному обучению; формирование у студентов необходимых мета-компетенций (выступление перед аудиторией, командная работа, принятие решений, творческое мышление, педагогическая компетентность и др.).

В рамках проекта было создано студенческое волонтерское объединение, проведено обучение студентов силами преподавателей и инструкторов в тренинговом клубе, после чего молодые специалисты приступили к работе в школах и детских домах. Студенты провели многочисленные мероприятия со школьниками и воспитанниками, направленные на воспитание культуры здоровья (как у школьников, так и у самих студентов). Это фестивали по ЗОЖ, уроки здоровья, интерактивные классные часы, творческие мастер-классы, игровые фотосессии и другое. Под руководством студентов школьники разрабатывали собственные проекты по тематике здоровья, дискутировали, лепили из пластика украшения в виде объектов правильного питания, участвовали в конкурсах на лучшую фотографию и лучший видеоролик, посвященные ЗОЖ.

Разработанные и внедренные в учебный процесс медицинского университета постоянно дей-

ствующие проекты «Воспитание культуры здоровья: студенты — школьникам» и «Мой здоровый образ жизни» позволили организовать образовательное пространство, максимально приближенное к требованиям реальной профессиональной деятельности, и создать благоприятные условия для оценки компетентности в форме аутентичного репрезентационного портфолио.

Оценка уровня сформированности компетенций в любой отрасли знаний обычно вызывает затруднение. Как правило, эта оценка производится с помощью набора соответствующих тестов. «Нужны принципиально новые оценки качества образования, с тем чтобы оно отвечало современным требованиям, причем с опорой на критерии, предъявляемые обществом, экономикой, работодателями, рынком труда» [11].

Современная оценочная деятельность в образовании характеризуется следующими тенденциями: увеличение доли и повышение значимости оценок; ориентация на личностные достижения студентов; обучение студентов самооценке результатов учебной деятельности; отказ от формализованной оценки работ творческого характера.

Портфолио — способ формирования и оценивания профессиональной компетентности, отвечающий всем перечисленным выше требованиям [8]. Поэтому для оценивания сформированных компетенций в области ЗОЖ было выбрано аутентичное оценивание компетенций в форме портфолио. Аутентичное оценивание — это вид оценивания, применяющийся, прежде всего, в практико-ориентированной деятельности и предусматривающий оценивание сформированности умений и навыков личности в условиях помещения ее в ситуацию, максимально приближенную к требованиям реальной профессиональной жизни. Аутентичное портфолио может быть использовано не только для отслеживания уровня освоения содержания образования, но и для формирования индивидуальной образовательной траектории студента [12, 13].

Портфолио (может быть в виде папки с файлами на бумажном носителе) — систематический и специально организованный сбор доказательств, который служит способом фиксации, накопления материалов и оценки процесса обучения, способом системной рефлексии на собственную деятельность и представления ее результатов [3].

Появление web-технологий второго поколения (web 2.0) в образовательном пространстве делает проблему оценки качества обучения еще более актуальной, требующей серьезного, теоретически осмысленного подхода к ее решению. Одним из направлений модернизации контрольно-оценочного процесса, повышения качества обучения студентов, стандартизации требований «на входе и выходе» на разных уровнях обучения стало web-

портфолио — «электронное портфолио» как альтернативный способ формирования и оценивания профессиональной компетентности будущего специалиста, в нашем случае, медика.

Анализ аутентичных информационных источников показал, что принято выделять три основных вида «web-портфолио»: портфолио развития, портфолио размышлений и репрезентационное портфолио. Web-портфолио развития представляет собой своеобразный отчет о деятельности, которую владелец реализовывал на протяжении определенного периода времени. Такое портфолио может быть напрямую связано с процессом обучения в школе или университете. Web-портфолио размышлений может включать в себя личные размышления о содержании портфолио и о том, что представленные артефакты в нем значат для роста и развития его владельца. Репрезентационное web-портфолио демонстрирует образовательно-профессиональные достижения владельца. Когда такой вид портфолио используется в качестве резюме, его иногда называют портфолио карьерного продвижения.

Все три вида web-портфолио могут быть интегрированы в целях удовлетворения личных, образовательных и профессиональных интересов владельца. Любое web-портфолио имеет определенную структуру и свои особенности сбора и организации информации. Структура портфолио определяется целями и задачами его использования [7].

Структурное содержание репрезентационного портфолио студентов-медиков, овладевающих компетенциями в области профилактики заболеваний и ЗОЖ, может быть представлено в следующем виде: введение, основное содержание и заключение. Во введении приводятся личные данные автора и формулируется цель создания портфолио. В нашем случае это формирование компетентности в области профилактической медицины и ЗОЖ. В основном содержании студент размещает информацию о результатах изучения дисциплин, входящих в цепочку педагогической сквозной интегральной технологии формирования компетенций студентов-медиков в области профилактики заболеваний и ЗОЖ (результаты сдачи зачетов и экзаменов). Тут же размещается информация об организации мероприятий по проектному обучению с целью формирования компетенций по профилактике заболеваний и ЗОЖ и непосредственному участию автора в этих проектах. Форма приводимой информации не регламентируется — это творческая сторона процесса, которую каждый из студентов может выражать по-своему. Далее приводятся достижения автора портфолио в спорте, творческой деятельности и т. п. и их документальное подтверждение (грамоты, дипломы, свидетельства и др.), а также список печатных публикаций в соответствии с целью создания портфолио. Информа-

ция в портфолио иллюстрируется фото- и кино-материалами. Портфолио заверяется руководителем организации, где проводилось мероприятие по проектной деятельности, и деканом факультета. Качество сформированной компетентности студента-медика в области профилактической медицины и ЗОЖ, отраженное в портфолио, оценивается специально созданной квалификационной экспертной комиссией. Оцениваются содержание, качество, оригинальность исполнения портфолио. Результаты оценки экспертной комиссии приводятся в заключении. Проведение по окончании процесса обучения конкурса портфолио является дополнительным стимулом для проявления творческих, организаторских и профессиональных способностей студента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Бабенко П. А.* Проблемы модернизации в вузовской практике системы подготовки врачей // Пед. ин-т ЮФУ. 2006. URL: [rspu.edu.ru/rspu/science/conferences/conference\\_ped/section\\_1/babenko\\_p.doc](http://rspu.edu.ru/rspu/science/conferences/conference_ped/section_1/babenko_p.doc) (дата обращения 9.03.2012). (дата обращения 11.11.2012).
2. *Бочагов О. В.* Один из инновационных методов оценки компетенций студентов // Инвестрегион. 2010. №2. URL: <http://www.v-its.ru/investregion/2010/02/index.php> (дата обращения 11.11.2012).
3. *Васюков И. Л., Волков А. Н.* Портфолио как инструмент самоорганизации, самопознания, самооценки, саморазвития и самопрезентации студента. Череповец: Череповец. гос. ун-т, 2005. URL: <http://www.proza.ru/texts/2005/03/23-57.html> (дата обращения 11.09.2009).
4. *Вербицкий А. А.* Основания для внедрения компетентного подхода в образование // Инновации в образовании. 2009 г. №8. URL: <http://in-exp.ru/archive/206-kompetent-podhod.html> (дата обращения 13.10.2013).
5. *Григорьев В. И., Давиденко Д. Н., Чистяков В. А.* Компетентностный подход к проектированию индивидуальных образовательных траекторий физического развития студентов // Ученые записки ун-та им. П. Ф. Лесгафта. — 2011. — № 1 (71). — С. 35–41.
6. *Зимняя И. А.* Ключевые компетенции — новая парадигма результата образования // Высшее образование сегодня. — 2003. — № 5. — С. 34–42.
7. *Иванова Л. А.* Новые формы оценивания учебных достижений студентов педагогических специальностей: веб-портфолио // Вестник Иркут. регионального отделения Академии наук высшей школы России. — 2010. — № 1 (16). — С. 70–75.
8. *Новикова Т. Г., Пинская М. А., Прутченков А. С., Федотова Е. Е.* Портфолио в профильном обучении (анализ зарубежного опыта) // Профильная школа. — 2005. — № 5. — С. 46–48.
9. *Пальцев М. А., Денисов И. Н., Чекнев Б. М.* Высшая медицинская школа России и Болонский процесс. — М., 2005. — 248 с.
10. *Погодин В. В.* Дидактические условия формирования компетентности в области физической культуры учащихся профессиональных училищ: дис. ... канд. пед. наук. — Ульяновск, 2007. 326с.
11. *Путин В. В.* Речь на заседании Государственного совета «О развитии образования в Российской Федерации» 24 марта 2006 г.
12. *Разгорская О. В.* Портфолио как метод управления индивидуальной образовательной траекторией студента / Курский мед. ин-т. URL: [http://rspu.edu.ru/rspu/science/conferences/conference\\_ped/section\\_7/razdorskaja.doc](http://rspu.edu.ru/rspu/science/conferences/conference_ped/section_7/razdorskaja.doc) (дата обращения 24.03.2012).
13. *Фокина В. Н.* Методические рекомендации по формированию портфолио студента современной гуманитарной академии. М., 2007. URL: <http://www.muh.ru/.Docs/content/080325MRPdoc> (дата обращения 30.11.2012)
14. *Hutmacher W.* Key Competencies for Europe // Report of the Symposium. Council for Cultural Co-operation (CDCC). — Strasbourg, 1997. — P. 119–125.

## РЕЗЮМЕ

*Н. В. Сивас*

**Оценка уровня сформированности компетентности в области профилактики заболеваний и здорового образа жизни у студентов-медиков**

Рассматриваются принципы компетентностного подхода в обучении студентов медицинского вуза в области профилактики заболеваний и здорового образа жизни (ЗОЖ). Для формирования компетенций в области профилактики заболеваний и ЗОЖ используется педагогическая сквозная интегральная технология, реализованная с помощью интеграции содержания дисциплин медицинской специальности и физической культуры. Дальнейшее формирование компетенций в области профилактической медицины и ЗОЖ осуществляется путем реализации проектного метода обучения на основании постоянно действующих проектов. Приводятся преимущества оценивания компетентности студентов медицинского вуза в области профилактики заболеваний и здорового образа жизни в форме аутентичного репрезентационного портфолио. Современная оценочная деятельность в образовании ориентируется на личностные достижения студентов, которые могут быть отражены в различных вариантах портфолио. Аутентичное оценивание является наиболее удобным и достоверным в случае оценки компетенций, так как оно ориентировано преимущественно на практические результаты деятельности, учитывает и стимулирует инициативу, личностный потенциал студента, обеспечивает возможность видеть результаты и получать оценку достижений, позволяет не только формировать индивидуальную образовательную траекторию, но и отслеживать уровень освоения содержания образования. Раскрывается содержание аутентичного репрезентационного портфолио, даются рекомендации по его оформлению и оцениванию.

**Ключевые слова:** компетентностный подход, студент, ЗОЖ, портфолио, образовательная траектория.

## SUMMARY

*N. V. Sivas*

**Evaluation of the level of the competence development in the field of disease prevention and healthy lifestyle among medical students**

The principles of competent approach in the teaching of the medical university students in the disease prevention and healthy lifestyle are given in the article. For the formation of competence in the disease prevention and healthy lifestyles the pedagogical integral technology is used, developed by integrating content and disciplines of the medical education and Physical Culture. Further formation of competences in the preventive medicine and healthy lifestyle is being accomplished through the project method of teaching based on active projects. Advantages of the assessment of the competence of the medical university students

in disease prevention and healthy lifestyle in the form of an authentic representational portfolio are given in the article. Modern assessment activity in education is focused on personal achievements of students, which may be reflected in different versions of portfolio. Authentic assessment is the most convenient and reliable in the case of the competence assessment, since it focuses primarily on the practical results of activity takes into account and promotes initiative, personal potential of the student,

provides an opportunity to see the results and to obtain an assessment of achievements, allows not only to generate individual educational trajectory, but also to monitor the level of development of the educational content. The article reveals the content of the authentic representational portfolio and provides recommendations on its design and evaluation.

**Key words:** competence approach, student, healthy lifestyle portfolio, educational trajectory.

© Г. Р. Козонов, 2014 г.  
УДК 618.39-007

**Г. Р. Козонов**

## ДИСКООРДИНАЦИИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени Д. О. Отта Северо-Западного отделения РАМН, Санкт-Петербург

В настоящее время не вызывает сомнения, что основой для развития родовой деятельности является состояние контрактильной функции миометрия. Теорий о причинах развития родовой деятельности на данный момент существует достаточно много, но ни одна из них не объясняет биомеханику родов, а зачастую противоречит современным представлениям об особенностях физиологии, функциональной морфологии и биомеханики матки в родах.

Сторонники теории «тройного нисходящего градиента» и гипотезы о «контракции — ретракции — дистракции» отводят ведущую роль в раскрытии шейки матки и продвижении плода по родовому каналу координированным (перистальтическим) сокращениям различных отделов матки [4].

Раскрытие шейки матки, по мнению Н. Alvarez, R. Caldeyro-Barcia, обусловлено давлением, оказываемым на шейку предлежащими водами либо головкой плода, повышением внутриматочного давления в схватку, усилением продольной тракции, осуществляемой верхним сегментом матки во время расслабления нижнего сегмента.

Другие взгляды на строение миометрия, биомеханизм родовой схватки и процесс раскрытия шейки матки имеет Г. А. Савицкий. По его мнению, родовая схватка имеет три составляющие: миогенную, гемодинамическую и гидравлическую. Каждая из этих составляющих производит энергию, которая конвертируется во внешнюю работу по раскрытию шейки матки и продвижению плода по родовому каналу. С точки зрения функциональной анатомии, Г. А. Савицкий выделяет два слоя миометрия: наруж-

ный и внутренний, между которыми находится своеобразное разграничительное сосудистое образование — разделительный венозный синус [6].

Близки к данному воззрению и представления С. Л. Воскресенского, сравнивающего шейку матки во время родов с пещеристым телом (дискретно-волновая теория). Автор считает, что при физиологическом течении родов биомеханика раскрытия шейки матки и продвижения плода по родовому каналу есть интегральное производное взаимодействия двух механизмов — миомерального и гемодинамического. При этом сокращающееся тело матки выполняет роль гидравлического насоса, накачивающего кровь в шейку матки, и тем самым вызывает ее раскрытие [2].

Другого взгляда на биомеханизм родовой деятельности придерживается А. Д. Подтетнев. По его мнению, суть современной концепции контрактильности матки заключается в адекватной функции и структуре гладкомышечной клетки, ее возбуждении и передаче последнего другим клеткам миометрия [5].

Современный уровень развития физиологии, анатомии, биохимии и иммуногистохимии дал новые представления о морфофункциональном состоянии миометрия до и во время родов.

Обязательными компонентами миометрия являются гладкомышечные волокна, соединительнотканые элементы и микрососуды.

При физиологической родовой деятельности объемная плотность гладкомышечных волокон составляет в среднем от 45,0 до 64,9 %, соединительнотканых элементов — от 32,3 до 51,6 % и элементов микрососудистого русла — от 0,8 до 3,4 % от общего объема ткани [5].

При дискоординации родовой деятельности (ДРД) в нижнем сегменте матки имеет место увеличение количества стромы в межмышечном пространстве и внутри мышечных пучков, снижена объемная плотность капилляров и крупных сосудов, выражен интерстициальный отек [3, 5].

В родах гладкомышечный компонент незначительно преобладает над соединительнотканым компонентом. Гладкомышечные клетки миометрия разделены на 3 типа в зависимости от их родства к толудиновому синему. У разных рожениц

мышечные волокна построены из разного количества светлых, темных и промежуточных по своей окраске гладкомышечных клеток.

Шейка матки рожаящей женщины представляет собой соединительнотканное образование, практически полностью лишенное организованной гладкомышечной системы. На долю соединительной ткани приходится до 85–90 % всего ее объема. Внеклеточное вещество ткани шейки матки представлено коллагеновыми волокнами (до 80–85 % ее сухого вещества), эластиновыми волокнами в незначительном количестве и межклеточным веществом. Несмотря на то, что гистологическая картина шейки исследована достаточно глубоко, роль соединительнотканного компонента в акте сокращения и расслабления органа мало изучена [2].

В настоящее время под ДРД понимают отсутствие координированных сокращений между различными отделами матки. Формы ДРД разнообразны:

- распространение волны сокращения матки с нижнего сегмента вверх (доминанта нижнего сегмента, спастическая сегментарная дистоция тела матки);
- отсутствие расслабления шейки в момент сокращения мускулатуры тела матки (дистоция шейки матки);
- спазм мускулатуры всех отделов матки (тетания матки).

В зарубежной литературе вообще отсутствует четкая градация аномалий родовой деятельности. Они рассматриваются в рамках широкого термина «*dystocia*», под которым подразумеваются любые трудности, замедляющие или останавливающие прогрессирование родового акта при родах через естественные родовые пути [9].

ДРД наблюдается в 1–4 % родов. Роды у женщин с ДРД осложняются родовым травматизмом, кровотечениями в послеродовом и раннем послеродовом периодах, внутриутробной гипоксией плода, перинатальной патологией. ДРД часто ведет к нарушению маточно-плацентарного кровообращения, ввиду чего развивается гипоксия плода, частота которой в родах составляет 35 %. Частота оперативного родоразрешения при ДРД составляет от 10 до 30 % [1, 9].

Можно выделить следующие факторы риска ДРД: 1) «незрелая» шейка матки; 2) патологический прелиминарный период (ППП); 3) преждевременное излитие вод; 4) крупный плод; 5) анемия.

Известно, что ДРД более чем в 90 % случаев формируется на фоне «незрелой» шейки матки. При ДРД матка, пытаясь любой ценой преодолеть повышенное сопротивление со стороны «незрелой» шейки, прodelывает данные этапы в течение одной латентной фазы. Несомненным признаком ДРД (в отличие от других видов аномалий родовой деятельности) является базальный гипертонос. Увеличение базального тонуса приводит к нарушению маточно-плацентарного кровотока, и появляются

первые признаки гипоксии плода, снижается продуктивность схватки, изменяется порог болевой чувствительности.

Согласно данным современных учебников и руководств по акушерству, основными клиническими проявлениями при ДРД являются:

- резко болезненные частые схватки, разные по силе и продолжительности;
- отсутствие динамики раскрытия шейки матки;
- предлежащая часть плода длительно остается подвижной или прижатой ко входу в малый таз.

При наружной кардиотокографии регистрируются нерегулярные по частоте, продолжительности и силе сокращения на фоне повышенного базального тонуса миометрия [7, 8].

Разработанные схемы коррекции ДРД направлены в основном на устранение имеющихся ее клинических проявлений.

В современной концепции лечения ДРД основное место занимает токолитическая терапия, направленная на устранение дискоординированных сокращений миометрия. Для этой цели используют в основном  $\beta$ -адреномиметики в сочетании с блокаторами кальциевых каналов, которые потенцируют действие друг друга [1].

С целью терапии ДРД в ряде случаев проводят внутривенное или внутримышечное введение спазмолитиков, холинолитиков, анальгетиков. В то же время назначение данных препаратов является патогенетически необоснованным подходом, так как данные препараты не влияют на сократительную деятельность матки [1, 7, 9].

Учитывая данные взаимосвязи ДРД с нарушением функционального состояния плода, рекомендуют применять препараты, направленные на улучшение маточно-плацентарного кровообращения (милдронат, актовегин) и влияющие на окислительно-восстановительные процессы (унитиол, аскорбиновая кислота).

В родах необходимо применение эпидуральной анестезии с целью длительного и максимально полного выключения болевой чувствительности как патогенетически обоснованного подхода к лечению ДРД (при раскрытии маточного зева не менее 4 см) [1, 7].

Несмотря на то, что в настоящее время накоплено достаточное количество научных и практических данных по развитию и коррекции ДРД, применяемые в настоящее время с целью регуляции сократительной деятельности матки  $\beta$ -адреномиметики, антагонисты  $\text{Ca}^{2+}$ , спазмолитики и эпидуральная анальгезия не обеспечивают полного эффекта терапии ДРД, до настоящего времени не сформирован единый подход для ведения беременных с ДРД, и все чаще встает вопрос об оперативном родоразрешении путем кесарева сечения.

Целесообразно родоразрешение путем операции кесарева сечения, если не удается достичь

эффекта от лечения ДРД у женщин, имеющих отягощенный акушерский анамнез, аномалии развития половых органов, экстрагенитальные заболевания, а также у первородящих старшего возраста. При появлении признаков нарушения функционального состояния плода на фоне ДРД также показано оперативное родоразрешение [1, 7].

Немаловажными являются и профилактические мероприятия, направленные на предупреждение развития ДРД в родах. Основные мероприятия – подготовка шейки матки (при «зрелой» шейке матки риск развития ДРД снижается в 3 раза); коррекция ППП; профилактика утомления роженицы и профилактика истощения энергетических резервов утеромицитов.

Таким образом, учитывая частоту и особенности дискоординации родовой деятельности, разработка четких, объективных клинико-диагностических критериев данного состояния с последующим поиском и изучением новых патогенетически обоснованных терапевтических возможностей с целью снижения процента оперативного родоразрешения является необходимой и актуальной.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э. К., Кулаков В. И., Рагзинский В. Е., Савельева Г. М. Акушерство. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
2. Воскресенский С. Л. Роль сократительной деятельности матки в родовом процессе: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – Минск, 1995.
3. Забозлаев Ф. Г. Патоморфология матки, плацентарного ложа и плаценты при нарушении родовой деятельности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007.
4. Персианинов А. С. Физиология и патология сократительной деятельности матки. – М.: Медицина, 1975. – 360 с.
5. Подгетнев А. Д. Прогнозирование, профилактика

и лечение слабости и дискоординации родовой деятельности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2003.

6. Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. Биомеханика физиологической и патологической родовой схватки. – СПб.: ЭЛБИ, 2003. – 287 с.

7. Чернуха Е. А. Родовой блок: рук-во для врачей. – М.: Триада – X, 2005. – 712 с.

8. Bakker P. C. Uterine activity monitoring during labor // J. Perinat. Med. – 2007. – Vol. 35. – P. 468–477.

9. Young R. Coordination of myometrial contractility text // Front Horm. Res. – 2001. – Vol. 27. – P. 201–215.

## РЕЗЮМЕ

Г. Р. Козонов

**Дискоординация родовой деятельности: теория и практика**

Приведены данные литературы о современных представлениях об этиологии, патогенезе, клинической картине и терапии дискоординации родовой деятельности. Особое внимание уделено клиническому течению родов и их исходам, а также морфофункциональным особенностям миометрия у рожениц с данной патологией.

**Ключевые слова:** дискоординация родовой деятельности, «созревание» шейки матки, сократительная активность миометрия, морфофункциональные особенности миометрия.

## SUMMARY

G. R. Kozonov

**Discoordination of labor activity: theory and practice**

The article presents the literature review of current conception of development, etiology, pathogenesis, clinical manifestations and management of discoordination in labor activity. Special attention is paid to the clinical course of the labor and its outcome and for morphofunctional features of the myometrium in this category of patients.

**Key words:** discoordination of the labor activity, cervical ripening, uterine contraction, morpho-functional features of the myometrium.

© Коллектив авторов, 2014 г.  
УДК 616.441-002:[611.69+611.651.1]-092.4

**Р. И. Глушаков, С. Н. Прошин,  
А. В. Дробленков, Н. И. Тапильская**

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ У МЫШЕЙ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ИЗМЕНЕННЫМ ТИРЕОИДНЫМ СТАТУСОМ

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург; Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург; Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) занимают 1-е место среди всех болезней эндокринной системы, причем женщины болеют в 3–10 раз чаще мужчин. В структуре эндокринных заболеваний диффузный токсический зоб (ДТЗ), всегда сопровождающийся гипертиреозом, занимает 3-е место после сахарного диабета и аутоиммунного тиреоидита. Распространенность ДТЗ у женщин также отмечается в 8–10 раз чаще, чем у мужчин [1]. В течение нескольких десятилетий считали, что гипотиреоз является фактором риска возникновения опухолей различных локализаций, однако открытые молекулярными биологами новые патогенетические механизмы позволили пересмотреть многие устоявшиеся положения экспериментальной и клинической онкологии. В частности, открытие

и описание негеномных механизмов действия тиреоидных гормонов (ТГ), инициированных через мембранный рецептор — интегрин  $\alpha 1 \beta 3$ , привело к смене представлений о роли ТГ в канцерогенезе. Стимуляция ТГ данного интегрин приводит к активации митогенактивируемой протеинкиназы (МАРК), фосфотидил-инозитол-3-киназы и серинтреониновой киназы, что, в конечном счете, стимулирует клеточную пролиферацию и ангиогенез [6]. Также в отношении гормональнозависимых опухолей является немаловажным, что активация МАРК под действием избыточных концентраций ТГ приводит к фосфорилированию серина-118 в молекулах  $\alpha$ -зоформы эстрогеновых рецепторов, что способствует их трансформации в активное состояние и последующей транскрипции эстрогензависимых генов в отсутствие специфического лиганда [9].

Таким образом, изучение влияния сверхфизиологических концентраций ТГ на репродуктивную систему, в частности, на молочную железу и яичники, как фактора риска возникновения гормональнозависимых злокачественных новообразований, представляется актуальной задачей экспериментальной и клинической онкологии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Экспериментальные животные.** Исследовали 33 половозрелых инбредных мышей (virgin females) линии СЗН-А (поставщик — питомник РАМН «Рапполово», Ленинградская область, Рапполово), являющихся экспериментальной моделью рака молочной железы человека. Возраст лабораторных животных составлял  $40 \pm 10$  сут., масса — 18 — 20 г. Эксперимент проводили в течение 44 недель с 1 октября 2010 г. по 5 августа 2011 г. Перед началом исследования животные, включенные в эксперимент, были распределены на три группы с помощью метода рандомизации в соотношении 3:2:2. Животные первой (основной, гипертиреоидной) и третьей (контрольной, эутиреоидной) групп получали чистую воду из автопоилок *ad libitum*. На лабораторных животных первой группы (15 самок) воспроизведена модель экспериментального гипертиреоза посредством внутрибрюшинного введения раствора L-тироксина в количестве 200 мкг на 100 г веса (препарат был разведен в 2,0 мл физиологического раствора). L-тироксин был предоставлен РУП «Белмедпрепараты» (Республика Беларусь, г. Минск) в количестве 1,0 г сухого вещества. Пропилтиоурацил был закуплен у компании Merck (Германия). У лабораторных животных второй (гипотиреоидной) группы (10 самок) воспроизведена модель экспериментального пропилтиоурацилового гипотиреоза путем замены воды в автопоилке на 0,5 %-й раствор пропилтиоурацила. По расчетным данным, каждое животное



Рис. 1. Опухоль молочной железы у инбредной мыши линии СЗН-А

получало примерно 1,9 — 2,2 мг пропилтиоурацила на 100 г массы тела в сутки. Мыши третьей группы (8 самок) составили контрольную группу. Для корректности эксперимента животным второй и третьей групп вводили 0,9 %-й физиологический раствор 1 раз в течение двух суток. Для взвешивания животных использовали электронные весы ВЛР-500. Эвтаназия животных производилась методом декапитации. Изменение массы тела у мышей оценивали 1 раз в неделю. Результаты осмотра были занесены в лабораторные карты, причем на каждое животное заполняли индивидуальную карту наблюдения. Факт возникновения опухоли молочных желез оценивали визуально, пальпаторно и морфологически после вскрытия животного (рис. 1). Животных исследовали в день гибели, а мыши, остававшиеся в эксперименте, были подвергнуты декапитации и вскрыты на следующий день после окончания эксперимента (6 августа 2011 г.).

**Гистологическое исследование.** Для определения морфологической картины и типа индуцированного у мышей новообразования молочной железы осуществляли посмертную экстирпацию опухоли. Опухольевую ткань заливали 10 %-м формалином на

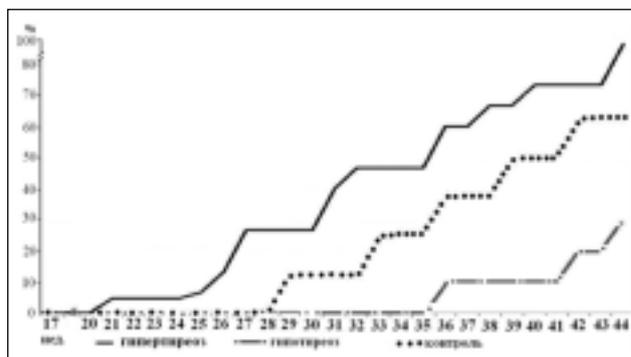


Рис. 2. Частота возникновения спонтанных опухолей молочной железы у мышей линии СЗН-А с измененным тиреоидным статусом

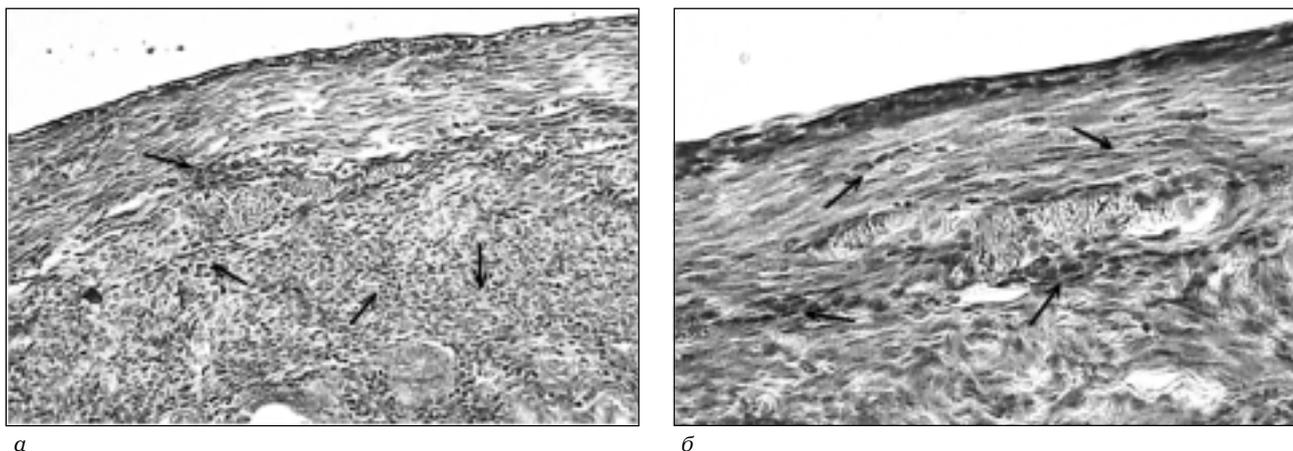


Рис. 3. Морфологические изменения ткани яичника у мышей с индуцированным и длительно протекающим гипертиреозом (а) и гипотиреозом (б). Стрелками указаны лимфоидные элементы и макрофаги. Окраска гематоксилином и эозином. Окуляр – 10; объектив – 10

1 сутки, после чего помещали на более длительный срок хранения в 10 %-м формалине до выполнения гистологической проводки. Для гистологического анализа опухолевый узел заливали парафином, готовили серию срезов толщиной не более 4 – 6 мкм, окрашивали гематоксилином Карazzi. Гистологический анализ проводили на микроскопе ZEISS Axio Scope.A1.

*Статистическая обработка данных.* Проверку гипотезы о статистической значимости различий между выборками проводили с помощью непараметрического критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Различия значений считали достоверными при 95 %-м пороге вероятности ( $p < 0,05$ ).

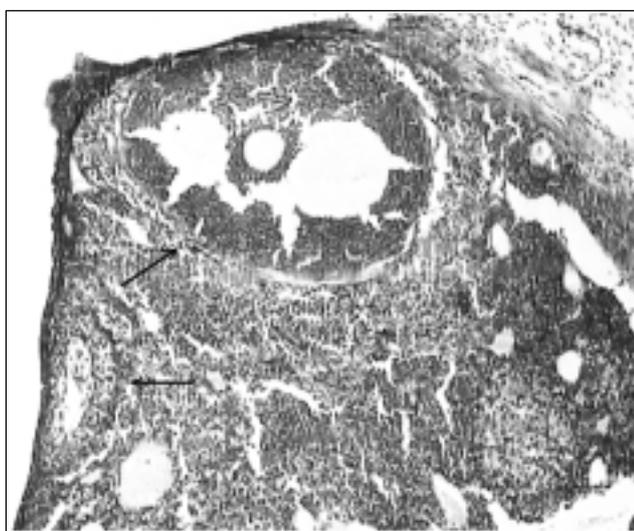


Рис. 4. Морфологические изменения тканей яичника у мышей с индуцированным и длительно протекающим гипертиреозом. Стрелками указаны единичные зрелые и предовуляторные фолликулы. Окраска гематоксилином и эозином. Окуляр – 10; объектив – 10

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частоту возникновения злокачественных опухолей молочной железы при индуцированном длительном тиреотоксикозе и гипотиреозе определяли на животной модели мышей линии СЗН-А. На протяжении всего эксперимента частота возникновения опухоли молочной железы в гипотиреоидной группе экспериментальных животных оказалась достоверно ниже по сравнению с эутиреоидной и гипертиреоидной группами (рис. 2).

Первые опухоли были зарегистрированы на 21-й, 29-й, 36-й неделях эксперимента для гипертиреоидных, эутиреоидных и гипотиреоидных групп соответственно. Частота возникновения опухолей молочной железы по завершению эксперимента составила 86,6, 62,5 и 30,0 % для трех групп соответственно ( $p < 0,05$ ). Частота возникновения была достоверно выше у животных с длительно протекающим гипертиреозом по сравнению с гипотиреоидной группой ( $p < 0,01$ ). Частота регистрации опухолей достигла 25 % на 27-й, 33-й и 44-й неделях эксперимента для гипертиреоидной, эутиреоидной и гипотиреоидной групп соответственно. Гипертиреоидная и эутиреоидная группы достигли 50 %-й частоты возникновения опухоли к 36-й и 39-й неделям эксперимента соответственно, в то время как по завершению эксперимента только у 30 % гипотиреоидных мышей выявлены опухоли.

Ткань яичника и молочной железы у лабораторных животных контрольной группы имела типичное строение. В яичнике у мышей с индуцированным и длительно протекающим гипертиреозом зародышевый эпителий (мезотелий) яичника выглядел резко уплощенным; между его клетками в некоторых участках располагались отдельные лимфоидные элементы (рис. 3). Белочная оболочка выглядела утолщенной. На всем ее протяжении определя-

лась преимущественно диффузная инфильтрация немногочисленными лимфоидными клетками, единичными макрофагами. Примордиальные фолликулы в большей части среза отсутствовали или были единичными, содержащими темные дегенерирующие или лизирующиеся овоциты. Железистые клетки яичника были представлены небольшими группами, формирующие розетки и тубулоподобные комплексы в некоторых участках между миофибробластами коркового вещества. Они выглядели эпителиоморфными и напоминали клетки гранулезы. Явные признаки их клеточной атипии отсутствовали. Строма яичника была диффузно инфильтрирована лимфоидными клетками, плазмócитами, единичными макрофагами. Желтые и атретические тела в яичнике значительной части мышей отсутствовали. У отдельных животных в яичнике были видны единичные зрелые и предовуляторные фолликулы. Визуально они были уменьшены в размерах со значительно истонченной и прерывистой текой. Она состояла из клеточных элементов типа миофибробластов и фиброцитов. Интерстициальные клетки в ней были неразличимы. В отдельных участках яичников этих животных были видны небольшие атретические тела. В яичнике у мышей с индуцированным и длительно протекающим гипотиреозом в целом изменения были однотипные с изменениями при тиреотоксикозе. Различие заключалось в отсутствии всех фолликулоподобных структур, большей степени утолщенности белочной оболочки и разрастании тубулярных железистых комплексов в корковом веществе, выстланных мономорфными кубическими и низкими кубическими эпителиальными клетками, окружающими отчетливый, часто широкий, просвет.

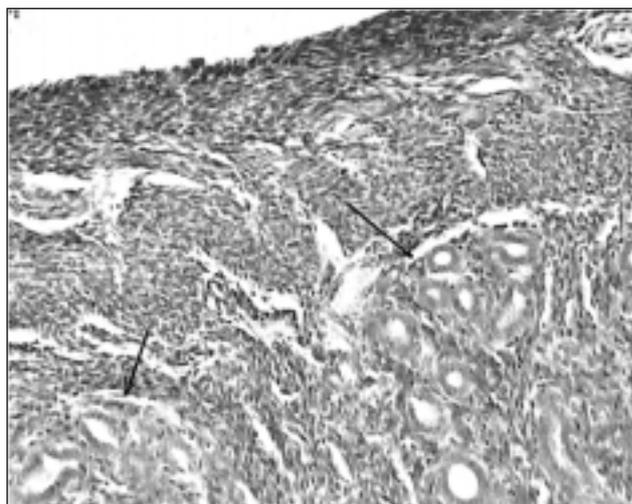
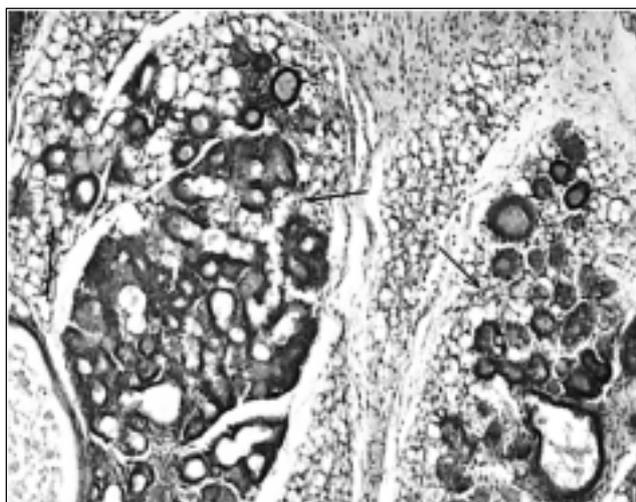


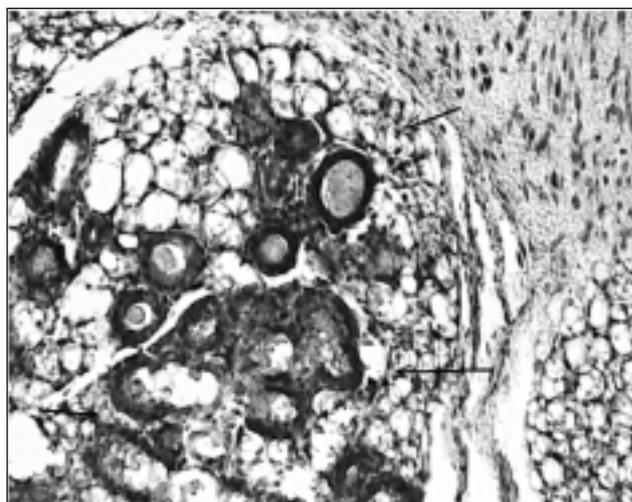
Рис. 5. Морфологические изменения тканей яичника у мышей с индуцированным и длительно протекающим гипотиреозом. Разрастание тубулярных железистых комплексов в корковом веществе (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Окуляр — 10; объектив — 20

Следовательно, морфологические изменения яичников у мышей с индуцированным и длительно протекающим гипертиреозом (рис. 4) или гипотиреозом (рис. 5) выражаются глубокими атрофическими изменениями его железистых компонентов, отсутствием генеративной функции, процессом хронического продуктивного воспаления, возникновением доброкачественных тубулярных опухолевых комплексов типа тубулярной аденомы. Эти изменения в яичнике более выражены при индуцированном гипотиреозе.

В молочной железе некоторых мышей с индуцированным и длительно протекающим гипертиреозом



а



б

Рис. 6. Морфологические изменения тканей молочной железы у мышей с индуцированным и длительно протекающим гипертиреозом. Прослойки междольковой соединительной ткани (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином: а — окуляр — 10; объектив — 10; б — окуляр — 10; объектив — 20

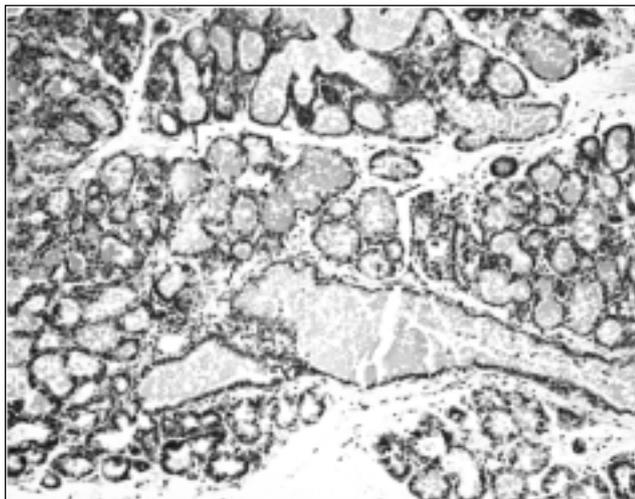


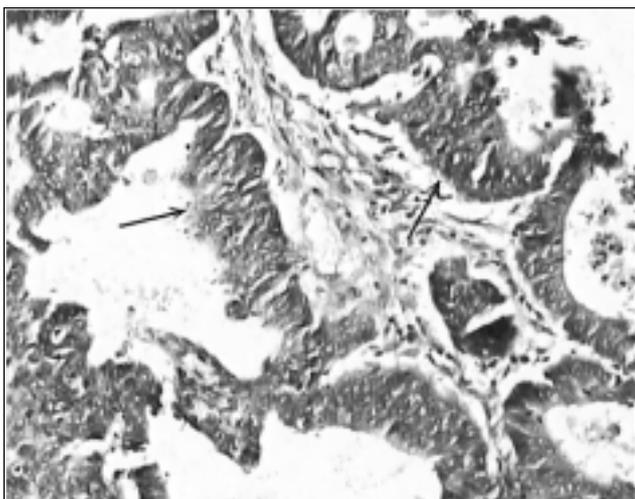
Рис. 7. Морфологические изменения тканей молочной железы у мышей с индуцированным и длительно протекающим гипотиреозом. Атрофические изменения эпителия млечных ацинусов (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Окуляр — 10; объектив — 10

зом были выявлены морфологические изменения, не связанные со злокачественным перерождением (рис. 6). В железе этих животных были неравномерно утолщены прослойки междольковой соединительной ткани; они были инфильтрированы немногочисленными лимфоидными клетками. В дольках была значительно сокращена численность млечных ацинусов за счет заместительного разрастания соединительной ткани с большим количеством жировых клеток и инфильтрацией немногочисленными лимфоидными клетками. Определяли снижение высоты клеток выстилки концевых отделов; в про-

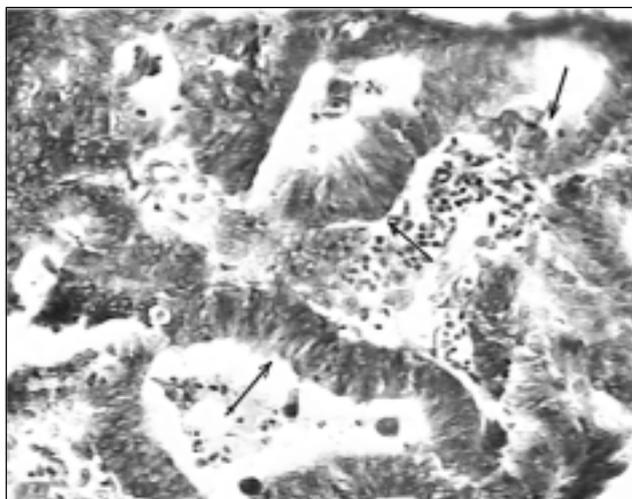
свете многих из них были видны скопления серозных масс увеличенной плотности. Просвет внутридольковых млечных протоков был расширен, высота клеток его эпителиальной выстилки снижена.

В молочной железе некоторых мышей с индуцированным и длительно протекающим гипотиреозом на первый план выступали атрофические изменения эпителия как млечных ацинусов, так и млечных протоков (внутридольковых и междольковых) (рис. 7). Эпителий выглядел резко уплощенным, а просветы этих структур — расширенными. Каких-либо существенных изменений со стороны соединительной ткани в дольках и между ними выявлено не было. Строма долек выглядела слегка отечной и была инфильтрирована единичными лимфоидными клетками.

В молочной железе некоторых животных определяли злокачественный опухолевый рост железистых эпителиальных комплексов в виде трубок с отчетливым, местами расширенным просветом. По совокупным признакам разновидность опухоли представляет собой протоковую аденокарциному (рис. 8). У некоторых мышей со злокачественной опухолью в молочной железе были выявлены метастазы аналогичной опухоли типа протоковой аденокарциномы в регионарных лимфатических узлах. В некоторых лимфатических узлах опухолевая ткань полностью замещала корковый слой и паракортикальную зону. В отличие от первичной опухоли, на границе между тканями опухолевой тканью и неизменной тканью лимфоузла отмечалась более выраженная десмопластическая реакция. В разрастаниях соединительной ткани были видны лимфатические капилляры, определялись участки скопления лимфоидных клеток невысокой или умеренной плотности. При морфологической оценке



а



б

Рис. 8. Аденокарцинома молочной железы у мышей с индуцированным и длительно протекающим гипертиреозом. Злокачественный опухолевый рост железистых эпителиальных комплексов (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином; а — окуляр — 10, объектив — 10; б — окуляр — 10, объектив — 20

распространенности опухолевого процесса были выявлены следующие изменения. Разрастание опухоли в центральной части узлов было менее характерным: между фрагментами мягкотных тяжей на месте утолщенных мозговых синусов определялись скопления опухолевых клеток, в основном не образовавших железистых комплексов.

Таким образом, частота возникновения рака молочной железы при индуцированном длительно протекающем гипотиреозе (тиреотоксикозе) на модели животных составила 86,7 и 30,0 % соответственно ( $p < 0,01$ ). Особенности гистологического строения тканей молочных желез животных с индуцированным гипертиреозом заключаются в выраженных атрофических изменениях, заместительном разрастании соединительной ткани (фиброз). Опухолевая ткань при раке молочной железы была представлена высоко- и умереннодифференцированной протоковой аденокарциномой. Особенности гистологического строения яичников у мышей с индуцированными и длительно протекающими гипер- и гипотиреозами выражаются глубокими атрофическими изменениями его герминативных компонентов, отсутствием генеративной функции, процессом хронического продуктивного воспаления, возникновением доброкачественных тубулярных железистых комплексов. Эти изменения в яичнике более выражены при индуцированном гипотиреозе.

Морфологическое развитие молочной железы грызунов зависит от тиреоидного статуса животного. У мышей с гипотиреоидным статусом развитие долек и альвеол достаточно замедленно, в то время как гипертиреоидное состояние значительно усиливает развитие ткани молочной железы [3]. Имеются данные, что некоторые гормоны, особенно пролактин [4] и эстрогены [5], принимают участие в канцерогенезе ткани молочной железы. В то время как ТГ оказывают прямое воздействие на рост и дифференцирование нормальной ткани молочной железы [12], их роль в канцерогенезе неоднозначна. Предыдущие исследования, в которых описывались попытки оценить роль гормонов щитовидной железы в развитии опухолей молочной железы, являются сложными в интерпретации. В одном исследовании регистрировался уровень возникновения опухолей молочной железы у мышей линии СЗН-А при индуцированном гипо- и гипертиреозе легкой степени, где не получено достоверных различий по уровню возникновения злокачественных новообразований в гипер- и эутиреоидной группах, хотя степень распространенности опухолевого процесса была выше у мышей с гипертиреозом [13]. В нашем исследовании мы индуцировали гипо- и гипертиреоз умеренной и тяжелой степеней с целью максимализации эффектов тиреоидных гормонов. При морфологическом исследовании неизмененных (неопухолевых) тканей

молочной железы и яичника получены явные свидетельства системного провоспалительного действия избыточных концентраций йодотиронинов. Описано, что ТГ обнаруживают селективные иммуномодулирующие эффекты [8]. Данное действие проявляется в системном ингибирующем действии на иммунную систему: подавляя хемотаксис, фагоцитоз, синтез цитокинов и активных форм кислорода в моноцитах, макрофагах, лейкоцитах, натуральных киллерах и лимфоцитах. С другой стороны, в остальных тканях, что подтверждено исследованиями на различных клеточных культурах [10, 11], ТГ активируют синтез тканеспецифичных провоспалительных генов и неангиогенез. Продемонстрированные фиброз тканей молочной железы и атрофические изменения яичников в гипертиреоидной группе животных являются следствием хронического оксидативного стресса под действием избыточных концентраций ТГ. Следует отметить, что роль хронического воспаления в канцерогенезе признается большинством авторов, и новые исследования в этой области лишь уточняют патогенетические механизмы [2, 5]. Поэтому, возможно, кроме пропролиферативного и ангиогенного действий, имеющих значение для опухолевой прогрессии, системное провоспалительное и иммуномодулирующее действие избыточных концентраций ТГ также способствует инициации и промоции опухолевого роста.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремнинская В. М. Фундаментальная и клиническая тиреоидология: руководство. — М.: Медицина, 2007. — 816 с.
2. Chiba T., Marusawa H., Ushijima T. Inflammation-associated cancer development in digestive organs: mechanisms and roles for genetic and epigenetic modulation // *Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 143. — № 3. — P. 550—563.
3. Harvey C. B., Williams G. R. Mechanism of thyroid hormone action // *Thyroid*. — 2002. — Vol. 12. — № 6. — P. 441—446.
4. Harvey C. B. Prolactin-induced mammary tumorigenesis is not a rodent-specific response // *Toxicol. Pathol.* — 2011. — Vol. 39. — № 6. — P. 1020—1022.
5. Hasselbalch H. C. Chronic inflammation as a promoter of mutagenesis in essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. A human inflammation model for cancer development? // *Leuk. Res.* — 2013. — Vol. 37. — № 2. — P. 214—220.
6. L-Thyroxine vs. 3,5,3'-triiodo-L-thyronine and cell proliferation: activation of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase / H. Y. Lin et al. // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2009. — Vol. 296. — № 5. — P. 980—991.
7. McGuire W. L., Chamness G. C., Costlow M. E., Richert N. J. Steroids and human breast cancer // *J. Steroid Biochem.* — 1975. — Vol. 6. — № 5. — P. 723—727.
8. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level / P. De Vito et al. // *Thyroid*. — 2011. — Vol. 21. — № 8. — P. 879—890.
9. Thyroid hormone causes mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of the nuclear estrogen receptor /

H. Y. Tang et al. // *Endocrinology*. — 2004. — Vol. 145. — № 7. — P. 3265 — 3272.

10. Thyroid hormone receptor-dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins / C. Shih et al. // *Endocrinology*. — 2004. — Vol. 145. — P. 2804 — 2814.

11. Thyroid hormone responsive genes in cultured human fibroblasts / L. C. Moeller et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 936 — 943.

12. *Vonderhaar B. K., Greco A. E.* Lobulo-alveolar development of mouse mammary glands is regulated by thyroid hormones // *Endocrinology*. — 1979. — Vol. 104. — № 2. — P. 409 — 418.

13. *Vonderhaar B. K., Greco A. E.* Effect of thyroid status on development of spontaneous mammary tumors in primiparous C3H mice // *Cancer Res.* — 1982. — Vol. 42. — № 11. — P. 4553 — 4561.

## РЕЗЮМЕ

*Р. И. Глушаков, С. Н. Прошин, А. В. Дробленков, Н. И. Тапильская*

**Морфологические изменения молочной железы и яичников у мышей с экспериментально измененным тиреоидным статусом**

Исследовали частоту возникновения рака молочной железы у инбредных мышей линии СЗН-А с измененным тиреоидным статусом. Выявлено, что частота возникновения рака молочной железы была достоверно выше у животных с длительно протекающим гипертиреозом по сравнению с гипотиреоидной группой ( $p < 0,01$ ). Первые опухоли были зарегистрированы на 21-й, 29-й, 36-й неделях эксперимента для гипертиреоидных, эутиреоидных и гипотиреоидных групп соответственно. Частота возникновения опухолей молочной железы по завершению эксперимента составила 86,6, 62,5 и 30,0 % для тех же групп соответственно. На протяжении всего эксперимента частота возникновения опухоли молочной железы в гипотиреоидной группе экспериментальных животных оказалась достоверно ниже по сравнению с эутиреоидной и гипертиреоидной группами. Морфологические изменения яичников у мышей с индуцированным гипертиреозом выражались глубокими атрофическими изменениями его железистых компонентов, отсутствием генеративной функции, процессом хронического продуктивного воспаления, возникновением доброка-

чественных опухолевых комплексов типа тубулярной аденомы. В молочной железе некоторых животных определялся злокачественный опухолевый рост железистых эпителиальных комплексов в виде трубок с отчетливым, местами расширенным просветом. По совокупным признакам разновидность опухоли представляет собой протоковую аденокарциному. Полученные результаты свидетельствуют о том, что увеличению частоты возникновения спонтанных опухолей молочной железы у мышей линии СЗН-А способствует длительно протекающее гипертиреоидное состояние.

**Ключевые слова:** гипертиреоз, рак молочной железы, мыши линии СЗН-А.

## SUMMARY

*R. I. Glushakov, S. N. Proshin, A. V. Droblenkov, N. I. Tapil'skaya*

**Morphological changes in the breast gland and ovary of mice with experimentally induced hyperthyroid condition**

The frequency of breast tumors has been studied in inbred C3H-A mice with affected thyroid status. It has been shown that frequency of breast tumors was significantly higher in the animals with hyperthyroid condition versus the hypothyroid group ( $p < 0.01$ ). The development of tumors was found on the 21, 29, and 36 weeks of the experiment for hyperthyroid, euthyroid, and hypothyroid, groups correspondingly. The frequency of breast tumors was 86.6, 62.5 and 30.0 % for hyperthyroid, euthyroid, and hypothyroid, correspondingly, at the end the experiment. Throughout the experiment the frequency of breast tumors in hypothyroid group was significantly lower as compared to the frequency of breast tumors in euthyroid and hyperthyroid as well. Morphological study elucidated the changes in ovary of mice with hyperthyroid status. The profound atrophic changes of the gland structures, absence of generative function, chronic inflammation, and development tubular adenoma were detected in the ovary of the hyperthyroid mice. In some animals the mammary glands were affected by malignant transformation characterized by development of glandular epithelial complexes as clear outlined tubes. It could be suggested that those tumors represent ductal adenocarcinoma. The data clear prove the idea that hyperthyroid condition triggers development of breast tumors.

**Key words:** hyperthyroid status, breast tumors, mice C3H-A.

© В. Н. Очколяс, Г. В. Катаева, 2014 г.  
УДК 616.831-006.484-02:577.152.3

**В. Н. Очколяс, Г. В. Катаева**

## МЕТАБОЛИЗМ ПЕРИТУМОРОЗНОЙ ЗОНЫ И АЛЬТЕРАЦИЯ NMDA- И AMPA-РЕЦЕПТОРОВ ГЛУТАМАТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЛИОМ ПОЛУШАРИЙ БОЛЬШОГО МОЗГА

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Институт мозга человека имени Н. П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург

## ВВЕДЕНИЕ

Современные морфологические оценки перитуморозной зоны при опухолях головного мозга констатируют наличие в ней сложных патологических изменений со стороны клеточного состава, сосудов, межклеточного пространства [5]. Подобный истоморфоз позволяет предположить наличие значительных изменений биохимических реакций и энергетического метаболизма в окружающих опухоль мозговых структурах. В конечном итоге, эти реакции могут определять особенности клинической картины глиом полушарий большого мозга, в том числе и наличие эпилептического синдрома в клинической картине заболевания.

Таблица 1

**Распределение больных с глиомами полушарий большого мозга в контрольной и исследуемой группах по гистологическому типу и степени злокачественности опухоли**

Гистологический тип	Степень анаплазии	Контрольная группа (n = 5)		Исследуемая группа (n = 7)		Всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Анапластическая астроцитомы	III	2	40	7	100	9	75
Глиобластома	IV	2	40			2	16,7
Анапластическая олигодендроглиома	III	1	20			1	8,3
Итого		5	100	7	100	12	100

Ранее считалось, что просудорожный эффект растущей опухоли головного мозга связан с компрессией мозговых структур и нарушением кровообращения в перифокальной зоне [2]. Однако ряд исследований показали, что в перифокальной зоне в процессе бластоматозного роста регистрируется повышенная возбудимость глутаматэргических структур. Дальнейшие исследования выявили, что клетки глиомы по мере роста и увеличения степени анаплазии активно выделяют глутамат в концентрациях, которые могут вызывать повышенную возбудимость нейронов, отек и, в конечном итоге, широко распространенное разрушение тканей в перифокальной зоне [17, 20].

**Цель работы:** улучшение результатов лечения больных с симптоматической эпилепсией опухолевой этиологии на основании изучения особенностей перифокального метаболизма глиом и альтерации NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата в патогенезе заболевания.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 12 больных с глиомами полушарий большого мозга, проходивших обследование и лечение в клинике ИМЧ РАН. Мужчин было 7 (58,3%), женщин — 5 (41,7%). Возраст больных варьировал от 19 до 61 года. Исследуемую группу составили 7 (58,3%) больных, в клинической картине заболевания которых регистрировались эпилептические припадки, контрольную — 5 (41,7%) больных, у которых эпилептических припадков не наблюдалось. В общей серии наблюдений у 9 (75%) больных была выявлена анапластическая астроцитомы, у 2 (16,7%) — глиобластома, у 1 (8,3%) — анапластическая олигодендроглиома. Распределение больных по степени злокачественности опухоли в контрольной и исследуемой группах приведено в табл. 1.

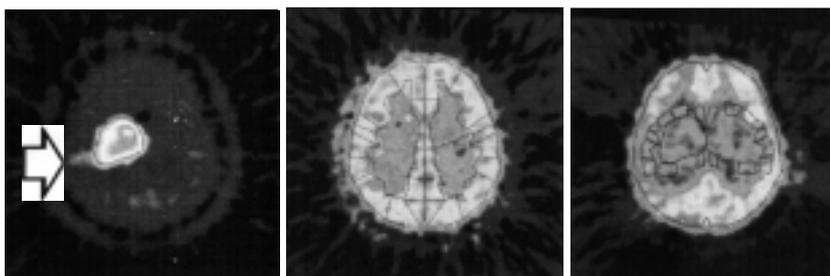
В фазе клинической субкомпенсации находились 8 (66,7%) больных, в фазе умеренной клинической декомпенсации — 4 (33,3%) больных. Достоверных различий по полу, возрасту, уровню компенсации заболевания в сравниваемых группах не выявлено. У всех больных диагноз был подтвержден морфологическим исследованием удаленной опухоли.

Больные обследованы в рамках диагностического комплекса, включавшего оценку соматического и неврологического статуса, нейроофтальмологическое исследование, МРТ с МР-ангиографией, ЭЭГ. Всем больным была выполнена позитронно-эмиссионная томография головного мозга (ПЭТ) с 2 радиофармпрепаратами (РФП): 2-[<sup>18</sup>F]Фтор-2-дезоксид-Д-глюкозой (<sup>18</sup>F-ФДГ) и L-[метил-<sup>11</sup>C]-метио-

нином (<sup>11</sup>C-метионин). Исследования выполнены на позитронно-эмиссионном томографе «РС2048-15В» фирмы *Scanditronix* (Швеция). Для оптимизации межобъектного сравнения томограмм и локализации определенных анатомических структур головного мозга индивидуальные изображения приводились к стандартной форме — координатному пространству стереотаксического атласа [19] — при помощи программы, разработанной в ИМЧ РАН [14]. Последующая обработка томограмм производилась автоматизированно с использованием программы, разработанной в приложении «MatLab» [1]. В процессе обработки в структуре сканов, полученных при ПЭТ с <sup>18</sup>F-ФДГ, конгруэнтных сканам, полученным при ПЭТ с <sup>11</sup>C-метионином и анатомическим областям стереотаксического атласа [19], вычленялась область опухоли, которая выбиралась по границе накопления <sup>11</sup>C-метионина в 50% от максимума. Зона ПЭТ скана в пределах 1,5 см от края опухолевого узла считалась принадлежащей к перитуморозной. В этой зоне в рамках очерченных в стереотаксическом атласе структур, принадлежащих к белому и серому веществу мозга, определялась накопленная активность РФП в мКи/см<sup>3</sup>. Относительная оценка метаболизма перифокальной зоны глиом проводилась методом сравнения накопления <sup>18</sup>FDG в области интереса (ОИ) с референтной зоной в противоположном полушарии путем вычисления процентного отношения накопленной активности РФП по всем срезам, захватывающим опухоль (рисунок).

В качестве оценки степени альтерации рецепторов глутамата использован иммуноферментный метод полуколичественного определения уровня аутоантител (ААТ) к NR2A-субъединице NMDA (NR2A) и GluR1-субъединице AMPA-рецепторов (GluR1) глутамата. Нормальный уровень ААТ определен в 75–110% [3, 4].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием прикладной лицензионной программы «Statistica 10.0». Для установления достоверности различий использовали критерий Колмогорова — Смирнова, для установления зависимости — ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Результаты считали статистически



ПЭТ головного мозга с <sup>11</sup>C-метионином: выделена ОИ, соответствующая узлу опухоли

Приведение ПЭТ-изображения к координатному пространству стереотаксического атласа [19]

ПЭТ головного мозга с <sup>18</sup>F-ФДГ: выделены ОИ, соответствующие перифокальной зоне на расстоянии 1,5 см от границ опухолевого узла и референтные участки в левом полушарии

Этапы оценки метаболизма перифокальной зоны по данным ПЭТ

значимыми при  $p < 0,05$ . В тексте работы показатели приведены в их среднем значении со стандартной ошибкой среднего ( $M \pm m$ ).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

При анализе уровня метаболизма <sup>18</sup>FDG в перифокальной коре в сравниваемых группах выявлено снижение этого показателя, при этом снижение в контрольной группе было большим ( $p < 0,05$ ). При анализе уровня метаболизма <sup>18</sup>FDG в перифокальном белом веществе в сравниваемых группах выявлена аналогичная динамика ( $p < 0,05$ ). Сравнительная оценка метаболизма в перифокальных корковых структурах и перифокальном белом веществе у больных контрольной и исследуемой групп приведена в табл. 2; 3.

При сравнительном анализе средних уровней ААТ к NR2A и GluR1 в исследуемой группе больных ( $n = 7$ ) выявлено повышение обеих показате-

лей выше верхней границы нормы на 33,5 и 52,9 % соответственно. При этом повышение уровня ААТ к GluR1 было большим ( $p < 0,05$ ). У больных с супратенториальными глиомами контрольной группы ( $n = 5$ ) средний уровень ААТ к NR2A превышал верхнюю границу нормы на 53,1%, а также превышал аналогичный уровень в исследуемой группе больных ( $p < 0,05$ ). Средний уровень ААТ к GluR1 в этой группе превышал верхнюю границу нормы на 44,2% и достоверно не отличался от аналогичного уровня ААТ к GluR1 в контрольной группе.

Сравнительная оценка уровней

ААТ к NR2A-субъединице NMDA- и GluR1-субъединице AMPA-рецепторов глутамата у больных с супратенториальными глиомами контрольной и исследуемой групп приведена в табл. 4.

Проведен анализ зависимости динамики метаболизма в перифокальной зоне глиом и особенностей альтерации NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата. В общей серии наблюдений ( $n = 12$ ) снижение метаболизма в перифокальной коре и перифокальном белом веществе коррелировало с увеличением уровня ААТ к NR2A (соответственно  $r = -0,608$ ;  $p = 0,0358$  и  $r = -0,577$ ;  $p = 0,049$ ). Статистически значимой корреляционной зависимости уровня ААТ к GluR1 и динамики метаболизма в перифокальной зоне не выявлено.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Высокотехнологичные патоморфологические исследования опухолей головного мозга, проведенные в последние годы, показали, что глиальные опухоли по мере увеличения их степе-

ни анаплазии начинают самостоятельно вырабатывать глутамат [17, 18]. Глутамат высвобождается из клеток глиомы посредством SXC-системы транспорта и снижения экспрессии и реверсии EAAT 1, 2 транспортеров глутамата [8, 15, 18, 20]. Инактивация глутамата происходит за счет высокоспецифичного захвата его астроцитамиперифокальной зоны. При превышении потенциальных возможностей астроцитов или их гибели уровень глутамата значительно увеличивается [7, 9, 16]. В этих условиях происходит активация и последующая альтерация NMDA- и AMPA-ионотропных глутаматных рецепторов, которая создает электрофизиоло-

Таблица 2

Сравнительная оценка метаболизма в перифокальных корковых структурах у больных с глиомами полушарий большого мозга ( $n=12$ ) по данным ПЭТ с <sup>18</sup>F-ФДГ (в мКи/см<sup>2</sup>)

Номер в группе	Больной	Количество горизонтальных сканов	Перифокальные корковые структуры		Референтная сторона		Динамика метаболизма ( $\pm$ %)
			M	m	M	m	
<i>Исследуемая группа</i>							
1	К.	4	78,38	4,21	81,09	5,49	-3,34
2	Л.	3	130,05	5,09	142,8	4,92	-8,93
3	Д.	3	239,35	8,27	251,73	7,67	-4,91
4	Л.	3	246,77	12,47	259,17	11,81	-4,78
5	И.	4	130,05	5,09	138,83	4,92	-6,32
6	В.	5	237,89	12,33	259,41	12,17	-8,3
7	А.	4	174,3	6,45	182,72	10,07	-4,61
<i>Контрольная группа</i>							
1	В.	5	128,93	12,47	193,84	11,81	-33,49
2	З.	4	144,07	11,24	157,34	4,96	-8,43
3	В.	4	332,48	34,07	493,85	14,65	-32,68
4	К.	4	244,27	34,07	292,72	14,65	-16,55
5	Л.	4	195,66	11,24	220,05	4,96	-11,08

Таблица 3

Сравнительная оценка метаболизма в перифокальном белом веществе у больных с глиомами полушарий большого мозга (n=12) по данным ПЭТ с <sup>18</sup>F-ФДГ (в мКи/см<sup>3</sup>)

Номер в группе	Больные	Количество горизонтальных сканов	Перифокальное белое вещество		Референтная сторона		Динамика метаболизма (± %)
			М	m	М	m	
Исследуемая группа							
1	К.	4	59,06	4,92	56,96	7,87	3,69
2	Л.	3	103,1	7,32	95,33	3,03	8,15
3	Д.	3	212,42	12,89	243,25	17,16	-12,67
4	Л.	3	123,98	12,62	148,68	10,59	-16,62
5	И.	4	103,1	7,32	95,33	3,03	8,15
6	В.	5	177,89	35,17	171,41	24,28	3,78
7	А.	4	96,28	11,75	108,82	5,45	-11,52
Контрольная группа							
1	В.	5	100,24	12,62	123,08	10,59	-18,56
2	З.	4	83,93	3,37	99,74	7,1	-15,85
3	В.	4	191,85	18,75	266,47	15,19	-28
4	К.	4	193,87	18,75	268,49	15,19	-27,79
5	Л.	4	172,62	3,37	210,33	7,1	-17,93

гическую базу для возникновения пароксизмального деполяризационного сдвига мембранного потенциала (ПДС), являющегося нейрофизиологической основой эпилепсии, а также приводит к запуску механизмов некроза и апоптоза нейрона [11, 12]. При том что ПДС мембранного потенциала является суммационным патологическим феноменом, важнейшее значение в его формировании отводится AMPA-рецепторам глутамата [9, 10]. Подобные особенности бластоматозного роста на клеточном и субклеточном уровне формируют специфику клинической картины заболевания, в том числе и наличие эпилептического синдрома у данной категории больных.

Реализация эффекта эксайтотоксичности через активацию и последующую альтерацию NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата в условиях бластоматозного роста носит стадийный характер. В условиях субэксайтотоксичности происходит преимущественная альтерация AMPA-рецепторов глутамата. Средний уровень ААТ к GluR1 в исследуемой группе (n = 7) превышал средний уровень ААТ к NR2A (p < 0,05). При сравнительном анализе уровней метаболизма перифокальной зоны в этой группе регистрировалось меньшее его снижение по сравнению с группой контроля (p < 0,05), а у 4 (57,1%) больных исследуемой группы регистрировалось незначительное увеличение метаболизма в перифокальном белом веществе.

При усилении эксайтотоксического эффекта глутамата вследствие увеличения его выброса клетками опухоли и снижении поглощения его астроцитами перифокальной зоны нарастает альтерация NMDA-рецепторов глутамата. У больных супратенториальными глиомами контрольной группы (n = 5) средний уровень ААТ к NR2A превышал верхнюю границу нормы на 53,1%, а также аналогичный уровень в исследуемой группе больных (p < 0,05). Уровень ААТ к GluR1 в этой группе также превышал верхнюю границу нормы на 44,2% и не отличал от аналогичного уровня ААТ к GluR1 в исследуемой группе (p > 0,05). При анализе уровня метаболизма перифокальной зоны в контрольной группе регистрировалось значимое его снижение как в перифокальных корковых структурах, так и белом веществе (p < 0,05). В общей серии наблюдений (n = 12) снижение метаболизма в перифо-

кальной коре и перифокальном белом веществе коррелировало с увеличением уровня ААТ к NR2A (p < 0,05).

При высоком уровне ААТ к GluR1 в группе контроля эпилептических припадков у больных этой группы зарегистрировано не было. Значительное повышение уровня ААТ к NR2A-субъединице NMDA-рецепторов глутамата отражает запуск механизмов некроза клеточных структур перифокальной зоны, реализуемых через глутамат-кальциевый каскад, включающий альтерацию NMDA-рецепторов [6, 12]. Высокий уровень ААТ к GluR1 и значимое снижение перифокального метаболизма по данным ПЭТ подтверждает этот факт, отражая течение деструктивного процесса в перифокальной зоне, который по темпу развития опережает потенциальную ирритацию мозговых структур с клиническими проявлениями в виде эпилептических припадков.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Громова К. Е., Пыко С. А., Ульяницкий Ю. Д. Статистический анализ данных позитронно-эмиссионной томографии // Известия СПбГЭТУ «ЛЭТИ». – 2011. – № 7. – С. 10 – 15.
2. Дубикайтис Ю. В., Тиглиев Г. С., Полякова В. Б. и др. Патофизиологические механизмы формирования эпилеп-

Таблица 4

Сравнительная оценка уровней ААТ к NR2A-субъединице NMDA- и GluR1-субъединице AMPA-рецепторов глутамата у больных с супратенториальными глиомами контрольной и исследуемой групп

Группа	Уровень ААТ к NR2A-субъединице NMDA-рецепторов глутамата (%)		Уровень ААТ к GluR1-субъединице AMPA-рецепторов глутамата (%)	
	М	m	М	М
Исследуемая (n = 7) <sup>1</sup>	146,86	3,4602	168,29	5,6641
Контрольная (n = 5) <sup>2</sup>	186,40*	6,8746	158,60	3,1717

<sup>1, 2</sup> – условные обозначения групп сравнения; \* – разница достоверна по сравнению с <sup>1</sup> (p < 0,05).

тического синдрома у нейрохирургических больных // Хирург. лечение эпилепсии. — Тбилиси, 1985. — С. 71 — 73.

3. Пат. 2146826 Российская Федерация, МПК <sup>7</sup>G01N33/68C07K2/00, C07K14/705, C07K16/28, C07K17/00, G01N33/535, G01N33/53, A61K39/00. Диагностический набор реагентов «CIS-тест» для выявления ишемической болезни головного мозга млекопитающих / Дамбинова С.А.; заявитель и патентообладатель Дамбинова С.А. — № 98107477/13; заявл. 24.04.1998; опубл. 20.03.2000, Бюл. № 16.

4. Пат. 2112243 Российская Федерация, МПК<sup>6</sup>G01N33/53, C12Q1/04, A61K39/00. Набор «ПА-тест» для диагностики неврологических заболеваний / Дамбинова С.А.; заявитель и патентообладатель Дамбинова С.А. — № 95120299/13; заявл. 29.11.1995; опубл. 27.05.1998, Бюл. № 6.

5. Розуменко В. Д., Усатов С. А. Характеристика перифокальных реакций в патогенезе клинических проявлений опухолей головного мозга // Украин.нейрохірург. журн. — 2001. — Т. 4. — С. 92 — 98.

6. Farooqui A. A., Haun S. E., Horrocks L. A. Ischemia and hypoxia // Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects / eds. by G. J. Siegel [et al.]. — 5<sup>th</sup> ed. — N. Y.: Raven press, 1994. — Chapt. 42. — P. 867 — 884.

7. Haydon P. G., Carmignoto G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling // *Physiol. Rev.* — 2006. — Vol. 86. — P.1009 — 1031.

8. Hertz L., Zielke H. R. Astrocytic control of glutamatergic activity: astrocytes as stars of the show // *Trends Neurosci.* — 2004. — Vol.27. — № 12. — P. 735 — 743.

9. Holmes G. L., Ben-Ari Y. The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain // *Pediatr. Res.* — 2001. — Vol. 3. — № 49. — P. 320 — 325.

10. Jefferys J. Basic mechanisms of focal epilepsies // *Experimental physiology.* — 1990. — № 75. — P.127 — 162.

11. Matsumoto H., Ajmone-Marsan C. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: interictal manifestations // *C. Exp. Neurol.* — 1964. — № 9. — P. 286 — 304.

12. Olney J. W. New mechanisms of excitatory transmitter neurotoxicity // *J. Neural. Transm. — Suppl.* — 1994. — Vol. 43. — P. 47 — 51.

13. Pang J. J., Gao F., Barrow A. et al. How do tonic glutamatergic synapses evade receptor desensitization? // *J. Physiol.* — 2008. — Vol.586. — № 12. — P. 2889 — 2902.

14. Rokhlin A. S., Kostenikov A. N., Korotkov A. D. et al. Linear spatial normalization of the human brain using Scanditronix PC2048-15B // *Human Brain Mapping.* — 1995. — Vol. 3. — Suppl. 1. — P. 75.

15. Savaskan N. E., Heckel A., Hahnen E. Small interfering RNA-mediated xCT silencing in gliomas inhibits neurodegeneration and alleviates brain edema // *Nat. Med.* — 2008. — Vol. 14. — № 6. — P. 629 — 632.

16. Seifert G., Carmignoto G., Steinhauser C. Astrocyte dysfunction in epilepsy // *Brain Res. Rev.* — 2010. — Vol. 63. — P. 212 — 221.

17. Sontheimer H. Glutamate and tumor-associated epilepsy // *Oncotarget.* — 2011. — № 2. — P. 823 — 824.

18. Takano T., Lin J. H., Arcuino G. et al. Glutamate release

promotes growth of malignant gliomas // *Nat. Med.* — 2001. — Vol. 7. — № 9. — P. 1010 — 1015.

19. Talairach J., Tournoux P. Co-planar Stereotactic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging. — N.-Y.: Thieme, 1988. — 122 p.

20. Ye Z. C., Sontheimer H. Glioma cells release excitotoxic concentrations of glutamate // *Cancer Res.* — 1999. — Vol. 59. — № 17. — P. 4383 — 4391.

## РЕЗЮМЕ

*В. Н. Очколяс, Г. В. Катаева*

**Метаболизм перитуморозной зоны и альтерация NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата в патогенезе глиом полушарий большого мозга**

Обследованы 12 больных глиомами полушарий большого мозга. Использован иммуноферментный метод количественного определения уровня аутоантител к NR2A субъединице NMDA- и GluR1-субъединице AMPA-рецепторов глутамата. Всем больным была выполнена позитронно-эмиссионная томография головного мозга с 2 радиофармпрепаратами: 2-[<sup>18</sup>F]Фтор-2-дезоксид-Д-глюкозой и L-[метил-<sup>11</sup>C]-метионином. Изучены особенности альтерации NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата и последовательность изменений метаболизма в перифокальной зоне глиом полушарий большого мозга. Показано преимущественное повышение уровня аутоантител к GluR1-субъединице AMPA-рецепторов глутамата у больных с глиомами, текущими с эпилептическим синдромом.

**Ключевые слова:** глиома, эпилептический синдром, NMDA-рецепторы глутамата, AMPA-рецепторы глутамата, позитронно-эмиссионная томография, перифокальная зона.

## SUMMARY

*V. N. Ochkoilyas, G. V. Kataeva*

**Metabolism peritumorous zone and alteration AMPA- and NMDA-glutamate receptors in the pathogenesis of gliomas of the cerebral hemispheres**

Examined 12 patients with gliomas of the big hemispheres of a brain. Used immunoenzyme method for semiquantitative determination of the level of autoantibodies to NR2A-subunit of NMDA- and GluR1-subunit of AMPA-receptors of glutamate. All patients were performed positron emission tomography of the brain with 2 radiopharmaceuticals: 2-[<sup>18</sup>F] fluoro-2-deoxy-D-glucose and L-[methyl-<sup>11</sup>C]-methionine. Features of alteration of NMDA- and AMPA-receptors of a glutamate and sequence of changes of a metabolism in a perifocal zone in gliomas of the cerebral hemispheres are studied. It is shown pre-emptive increase the level of autoantibodies to GluR1-subunit of AMPA-receptors of glutamate in patients with gliomas, current with epileptic syndrome.

**Key words:** glioma, epileptic syndrome, NMDA-glutamate receptors, AMPA-glutamate receptors, positron emission tomography, perifocal zone.

© В. С. Кучер, Н. Е. Водопьянова, 2014 г.  
УДК 614.23/.25-057-084:613.86

**В. С. Кучер, Н. Е. Водопьянова**

## ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ КАК КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ И КОРРЕКЦИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА

Кафедра психологического обеспечения профессиональной деятельности Санкт-Петербургского государственного университета; Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, Санкт-Петербург

Большинство исследований проблемы выгорания конца XX в. было сосредоточено на теоретическом описании данного феномена и накоплению эмпирической базы факторов и детерминант, обуславливающих его возникновение. Современный период отличается смещением исследований на поиск эффективных способов противодействия данному синдрому. Врачи и другие медицинские работники оказались наименее социально защищенными и наиболее подверженными профессиональному выгоранию при необходимости постоянной рефлексии на содержание предмета своей деятельности.

**Целью** настоящей работы является теоретический анализ и систематизация современных представлений о стратегиях и способах профилактико-коррекционной работы с профессиональным выгоранием субъектов медицинского труда.

Анализ зарубежной и отечественной специальной литературы показывает, что по критерию ключевых причин развития выгорания выделяются три основных подхода: организационно-ориентированный (профессионально-ситуационный), личностно-ориентированный и профессионально-комплексный, интегрирующий превенции на личностном и организационном уровнях.

В настоящее время профилактико-коррекционная работа с синдромом профессионального выгорания проводится в трех основных направлениях: организационном, фармакологическом, психологическом. Приверженность какому-либо чистому направлению или их различным сочетаниям определяется индивидуальными предпочтениями исследователей. Имеющиеся программы основаны на оказании психологической помощи: психопрофилактике, психодиагностике, психокоррекции, психологическом консультировании, психотерапии.

Программы в организационном направлении включают в себя мероприятия, направленные на снижение стрессогенности организационной сре-

ды и культуры: оптимизация рабочих нагрузок, внедрение новых, более совершенных технологий работы, оптимизация гигиенических условий труда, снижение рабочей нагрузки путем оптимизации структуры профессиональной деятельности [13].

К эффективным организационно-ориентированным методам относятся наставничество, супервизорство, проведение дебрифингов, повышение квалификации, планирование карьерного роста [5, 7].

Фармакологическое направление основано на оказании помощи с использованием медикаментозных препаратов. В рамках данного подхода для оказания помощи применяется фармакологическая терапия. Авторы в случае наслоения клинической симптоматики (астения, депрессия и др.) при развитии профессионального выгорания рекомендуют индивидуальную консультативную психотерапевтическую помощь с корректирующей медикаментозной терапией [1, 10, 12].

Мероприятия в рамках организационного и фармакологического направлений могут разрабатываться для всех сфер профессиональной деятельности. Программы психологического направления, приведенные в таблице, разрабатывались исследователями для различных специальностей медицинской деятельности, в целях профилактики и коррекции профессионального выгорания. Большинство программ нацелены на работу с отдельными качествами и реакциями субъектов труда, на оптимизацию профессиональных коммуникаций.

Анализ эффектов многих предлагаемых программ показывает, что для профилактики и коррекции профессионального выгорания недостаточно кратковременных мероприятий в рамках психологической помощи [5]. На наш взгляд, наиболее результативным является построение программ в рамках психологического сопровождения.

Переход от устоявшихся понятий психологической помощи, психологического содействия и психологической поддержки к комплексной парадигме психологического сопровождения обусловлен новыми знаниями и потребностями общества [3, 4].

С нашей точки зрения, психологическое сопровождение не является синонимом психологической помощи, поддержки или психологического содействия, как это принято многими исследователями. Психологическое сопровождение — это гораздо более широкий вид социально-психологической деятельности психолога, направленный на психологическое обеспечение этапов профессиональной деятельности, ориентированный на будущее, на создание условий, в которых активизируются субъектная активность личности, скрытые ресурсы и возможности для наиболее адаптивного взаимодействия с окружающим миром.

В связи с этим концепция психологического сопровождения ориентирована на системный и про-

лонгированный характер с учетом теоретико-методологической базы (концепции, целей, задач, системного подхода, критериев эффективности) и направленного на активизацию субъектно-личностных ресурсов противодействия выгоранию на всех стадиях профессионального развития.

Н. Е. Водопьянова выделяет следующие стадии профессионального развития и сопутствующие ему уровни выраженности выгорания:

1) прогрессивная стадия профессионализации — положительное взаимодействие между профессией и личностью, в которой происходит нарастание профессиональных ресурсов — выгорание отсутствует;

2) стадия стагнации в развитии профессиональных ресурсов вследствие профессиональных кризисов или снижения субъектной активности и уменьшения профессиональных ресурсов. Появляются первые признаки процессов выгорания, которые еще мало осознаются субъектом труда [5, 6];

3) развивающаяся деструктивная стадия профессионализации — отрицательное взаимодействие между профессией и личностью сопровождается снижением субъектной активности и субъектно-личностных ресурсов, утратой профессиональной идентичности и профессиональных ценностей;

4) прогрессирующая деструктивная стадия профессионализации — крайне высокая выраженность выгорания, переход от профессиональных деструкций к стойким профессиональным деформациям.

На основе представленной выше идеи инволюции профессиональных ресурсов в ходе стадийного развития профессионального выгорания была разработана экспериментальная программа психологического сопровождения врачей «Персональные ресурсы противодействия профессиональному выгоранию».

Данная программа имеет пролонгированный характер (6 — 12 месяцев, 2 раза в неделю в течение первого месяца и далее 1 — 2 раза в месяц в формате группового и индивидуального консультирования), учитывает стадии развития выгорания у врачей.

Ориентирована на активизацию психологических ресурсов совладания с трудными профессиональными ситуациями: развитие положительного самоотношения, положительной рефлексии, психической саморегуляции, потребности в саморазвитии, осознания и вербализации неадаптивных когнитивных, искажающих восприятие реальности, коммуникативной компетентности, позитивных установок на самоэффективность и устойчивости к рабочим стрессам, более гибкого, адаптивно-активного поведения профессионала. Второй целью программы является повышение ресурсообеспечения медицинского персонала.

В качестве методологической основы выступает системный подход, теория функциональных систем П. К. Анохина, работы А. Р. Лурия по описанию взаимодействия основных функциональных блоков мозга, идеи когнитивной и рационально-эмотивной терапии А. Бека и Р. Эллиса, теория отношений В. Н. Мясищева и руководства В. Д. Тополянского об энергетическом потенциале организма.

Задачами программы являются:

1) расширение знаний в области психологии профессионального здоровья и профессионального выгорания;

2) повышение мотивации к самоизменению ради противодействия профессионально-личностным деформациям и повышения качества жизни;

3) снижение уровня психофизической напряженности и повышение уверенности в возможности саморегуляции;

4) изменение иррациональных убеждений на рациональные в трансактном взаимодействии для самостоятельного нахождения ресурсов совладания для более гибкого адекватного ответа на трудности конкретной ситуации.

По результатам пилотажного исследования была выявлена положительная динамика программы в снижении профессионального выгорания [7] с возможностью интерпретировать полученные данные как следствие повышения психологического благо-

#### Работа с профессиональным выгоранием медицинских работников в психологическом направлении

Профилактически коррекционная мишень	Содержание/эффективность
Снятие действия стрессового агента, улучшение условий труда, характер межличностных взаимодействий, личностные реакции и заболеваемость	1. Определение краткосрочных и долгосрочных целей. 2. Достижение краткосрочных целей. 3. Технические перерывы. 4. Освоение путей управления стрессом, саморегуляции, самопрограммирования. 5. Профессиональное развитие и самосовершенствование. 6. Уход от ненужной конкуренции. 7. Поддержание хорошей физической формы [2]. Эффективность программы эмпирическим исследованием не подтверждена
Дисгармоничность совладающего поведения, тревожные симптомы	Программа "Осознанный стресс": анкетирование, просветительская работа, группы поддержки в поликлиниках, службы доверия в обществе стоматологов, повышение интеллектуального уровня, расширение круга интересов, увлечений [11]. Эффективность программы эмпирическим исследованием не подтверждена
Личностные факторы	Балинтовские группы. Эффективно снижает степень выраженности синдрома эмоционального выгорания у наркологов, влияет на их защитно-совладающую сферу [8]
Самодиагностика, самопомощь	Курс психозологии: обучение способам самодиагностики состояний дезадаптации психики и способам быстрой и доступной самопомощи. Эмпирические данные об эффективности программы не опубликованы [9]

получия; изменения иррациональных убеждений, обучения навыкам саморелаксации.

## ВЫВОДЫ

Психологическое сопровождение медицинского персонала в целях профилактики и коррекции профессионального выгорания осуществляется в форме групповых тренингов и индивидуальных консультаций, носит пролонгированный характер и проходит сквозь все стадии профессионального развития.

Положительный эффект программы достигается в результате комплексного психосоматического подхода. Продуктивными являются идеи когнитивной и рационально-эмотивной психотерапии, а также обучение навыкам релаксации, саморегуляции.

Необходимость научно-обоснованных программ психологического сопровождения медицинского персонала обусловлена, с одной стороны, сохранением здоровья медицинских работников и эффективностью их профессиональной деятельности; с другой — важностью формирования культуры психологического обеспечения медицинской деятельности в условиях рыночной экономики (кадровая политика организации, найм, стимулирование и мотивирование персонала).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акарачкова Е. С. Хронический стресс и нарушение профессиональной адаптации // Журн. неврол. и психиатрии. — 2011. — №5. — С. 56–59.
2. Бабанов С. А., Михайлов В. И. Синдром эмоционального выгорания у медицинских работников // Вестник неврол., психиатрии и нейрохирургии. — 2012. — сент. — С. 70–77.
3. Бардигер Г., Ромазан И., Чередникова Т. Психологическое сопровождение естественного развития маленьких детей. — 2-е изд. — СПб.: Стройлеспечать, 1996. — 90 с.
4. Битянова М. Р. Организация психологической работы в школе. — М.: Совершенство, 1997. — 298 с.
5. Водопьянова Н. Е. Профилактика и коррекция синдрома выгорания: методология, теория, практика. — СПб.: СПбГУ, 2011. — 160 с.
6. Водопьянова Н. Е., Старченкова Е. С. Стресс-менеджмент: настоящее и будущее // Психологическое обеспечение профессиональной деятельности: теория и практика / под ред. проф. Г. С. Никифорова. — СПб.: Речь, 2010. — 816 с.
7. Кучер В. С. Релаксационные мероприятия в структуре психологического сопровождения медицинского персонала. Психология развития и стагнации личности в рамках современного общества // I Международ. науч. Интернет-конф.: Материалы конф. (Казань, 19 февр. 2013 г.) / сост. Д. Н. Синяев. — Казань, 2013. — 225 с.
8. Лукьянов В. В. Защитно-совладающее поведение и синдром «эмоционального выгорания» у врачей наркологов, их коррекция и влияние на эффективность лечения больных: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2007.
9. Решетова Т. В., Жигалова Т. Н. Синдром выгорания медицинских работников и возможности учебного процесса для его профилактики // Медицина XXI век. — 2007. — № 6 (7). — С. 88–90.

10. Решетова Т. В., Мазурок В. А., Жигалова Т. Н. Эмоциональное выгорание, астения и депрессия у медицинских и социальных работников — ресурсы коррекции // С-ЗГМУ им. И. И. Мечникова СПб. — С. 105–111.

11. Фокина Т. Ю. Личностно-психологические аспекты синдрома эмоционального выгорания у врачей-стоматологов: автореферат. — М., 2009.

12. Чутко А. С., Сурушкина С. Ю., Никишена И. С. и др. Коррекция клинических проявлений синдрома эмоционального выгорания // Журнал неврол. и психиатрии. — 2009. — № 2. — С. 66–68.

13. Maslach C., Goldberg J. Prevention of burnout: new perspectives // Applied and Preventive Psychology. — 1998. — Vol. 7. — P. 63–74.

## РЕЗЮМЕ

*В. С. Кучер, Н. Е. Водопьянова*

**Психологическое сопровождение как комплексный подход к профилактике и коррекции профессионального выгорания медицинского персонала**

Синдром профессионального выгорания — это комплекс симптомов и признаков, проявляющийся в различных негативных психических состояниях на индивидуальном, межличностном и организационном уровнях, формирующийся вследствие длительного рассогласования между требованиями профессиональной среды и ресурсами специалиста. Анализ профилактических и коррекционных программ с точки зрения психологической помощи показал недостаточность такого подхода. В связи с данными представлениями, прогрессивным, на наш взгляд, является построение профилактических и коррекционных программ в рамках психологического сопровождения с позиции инволюции профессиональных ресурсов, с учетом теоретико-методологической базы (концепции, целей, задач, системного подхода, критериев эффективности), и направленных на активизацию субъектно-личностных ресурсов противостоятия выгоранию на всех стадиях профессионального развития.

**Ключевые слова:** профессиональное выгорание, медицинский персонал, коррекционно-профилактическая работа, психологическое сопровождение.

## SUMMARY

*V. S. Kucher, N. E. Vodopyanova*

**Psychological maintenance as an integrated approach to prevention and correction of professional burning out of the medical staff**

The syndrome of professional burning out is a complex of symptoms and signs evidenced in various negative psychic conditions at individual, interpersonal and organizational levels. It is formed owing to a long mismatch between the requirements of the professional environment and the resources of the expert. Analysis of the preventive and correctional programs as a psychological assistance showed insufficiency of such approach. Creation of preventive and correctional programs within psychological maintenance from the position of involution of professional resources, taking into account the theoretical — methodological basis (the concept, the purposes, tasks, system approach, criteria of efficiency) and the subjective-personal resources of counteraction directed at activation to burning out at all stages of professional development is progressive.

**Key words:** professional burnout, medical staff, correction and prevention, psychological maintenance.

## ПАМЯТКА ДЛЯ АВТОРОВ

«Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» – официальный научный журнал ПСПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов;
- реклама.

Общими критериями работ, принимаемых для публикации в «Ученых записках СПбГМУ», является актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Обычной формой рукописи является оригинальная статья, текст которой включает в себя введение, материалы и методы исследования, результаты проведенной работы, обсуждение результатов, список литературы.

Обзоры, лекции, статьи по истории медицины и работы, доложенные и одобренные Научным советом СПбГМУ, принимаются после предварительного согласования с Редакцией или по ее заказу.

Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное закрытое рецензирование) рукописей. На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высылается автору (соавторам) на доработку или отклоняется. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

Статьи, посвященные диссертационным исследованиям, публикуются в журнале бесплатно.

**Документы**, необходимые для представления статьи в редакцию:

1) статья на бумажном носителе в 2-х экземплярах с подписями всех авторов статьи с указанием их должностей и званий, рабочих адресов и телефонов для связи, а также с подписью руководителя подразделения;

2) электронный вариант статьи на CD-диске, соответствующий бумажному варианту;

3) направление от учреждения для публикации статьи в журнале «Ученые записки СПбГМУ»;

4) экспертное заключение руководителя об отсутствии в материале статьи сведений, не подлежащих опубликованию, подтверждением, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, сообщением о возможном конфликте интересов;

5) письмо-сопровождение, подтверждающее передачу прав на публикацию статьи в неограниченном количестве экземпляров, с подписями всех авторов.

Электронные версии статей, полученные через Интернет, без оригиналов указанных выше документов редакцией не рассматриваются.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в такой последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

## ЮРИДИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ

Подача рукописи означает, что описываемая работа не публиковалась ранее; что она не находится на рассмотрении где-либо еще; что ее публикация одобрена всеми авторами (соавторами) и организацией, где была выполнена работа.

Автор (соавторы) предоставляют издателю на срок до 10 лет следующие права:

- право на воспроизведение работы без ограничения тиража экземпляров;
- право на опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение произведения;

- право на распространение произведения любым способом, в том числе через Интернет;
- право на публичное использование и демонстрацию произведения в информационных, рекламных и прочих целях;
- право на доведение до всеобщего сведения;
- право на переработку произведения и внесение изменений;
- право на использование метаданных произведения (название, имя автора (правообладателя), аннотация, библиографические материалы и пр.) путем распространения и доведения до всеобщего сведения, обработки и систематизации, а также включения в различные базы данных и информационные системы;
- право переуступить на договорных условиях частично или полностью полученные по настоящим правилам публикации права третьим лицам без выплаты автору (соавторам) вознаграждения.

Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора (соавторов) с правилами журнала.

## ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

*Статьи* представляются в редакцию на дисках (CD-диск), подготовленных на любом IBM-совместимом компьютере в текстовом редакторе «Word» (версия 7.0 и выше) с распечаткой текста на белой бумаге в двух экземплярах. Работы должны быть напечатаны шрифтом TimesNewRoman, 14 кеглем, через два интервала с полями сверху – 20 мм, слева – 30 мм, справа – 10 мм, снизу – 20 мм. Все страницы статьи должны быть пронумерованы арабскими цифрами.

*Таблицы.* Каждая таблица должна быть напечатана на отдельной странице, иметь номер и название. Все графы в таблице должны иметь заголовок, сокращения слов в таблице допускаются только в соответствии с требованиями ГОСТ 1-5-68. Ранее опубликованный материал указывается в форме ссылки в конце заголовка таблицы. При внесении в материал таблиц изменений, необходимо предоставить письменное разрешение на воспроизведение от их автора (владельца).

*Рисунки* должны быть выполнены в двух экземплярах на одной стороне отдельных листов плотной белой гладкой бумаги или ватмана, размером не более 20×30 см, черной тушью; микрофотографии и рентгенограммы – на глянцевой бумаге (холодный глянec). Размер фотографий – 9×12 см. На обратной стороне каждого рисунка или фото указываются ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка и отмечается верх и низ. На рисунке должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подрисуночные подписи. Для всех иллюстративных материалов в тексте указывается их место. Для иллюстраций (рисунков, схем, диаграмм, фотографий), имеющих **электронную версию**, необходимо предоставлять ее **в виде отдельного файла в форматах tif, psx, bmp, xls** и т. п. на CD-диске. Для ранее опубликованных иллюстраций необходимо указать оригинальный источник в форме ссылки в конце подписи. При внесении в материал иллюстраций изменений, необходимо предоставить письменное разрешение на воспроизведение от их автора (владельца). Люди, изображенные на фотографиях, не должны быть узнаваемыми, либо автор должен представить в редакцию письменное разрешение на публикацию этих иллюстраций от лица, изображенного на фотографии.

Для *оригинальной статьи* суммарный объем (текст, иллюстрации, список литературы, резюме на русском и английском языках и ключевые слова) не должен превышать 10 страниц (бумага А4), напечатанных 14 кеглем, через 2 интервала. *Краткое сообщение* (до 4-х страниц) оформляется аналогичным образом, число иллюстраций и таблиц – не более трех, список использованной литературы в краткое сообщение не включается, резюме не требуется.

Объем и оформление других видов работ (обзоры, лекции или иное) согласуются с Редакцией заранее.

## СТАТЬИ, НАПРАВЛЕННЫЕ В ЖУРНАЛ, ДОЛЖНЫ ИМЕТЬ

*Титульный лист* (печатается на отдельной странице) включает: 1) название статьи; 2) ФИО автора (соавторов); 3) ученую степень автора (соавторов); 4) место (места) выполнения работы, служебный адрес (адреса) и телефон; 5) фразу «Авторы ознакомлены с памяткой для авторов и полностью согласны с имеющимися требованиями»; 6) подпись автора (соавторов); 7) источники финансирования. В нижней части этого листа следует проставить должность, ученое звание, степень, а также телефон, факс и e-mail (если имеются) автора, с которым Редакция будет поддерживать связь.

*Данные об авторах* указываются в последовательности, которая определяется их совместным решением и подтверждается подписями на титульном листе. Иные лица, внесшие вклад в выполнение рабо-

ты, недостаточный для признания авторства (не могущие принять на себя ответственность за содержание работы, но оказавшие техническую, финансовую, интеллектуальную помощь), должны быть перечислены (с их письменного разрешения) в разделе «Выражение признательности» после текста статьи.

*Список литературы* (печатается с новой страницы) составляется в алфавитном порядке: сначала работы отечественных авторов, затем иностранных авторов. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов. В тексте статьи ссылки нумеруются в квадратных скобках: [1], [3 – 6], [8, 9].

Фамилии иностранных авторов, упоминаемые в тексте статьи, даются в оригинальной транскрипции.

*Резюме*, объемом не более 150 слов, в котором коротко, но исчерпывающе излагается основное содержание работы. Резюме должно включать ФИО авторов, название работы и место ее выполнения; *ключевые слова* (не более 6), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Вся указанная информация приводится **на русском и английском языках**.

## ЭТИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ

*Защита прав человека и животных.* Рукописи, подаваемые на публикацию, должны содержать заявление о том, что исследования с участием человека/людей одобрены соответствующим комитетом по этике и проводились в соответствии с законодательством.

*Соблюдение прав пациентов и конфиденциальность.* Пациенты имеют право на соблюдение конфиденциальности, которую нельзя раскрывать без их согласия. Информация, позволяющая установить личность, включая ФИО пациентов, номера больниц и историй болезней, не должна публиковаться в виде письменных описаний и фотографий без предоставления письменного согласия пациента или его законного представителя. Авторы статьи должны предоставить в Редакцию письменное информированное согласие пациента или его законного представителя на распространение информации и сообщить об этом в статье.

## РАЗНОЕ

1. В статью рекомендовано включать не более 5 соавторов.
2. Титульный лист в общий объем оригинальной статьи или краткого сообщения не включается.
3. В материалах, направленных в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.
4. Все сокращения и аббревиатуры, используемые в статье, должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании, кроме символов химических элементов и сокращенных названий метрических единиц.
5. Исправленные автором после рецензирования и перепечатанные рукописи возвращаются в редакцию не позднее одного месяца, а исправленные гранки — через одну неделю.
6. Авторский гонорар и оплата труда по рецензированию рукописей не предусмотрены.
7. Материалы, не принятые к печати, возвращаются авторам по их заявлению по месту нахождения Редакции журнала не позднее, чем в течение трех месяцев с момента отказа в печати.
8. Один авторский экземпляр журнала можно получить в Издательстве СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Электронная версия журнала размещается в Интернете по адресу <http://www.spb-gmu.ru>. Рассылка авторских экземпляров журнала почтой не осуществляется.

## ОФОРМЛЕННЫЕ В СООТВЕТСТВИИ С НАСТОЯЩИМИ ПРАВИЛАМИ РУКОПИСИ СЛЕДУЕТ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8,  
Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,  
Редакция журнала «Ученые записки СПбГМУ».

телефоны: 499-68-94, 234-27-78  
факс: 8 (812) 233-45-88  
e-mail [publicher1@mail.ru](mailto:publicher1@mail.ru)  
[www.1spbgmu.ru](http://www.1spbgmu.ru)

**Главный редактор** — академик РАМН, профессор С. Ф. Багненко

**Зам. главного редактора** — профессор Э. Э. Звартау

**Отв. секретарь** — профессор Л. А. Алексина; телефон 499-70-81 (634 местный).

## REGULATIONS FOR AUTHORS

The «Record of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University» («Record of IPP-SPSMU») is the official journal of the IPP-SPSMU. It publishes reports on the problems of medical science, practical work and teaching.

In accordance with the resolution of the Supreme Attestation Commission (SAC) of the Ministry of Education and Science the journal «Record of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches for scientific degree of a Candidat of Science and of a Doctor of Science.

The journal offers the following sections:

- editorials;
- original papers;
- reviews and lectures;
- discussions;
- brief information;
- history and present day events;
- historical calendar;
- information on the schedule of conferences, symposia, and congresses;
- advertisement.

The general criteria for publication of a manuscript submitted to the «Record of IPP-SPSMU» are novelty and actuality of the presented material, its theoretical and practical value. The accepted form of a manuscript is the original text incorporating introduction, materials and methods, results, discussion, and summary (in Russian and English).

Reviews, lectures, and papers approved by the Scientific Board are admitted for publication after the Editorial Board approval.

The Editorial Board provides an expert assessment (double-blind check) of the manuscripts. On the basis of the written comments and the decision of the Editorial Board a manuscript is either accepted or rejected. It may be sent to the author (authors) for alterations in accordance with the reviewer comments. If publication is denied the author(s) is given a motivation.

The papers dealing with the thesis research are published free of charge.

The documents to be presented to the Editorial Board are:

- 1) the article on the paper sheet in two copies with signatures of all co-authors, their posts and ranks, office telephones for communication, and the department chief signature;
- 2) an electron variant of the article on a CD-disc;
- 3) recommendation from the office for publication of the paper in the journal «Record of IPP SPSMU»;
- 4) an expert conclusion from the office supervisor on the absence of any information not to be published; on confirmation of the fact that the material presented had not been published in other journals nor has been accepted by other publishing organizations; as well as information on the possible conflict of interests;
- 5) a covering letter confirming transfer of the rights on publication of the article in unlimited number of copies signed by all authors.

The electron versions of the articles without the above mentioned documents are not accepted.

The Editorial Board is authorized to publish the accepted manuscripts in the most optimal manner for the Journal.

## LEGAL REQUIREMENTS

Submission of a manuscript for publication signifies that the work had not been published anywhere; that it had not been accepted by any other publishing house; that its publication was approved by the authors and by the institution where the work had been done.

The author/co-authors grant the Publishing House — for ten years — the following rights:

- to reprint the work without restriction of the copies;
- to publish, promulgate and duplicate the work;
- to distribute the work by any method, including Internet;
- to openly use and demonstrate the work for information and advertisement;
- to make corrections and to recast the text;

- to use the metadata (the title of the work, the author's name, annotation, bibliographic material etc.) for distribution and promulgation, for correction and systematization, for including the information into various data bases and other information systems;
- to cede the information as a whole or partially - in accordance with the rules currently in force - to a third person (royalties are not provided).

Submission of a manuscript to the Editorial Board is a confirmation of the author(s) agreement with the requirements.

## MANUSCRIPT PREPARATION

A manuscript of a Regular Article should be printed in triplicate, double-spaced using 2.5 cm wide margins all around, and restricted to 10 A4 numbered pages. The space allotted should incorporate all sections of the manuscript, including the numbered, alphabetically arranged, and full (with titles in quotation) List of References. In the text, the references are given as figures in the square parentheses. Figures and/or photos are submitted on the separate sheets, with indication of their optimal place on the left margins of the text. Up to six single (9× 12 cm) or two composite (14× 18 cm) halftone photos ready for PC-scanning are accepted, each one with a scale bar, markings (if necessary), and figure legends as well as magnifications and staining modes on a separate sheet. All illustrations should be identified on the back with figure number, running title of the paper, name of the first author, and an arrow indicating the top. Short Communication should not exceed four pages, with three single or one composite photos, ten quotations, and the arrangement as in a Regular Article. Style and length for the Review Articles, Lectures, and History of Medicine Articles are to be stipulated with the Editor before the manuscript submission.

Manuscripts not conforming to the Regulations will be returned to the authors without assessment.

*Title page.* The title page bears the name(s) of the author(s), the title of the manuscript, the institution(s) where the work was done, all addresses and signatures of the authors. On the bottom of the Title Page, a full name, person's duties, academic degree(s), affiliation, as well as the address, phone, facsimile, and e-mail coordinates are placed as to the author to whom the Journal should communicate.

*Summary.* Summary should be written (150 words or less) on a separate sheet and followed by up to six key words, in italics, on a separate line.

*Disk Submission.* The CD-disk file of all sections of the paper, except for photos, should accompany the manuscript prepared on PC-IBM (not Apple Mackintosh) compatible computer. Include an ASCII version on the disc, together with the word-processed version.

## ETHICS STANDARDS

*Defence of the rights of people and animals.* A manuscript to be submitted should include a statement that the investigation of the problems concerning human beings and animals had been approved by a corresponding Commission on Ethics and had been carried out in full accordance with the legislation.

*Observation of the patient's rights and confidence.* A patient has a right to confidence that cannot be violated without his/her consent. The data on the patient's name, the hospital number, and the case history are not to be disclosed by written description and photos without written consent of the patient or his legal representative. The author of a manuscript should produce a written consent of the patient or his/her legal representative to spreading of the data and mention the fact in the manuscript.

## MISCELLANEOUS

1. The number of the authors should not exceed five persons.
2. Title page, summary, any figures, and figure legends are not included in the space allotted to a manuscript, of either Regular Article or Short Communication type.
3. All measurements should be presented in the symbols of the Numerical System except the values with specific notations.
4. All abridgements and abbreviations – except the chemical element symbols and the metric system units – should be deciphered when first mentioned in the text.
5. It is advisable for the contributors to return the revised and re-printed versions of the manuscripts, and also the approved galley proofs within one month and one week after receipt, respectively. Otherwise, publishing of the manuscripts can be delayed.
6. The author and the reviewer royalties for the papers revised and published are not provided for.

7. A manuscripts rejected by the IPP SPSMU may be returned to the authors at the Editorial Board office on receiving a request within 3 months.

8. The author's copy of the journal may be obtained in the Editorial office. The electron version of the Record os given in Internet the address is <http://www.spb-gmu.ru>. Delivery of the Journal to the authors is not provided.

**SUBMISSION ADDRESS:**

197022, St. Petersburg, 6-8 Lev Tolstoy str.,  
the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University  
Editorial Office of the journal "Records of SPbSMU"

Tel.: 7 (812) 499-68-94 or 7 (812) 234-27-78  
Fax: 7 (812) 233-45-88  
e-mail: [publicher1@mail.ru](mailto:publicher1@mail.ru)  
[www.1spbgmu.ru](http://www.1spbgmu.ru)

**Editor-in-chief** – S. F. Bagnenko, MD, PhD, DMSc, academician of RAMS, professor

**Deputy Editor** – E. E. Zvartau, professor

**Executive Secretary** – L. A. Aleksina, professor; tel. 499-70-81 (634-local)

---

---

## ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Сообщаем Вам, что на журнал «Ученые записки» проводится подписка по каталогу «Пресса России». Подписной индекс для организаций и частных лиц – **29248**.

Информацию о подписке на журнал «Ученые записки» Вы также можете получить в издательстве СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

*Адрес:* 193089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8

*Телефон:* (812) 499-68-94, 234-27-78, 953-73-17

*Факс:* (812) 234-01-25

Редактор *Л. А. Алексина*

Обложка и художественное оформление *Е. В. Корнилова*

Компьютерная верстка и подготовка оригинал-макета *А. А. Чиркова*

Корректор *В. А. Черникова*

---

Журнал зарегистрирован  
Государственным комитетом Российской Федерации по печати.

Свидетельство № 017631 от 22 мая 1998 г.

Подписано в печать 31.03.2014. Формат бумаги 60×90<sup>1</sup>/<sub>8</sub>.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 12,5. Тираж 1000 экз. № 613/14.

Издательство СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,  
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8.