

ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени академика И. П. ПАВЛОВА

УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ

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

Главный редактор
С. Ф. БАГНЕНКО

Том XXIV · № 2 · 2017

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2017

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Главный редактор – *Багненко Сергей Федорович*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Заместители главного редактора –

Звартау Эдвин Эдуардович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, директор института фармакологии им. А. В. Вальдмана, советник при ректорате, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Полушин Юрий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, проректор по научной работе, руководитель центра анестезиологии-реанимации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Ответственный секретарь – *Хрусталеv Максим Борисович*, кандидат медицинских наук, начальник организационно-методического отдела Управления научных исследований ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аль-Шукри Сальман Хасунович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии с курсом урологии с клиникой, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Афанасьев Борис Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии, трансплантологии ФПО, директор Института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баранова Елена Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, директор НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баранцевич Евгений Робертович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и мануальной медицины ФПО, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Беженарь Виталий Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Витрицкая Алина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вишняков Николай Иванович – доктор медицинских наук, профессор, з.д.н. РФ, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Дубина Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, академик РАН, ФГБУ ВОиН «Санкт-Петербургский национальный исследовательский Академический университет РАН» Минобрнауки России (Академический университет) Первый проректор

Дулаев Александр Кайсинович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела травматологии, ортопедии и вертебрологии Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»

Илькович Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких научно-клинического исследовательского центра, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Исаева Елена Рудольфовна – доктор психологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической психологии, доктор психологических наук, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Карпищенко Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лиознов Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Мельникова Елена Валентиновна – доктор медицинских наук, заместитель главного врача СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», руководитель Регионального сосудистого центра, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. Главный внештатный специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ в СЗФО

Незнанов Николай Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, Директор СПбНИПНИ им. В. М. Бехтерева, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Петрищев Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, з.д.н. РФ, член-корр. МАН ВШ, руководитель Центра лазерной медицины, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Потапчук Алла Аскольдовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Пчелина Софья Николаевна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории молекулярной генетики человека Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» Федеральное государственное бюджетное учреждение Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова, заведующий лабораторией медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий научно-исследовательского центра, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резник Олег Николаевич – доктор медицинских наук, руководитель отдела трансплантологии и органного донорства научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Рыбакова Маргарита Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Семёнов Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии общей с клиникой, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Смирнов Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, директор НИИ нефрологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Тец Виктор Вениаминович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Томсон Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского центра, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Томолян Арег Артемович – доктор медицинских наук, академик РАН, директор ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, заведующий кафедрой иммунологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Трофимов Василий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой, директор научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Черебилло Владислав Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии, заслуженный врач России, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Шляхто Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова

Яременко Андрей Ильич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Yekaterina Zueva – M. D., Ph. D., D. Sci (Med.), Senior Researcher, Ariel University, Israel

Dr. Igor Jouline – Joint Faculty Professor, Department of Microbiology; Distinguished Scientist, Oak Ridge National Laboratory, University of Tennessee

Э. К. Айламазян – акад. РАН (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)
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, Dr. Sci. (Med.), prof.
Academician, Russian Academy of Sciences

Deputy Editor –

E. E. Zvartau, Dr. Sci. (Med.), prof.

Deputy Editor –

Yu. S. Polushin, Dr. Sci. (Med.), prof.,
Academician, Russian Academy of Sciences

Executive Secretary –

M. B. Khrustalev, Cand. Sci. (Med.)

S. Kh. Al-Shukri – Dr. Sci. (Med.), prof.

B. V. Afanasiev – Dr. Sci. (Med.), prof.

E. I. Baranova – Dr. Sci. (Med.), prof.

E. R. Barantsevich – Dr. Sci. (Med.), prof.

V. F. Bezhenar – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. A. Vitrischak – Cand. Sci. (Med.)

N. I. Vishniakov – Dr. Sci. (Med.), prof.

M. V. Dubina – Dr. Sci. (Med.), prof.,
Academician, Russian Academy of Sciences

A. K. Dulaev – Dr. Sci. (Med.), prof.

M. M. Ilkovich – Dr. Sci. (Med.), prof.

E. R. Isaeva – Dr. Sci. (Med.), prof.

I. B. Jouline – Cand. Sci. (Biol.)

Ye. E. Zueva – Dr. Sci. (Med.)

S. A. Karpischenko – Dr. Sci. (Med.), prof.

D. A. Lioznov – Dr. Sci. (Med.), prof.

E. V. Melnikova – Dr. Sci. (Med.)

N. G. Neznanov – Dr. Sci. (Med.), prof.

N. N. Petrishchev – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. A. Potapchuk – Dr. Sci. (Med.), prof.

S. N. Pchelina – Dr. Sci. (Biol.)

O. N. Reznik – Dr. Sci. (Med.)

M. G. Rybakova – Dr. Sci. (Med.), prof.

D. Yu. Semjonov – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. V. Smirnov – Dr. Sci. (Med.), prof.

V. V. Tez – Dr. Sci. (Med.), prof.

V. V. Tomson – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. A. Totolian – Dr. Sci. (Med.), prof.,
Academician, Russian Academy of Sciences

V. I. Trofimov – Dr. Sci. (Med.), prof.

V. U. Cherebillo – Dr. Sci. (Med.), prof.

E. V. Shliakhto – Dr. Sci. (Med.), prof.,
Academician, Russian Academy of Sciences

A. I. Yarjomenko – Dr. Sci. (Med.), prof.

EDITORIAL COUNCIL OF THE JOURNAL «RECORDS»

E. K. Ailamazyan – Academician, Russian
Academy of Sciences (St. Petersburg)

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

V. L. Bykov – prof. (St. Petersburg)

A. A. Vorobjov – Academician, Russian Academy
of Sciences (Moscow)

G. I. Vorobjov – Academician, Russian Academy
of Sciences (Moscow)

A. M. Dygai – prof. (Tomsk)

N. V. Kornilov – Corresponding Member, Russian
Academy of Sciences (St. Petersburg)

M. T. Lytsenko – prof. (Blagoveshchensk)

L. V. Potashov – Corresponding Member, Russian
Academy of Sciences (St. Petersburg)

M. R. Sapin – Academician, Russian Academy
of Sciences (Moscow)

S. B. Seredenin – academician RAS (Moscow)

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

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

A. S. Tiganov – Academician, Russian Academy
of Sciences (Moscow)

G. B. Fedosejev – Corresponding Member, Russian
Academy of Sciences (St. Petersburg)

I. S. Freidlin – Corresponding Member, Russian
Academy of Sciences (St. Petersburg)

N. A. Yaitsky – Academician, Russian Academy
of Sciences (St. Petersburg)

G. G. Lezhava – prof. (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

Исторический материал

А. А. Журавлёв

КОММЕМОРАТИВНЫЕ ПРАКТИКИ ПЕРВОГО САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА имени академика И. П. ПАВЛОВА (исторический аспект).....	7
---	---

Обзоры и лекции

С. А. Лаптиев, М. А. Корженевская, Е. Н. Имянитов

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ «ПОРТРЕТ» РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	12
--	----

Н. В. Горбатенко, М. Б. Фишман, В. Ф. Беженарь

СОВРЕМЕННЫЕ ПУТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ.....	23
--	----

Оригинальные работы

Е. А. Кулагин, В. И. Трофимов

ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ.....	31
--	----

В. Н. Минеев, А. А. Кузьмина

АПЕЛИН-12 И АПЕЛИН-36 В МОКРОТЕ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....	35
--	----

Н. Э. Пейкришвили, С. В. Дора, А. Р. Волкова, А. А. Пантелеева, С. Н. Пчелина, Е. В. Шляхто

ВАРИАНТЫ С-572G ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И С-1112Т ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-13 И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ДИФфуЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА.....	40
---	----

В. В. Потёмкин, Е. Л. Акопов, Е. В. Агеева

ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ РОГОВОЙ ОБОЛОЧКИ ПРИ ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНОМ СИНДРОМЕ НА СТЕПЕНЬ СОГЛАСИЯ МЕЖДУ ТОНОМЕТРОМ МАКЛАКОВА И ДИНАМИЧЕСКИМ КОНТУРНЫМ ТОНОМЕТРОМ PASCAL.....	46
---	----

А. К. Иорданишвили, А. А. Сериков, А. Р. Фаизов

ЛИЧНОСТНОЕ РЕАГИРОВАНИЕ НА БОЛЕЗНЬ ПРИ ПАРАФУНКЦИИ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ.....	52
--	----

Р. Ю. Шиндриков, А. А. Великанов, Е. А. Демченко, В. М. Тишкова, О. Ю. Щелкова

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ПЕРИОД ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА.....	59
--	----

О. В. Тюсова, Е. Р. Исаева, А. В. Тишков, А. М. Шапоров, О. В. Павлова, Д. А. Ефимов, Т. Д. Власов

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ АКАДЕМИЧЕСКОЙ УСПЕВАЕМОСТИ СТУДЕНТОВ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ.....	66
--	----

CONTENTS

Historical materials

A. A. Zhuravlev

COMMEMORATIVE PRACTICES OF PAVLOV FIRST SAINT PETERSBURG STATE MEDICAL UNIVERSITY (historical aspect)	7
---	---

Reviews and lectures

S. A. Laptiev, M. A. Korzhenevskaya, E. N. Imyanitov

MOLECULAR-GENETIC «PORTRAIT» OF BREAST CANCER	12
---	----

N. V. Gorbatenko, M. B. Fishman, V. F. Bezhenar

MODERN METHODS FOR RECOVERY OF REPRODUCTIVE HEALTH IN OBESE WOMEN	23
---	----

Original papers

E. A. Kulagin, V. I. Trofimov

PNEUMONIA IN PATIENTS WITH BRONCHO-OBSTRUCTIVE DISEASES TREATED WITH INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS	31
---	----

V. N. Mineev, A. A. Kuzmina

APELIN-12 AND APELIN-36 IN SPUTUM OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA	35
---	----

N. E. Peikrishvili, S. V. Dora, A. R. Volkova, A. A. Panteleeva, S. N. Pchelina, E. V. Shlyakhto

VARIANTS OF C-572G OF IL6 AND C-1112T OF IL13 GENES POLYMORPHISMS AND FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF DIFFUSE TOXIC GOITER	40
---	----

V. V. Potemkin, E. L. Akopov, E. V. Ageeva

IMPACT OF CORNEAL CHANGES IN PSEUDOEXFOLIATIVE SYNDROME ON THE COORDINATION DEGREE BETWEEN THE MAKLAKOV TONOMETER AND THE PASCAL DYNAMIC CONTOUR TONOMETER	46
--	----

A. K. Iordanishvili, A. A. Serikov, A. R. Faizov

PERSONAL RESPONSE TO DISEASE IN PARAFUNCTIONS OF MASTICATORY MUSCLES	52
--	----

R. Iu. Shindrikov, A. A. Velikanov, E. A. Demchenko, V. M. Tishkova, O. Iu. Shchelkova

PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WAITING FOR HEART TRANSPLANTATION	59
--	----

O. V. Toussova, E. R. Isaeva, A. V. Tishkov, A. M. Shaporov, O. V. Pavlova, D. A. Efimov, T. D. Vlasov

PSYCHOLOGICAL INDEXES AS ACADEMIC SUCCESS PROGNOSTIC CRITERIA FOR STUDENTS IN THE MEDICAL UNIVERSITY	66
--	----



Исторический материал / Historical materials

© А. А. Журавлёв, 2017 г.
УДК 378.961(470.23-2):092

А. А. Журавлёв*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

КОММЕМОРАТИВНЫЕ ПРАКТИКИ ПЕРВОГО САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ АКАДЕМИКА И. П. ПАВЛОВА (исторический аспект)

Резюме

Статья посвящена попыткам исторического осмысления развития учебного заведения за более чем 100-летнюю деятельность Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. Автор подробно останавливается на попытках первых исторических очерков о развитии медицинского института, используя архивный и музейный материал и, особенно, различные юбилейные издания. Обобщая материал, автор отмечает, что только период первых 20 лет достаточно хорошо проанализирован, и предстоит трудоемкая работа по дальнейшему написанию истории ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Ключевые слова: юбилей, исторический очерк, ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова

Журавлёв А. А. Коммеморативные практики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова (исторический аспект). Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017;24(2):7–11. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-7-11.

* **Автор для связи:** Александр Алексеевич Журавлёв, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: crane_62@mail.ru

© А. А. Zhuravlev, 2017
UDC 378.961(470.23-2):092

A. A. Zhuravlev*

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

COMMEMORATIVE PRACTICES OF PAVLOV FIRST SAINT PETERSBURG STATE MEDICAL UNIVERSITY (historical aspect)

Abstract

The article is devoted to attempts of understanding the historical development of educational institution the «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» for more than 100 years of its activity. The author particularly describes the first tries of inner historical researches into the development of the medical institute, with use of archive, museum materials and especially different anniversary publications. In conclusion, the author notes that only the period of 1897–1917 is sufficiently analyzed. Later history of the university still awaits its extensive study.

Keywords: jubilee, historical essay, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Zhuravlev A. A. Commemorative practices of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (historical aspect). The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(2):7–11. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-7-11.

* **Corresponding author:** Alexandr A. Zhuravlev, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: crane_62@mail.ru

В 2017 г. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова отмечает свой 120-летний юбилей. Юбилеи часто служили мотивом для проведения историко-научных исследований. Юбилейные мероприятия позволяли исследовать результаты важных достижений, подтверждать

собственные идеи, намечать перспективы, оценивать реальную значимость фигур в истории института и медицинской науки. Одновременно они служили местом, где происходили встречи ученых, рождались новые перспективы для совместных изысканий, устанавливались научные и деловые связи.

В дореволюционной России не существовало жестких норм и правил о том, что можно считать юбилейным торжеством. Поэтому могли отмечаться любые даты, но традиционно более значимыми считались годы, кратные 5 и 10. В 1897 г. в Петербурге был открыт Женский медицинский институт, куда могли поступать девушки со всей России. Этапным событием в жизни Женского медицинского института можно считать первый выпуск, состоявшийся в 1902 г. Подчеркнем, что первый выпуск женщин-врачей не только подвел черту под дискуссией, длившейся несколько десятилетий, о праве женщин на высшее медицинское образование, но и наглядно показал, что Женский медицинский институт успешно состоялся как учебное заведение. Первый выпуск из 111 слушательниц отмечен был направлением поздравительных телеграмм в адрес учебного заведения от общественных организаций, частных лиц и членов Императорской фамилии. Николай II и Александра Фёдоровна направили поздравительную телеграмму следующего содержания: «Императрица и я искренне благодарим Совет Санкт-Петербургского Женского медицинского института за выраженные нам чувства за благословление господ женщин-врачей выступающих ныне на самостоятельный человеколюбивый подвиг, усердно и честно работать на пользу страждущих. С тем высоким самоотвержением, которое присуще русским женщинам» [1, л. 6]. Традиционно, как и все учебные заведения, институт издавал годовой отчет, в котором фиксировались все изменения, происходившие за год, а также подводился небольшой итог работы. Но отчеты носили, скорее, информативный характер и были доступны широкой публике, если та желала ознакомиться с делами учебного заведения.

К первым юбилеям института можно отнести его 10-летнюю годовщину, которая должна была быть отмечена в 1907 г. Формат празднования таких дат в высшей школе давно сложился и, как правило, требовал подведения итогов в виде написания исторического очерка. Работа по юбилейным торжествам началась в 1906 г. Совет института принял решение о поручении написать исторический очерк членам московского отделения Общества по содействию развития Женского медицинского института. Напомним, что именно московское отделение обеспечило институт необходимыми суммами для постройки первых учебных корпусов, да и в последующее время постоянно оказывало финансовую помощь для расширения клинической базы учебного заведения. Общество направило в Правление института свой ответ на лестное предложение. В нем отмечалось, что «на общем собрании членов московского отделения были избраны в комиссию долженствующую написать историю Женского медицинского института Л. А. Шаняевская, А. К. Рат и А. В. фон-Вендрих. К сожалению никто, из них не изъявил

своего согласия на участие в исторической комиссии — некоторые за недостатком времени, другие вследствие расстроенного здоровья» [2, л. 12]. К сожалению, этот проект оказался не реализован. Почему члены Совета института не взяли на себя труд написать историю Женского медицинского института, сегодня трудно установить, но первый юбилей оказался смазанным.

Следующая попытка создания исторического очерка была предпринята в 1912 г., когда институт отмечал 15-летний юбилей. Автором работы стал ученый секретарь института профессор А. А. Кадыян, взявший на себя труд обобщить все успехи учебного заведения. Первоначально часть очерка была озвучена им в докладе на первом Всероссийском съезде по образованию женщин 26 декабря 1912 г. Основная часть очерка была опубликована в отчете о состоянии и деятельности Санкт-Петербургского Женского медицинского института за 1908 — 1912 учебные годы. Главное внимание в очерке уделено осуществлению равных возможностей для получения женщинами высшего медицинского образования. Он отметил, что строительство института на Петроградской стороне было крайне важно для учебного учреждения, так как «этим создавалась возможность расширяться, да и условия жизни слушательниц здесь лучше, чем в центре» [3, с. 290]. Оценивая финансовое состояние, А. А. Кадыян указал, что «в отношении материальных условий институт был предоставлен сам себе. Государство ничего не давало» [3, с. 291]. Он уделил внимание росту клинической базы института: на пожертвования московских благотворителей и бухарского эмира была открыта акушерская клиника в 1903 г. Произошли изменения и с общежитием института, которое было ликвидировано в 1905 г. Обоснованием этого решение было то, что пользовались им только 120 слушательниц, а обучалось в 10 раз больше, причем проживать в нем могли только состоятельные слушательницы. Перестройка института должна была обеспечить более удовлетворительные условия прохождения теоретических предметов для всего состава института. Оценивая преподавание в стенах института, он писал: «В настоящее время представляет обширное научно-медицинское учреждение, которое по своим размерам и устройству, если еще не может конкурировать с Военно-медицинской академией, то может стать выше некоторых провинциальных медицинских факультетов» [3, с. 293]. А. А. Кадыян отмечал положительную роль городского самоуправления в деле взаимоотношения с институтом. «Город Петербург дает очень много: кроме субсидий и предоставление использование института Петропавловской больницы, он принимает на свое содержание всех больных, помещающихся в клиниках, принадлежащих институту, число которых доходит до 170» [3, с. 297]. Подобная

система изложения станет базой для всех последующих юбилейных изданий. Но в своем очерке А. А. Кадьян затронул вопрос о реальном равенстве медицинского образования для мужчин и женщин. С большим сожалением он отмечал, что желающих поступать женщин становится все меньше. К тому же, «если бы мы стали требовать от женщин, такой же подготовки, как и от мужчины, то есть полный аттестат зрелости, то институт пришлось бы закрыть» [3, с. 298]. Следует отметить, что это утверждение касалось только вопроса о полном среднем образовании. Говоря о женщинах-врачах, он отмечал их слабые и сильные стороны. «Женщины любят устраиваться при больших больницах, чтобы иметь возможность совершенствоваться и пополнять свои знания. Недостаточная вера в свои знания, отсутствие самоуверенности, самонадеянности, представляют как слабые, так и хорошие стороны женщин-врачей, которые нередко им вредят» [3, с. 299]. Отвечая на поставленный вопрос, равноценны ли женщины врачи с мужчинами, он считал — да. «Женщины заявили себя на всех тех поприщах медицинской деятельности, на которых работают мужчины, с одинаковым успехом» [3, с. 299]. Общественная поддержка была крайне важна для института. Она заключалась в материальных пожертвованиях, а также перечислении денег для назначения стипендий слушательницам. Подобная деятельность позволяла 20 % слушательницам получать образование за счет общественных или сословных организаций. В итоге он писал, что «назначение стипендий земствами и другими органами самоуправления лучшее доказательство, что женщинами врачами в глубинке России довольны» [3, с. 300]. Рассматривая перспективу для женского образования, А. А. Кадьян отметил, что вскоре женщины смогут занять профессорские кафедры в высших медицинских учреждениях. Обратим внимание, что особенность этого исторического очерка заключалась в стремлении автора доказать правильность идеи создания Женского медицинского института, в последующих изданиях мы этого уже не встречаем, так как вопрос, может ли женщина получать высшее медицинское образование, ушел в прошлое.

Начавшаяся в 1914 г. Первая мировая война заставила отказаться от многих юбилейных торжеств. Правительство вынуждено было издать распоряжение о запрете юбилейных празднеств в стране, за исключением 50- и 100-летних. В силу этого распоряжения институт не стал отмечать 20-летний юбилей. Последующие революционные события также не способствовали рассмотрению праздничных мероприятий в институте.

Но уже 25-летний юбилей приходился на послевоенный период, и администрация института решила организовать торжества по этому случаю. Отметим, что юбилей пришелся на очень сложный

период. Только отгремела Гражданская война, в стране проводилась Новая экономическая политика. Советская власть стремилась поставить высшую школу под свой контроль и обеспечить получение высшего образования для рабочих и крестьян. В этот период советская власть стремится сформировать «советское студенчество» из рабочих и крестьян, которые должны были осуществлять задачи построения коммунизма в стране. В такой сложной политической ситуации Правление института приняло решение «о необходимости разработать программу праздничных торжеств института в связи с юбилеем — 25 лет» [4, л. 3]. Следует отметить, что уже на заседании 4 февраля 1922 г. было внесено предложение о создании комиссии для подготовки юбилейных материалов и порядка празднования торжества. В состав комиссии вошли известные профессора, которые долгие годы работали в институте. В комиссию вошли «почетный директор института профессор Б. В. Верховского, бывший директор Г. В. Шор и директор К. К. Скробанский и декан профессор А. А. Лихачев» [5, л. 1об]. Из состава комиссии профессор Б. В. Верховский работал в институте с 1900 г., а с 1911 г. исполнял обязанности директора. К тому же А. А. Лихачев работал профессором в институте с 1899 г. Их знания по истории и устройству института должны были стать основой для исторического очерка и обобщения всей деятельности учебного заведения за пятилетие советской власти. Но если раньше традиционно этой деятельностью занималась профессорская курия, то в начале 1920-х гг., когда новая власть предоставила больше полномочий студенчеству, последние изъявили желание принять участие в работе комиссии. Конечно, студенчество не могло участвовать в написании исторического очерка, но зато организовать в правильном русле торжества вполне могло. В июле 1922 г. Правление постановило: «В избранную на сей предмет комиссию под председательством профессора Б. В. Верховского включить от студентов 2 — 3 членов» [5, л. 24об.]. Но результат работы комиссии, вероятно, оказался весьма плачевным. Мы предполагаем, что это было связано с началом проведения реформы высшей школы в советской России. В это время главное внимание было уделено написанию новых программ и внедрению новых методик преподавания. Утверждать подобное позволяет полное отсутствие сохранившихся материалов, исключение составляет исторический очерк кафедры офтальмологии, написанный профессором Н. И. Андогским [6, л. 1]. Этот материал сохранился в городском архиве, остальных материалов нам обнаружить не удалось.

И только к 30-летию юбилею институт выпустил сборник, посвященный развитию учебного заведения. Директор института К. К. Скробанский во вступительной статье главное внимание уделил

состоянию института за 10 лет советской власти. В своем отчете он ни разу не упоминал о работе комиссии 1922 г. и собранных ею материалов. Он несколько раз подчеркивал важность для института 1922 г., но, характеризуя жизнь учебного заведения, отмечал: «Вся жизнь нашего института, в общем, катилась по старым рельсам, и все силы Правления, профессуры и преподавателей были направлены почти исключительно на поддержание в нем медленно угасавшей в то время жизни» [7, с. 6]. Не радостно оценивал директор института положение учебного заведения до 1922 г.

Именно в этом юбилейном издании была использована старая привычная система. В нем были размещены материалы, посвященные деятельности отдельных кафедр, по сути, они повторяли привычные материалы дореволюционных Отчетов. В преамбуле сборника было отмечено о собранном большом материале по истории и деятельности как института, так и отдельных кафедр, но «в силу финансовых условий опубликовать в настоящее время весь этот громадный ценностный материал не представляется возможным» [7, с. 1]. Новацией этого сборника стали статьи, посвященные различным видам деятельности института. Как отмечалось выше, ректор института К. К. Скробанский рассмотрел вопрос о 10-летней деятельности учебного заведения при советской власти. Профессор А. А. Лихачёв написал очерк, посвященный учебной и научной деятельности института за 30 лет. Будучи на протяжении почти 20 лет ученым секретарем Совета института, он прекрасно знал состояние дел как до революции, так и за последнее десятилетие. Учебную деятельность медицинского факультета охарактеризовал профессор В. А. Шаак, а химико-фармацевтического — профессор Ю. С. Залькинд. Кроме этих традиционных для любого учебного заведения докладов, был опубликован доклад профессора С. С. Салазкина на тему «Женский медицинский институт, студенчество и общественность в дореволюционное время». Это было возвращение в *alma mater* бывшего директора института, который был известен в дореволюционный период своими либеральными взглядами. К тому же он был «жертвой царского режима», был исключен из Петербургского университета, а за противостояние с Министерством народного просвещения в 1911 г. смещен с поста директора института [8, с. 283–294]. Его статья была посвящена революционной деятельности студенчества и его влиянию в жизни России в начале XX столетия. Стоит отметить, что никто не припомнил ему, что он являлся последним министром народного просвещения Временного правительства. Именно 30-летний юбилей стал основой для всех сборников о развитии института.

Последующие юбилеи, 35- и 40-летние, приходились на время сложных перемен, происходивших в Советском Союзе. Индустриализация, кол-

лективизация, культурная революция заслонили интерес к делам института. Точнее, его руководство было поставлено перед фактом необходимости выполнения всех задач, которые ставились партией и правительством. К тому же в 1930 г. все медицинские институты были переданы из подчинения Наркомпроса в Наркомздрав, и перед учебными заведениями были поставлены количественные показатели выпуска студентов и оказания медицинской помощи населению. К сожалению, ни в архиве, ни в материалах института нет никакой информации о праздновании этих юбилеев. За исключением небольшой фразы, высказанной директором института Г. Х. Кордовским в начале 1936 г.: «Я помню, когда устраивали 30-летие нашего института, мы хотели на выставке сделать основное ударение на то, чтобы отметить лицо института, как научно-исследовательского института. К нашему сожалению, это вышло позорно, потому что мы ничего не смогли собрать» [9, л. 28].

Только материалы, посвященные 50-летию юбилею института, были оформлены в полноценную монографию, посвященную истории и деятельности как всего учебного заведения, так и различных кафедр. Эта работа продолжила традицию издания 1928 г., но была расширена по опубликованным материалам. Руководство института при формировании книги приняло решение рассмотреть исторический аспект, но по различным политическим и идеологическим мотивам этого не было сделано. Нам довелось видеть черновые работы некоторых руководителей кафедр, в которых излагалась достаточно подробная информация о кафедре и профессорско-преподавательском составе в различные исторические периоды. Давался анализ деятельности руководства кафедры, отмечались заслуги всех работающих на кафедрах и клиниках. К сожалению, в очередной раз попытка подробно осветить работу института не удалась, в книгу попала только малая часть представляемых материалов [10]. К этому же времени была издана работа, посвященная профессорам 1-го Ленинградского медицинского института. Ценностью этой работы следует считать наличие фотографий и кратких биографических сведений о профессорском составе института за 50 лет. В книге представлено 147 биографий профессоров из 152 работавших в институте [11].

К 100-летию юбилею институт подошел в новом качестве, став медицинским университетом. Юбилейный сборник практически повторил структуру книги 1947 г., хотя следует признать, что при составлении исторических очерков некоторые сотрудники института посетили архивы и знакомились с материалами. К юбилею также была издана отдельная работа, посвященная почетным докторам института [12]. Как многое в нашей стране, работа готовилась, вероятно, поспешно,

и составителям не удалось избежать неточностей [8, с. 329–335], [13]. Последней работой, в которой была предпринята попытка рассмотреть деятельность института за первые 20 лет, явился труд И. В. Зимина и А. А. Журавлёва, написанный к 115-летию института. Используя огромный архивный, мемуарный и исторический материал, авторы постарались рассмотреть развитие женского медицинского образования на протяжении нескольких столетий. Особое внимание было уделено созданию и деятельности Женского медицинского института с 1897 по 1917 г. Стоит отметить, что при выборе названия книги окончательный вариант был подсказан профессором Ю. Д. Игнатовым. Именно он настоял на названии «Этапы большого пути» и в заключение поставил «Т. 1», тем самым определил дальнейшее написание истории университета.

Следует признать, что авторы не избежали некоторых ошибок в своей работе, в частности, в главе, посвященной директорам института, вкралась досадная ошибка — профессор Борис Владимирович Верховский стал Викторовичем. Да и вся его деятельность во главе учебного заведения уместилась на одной страничке. К тому же дальнейшее изучение архивных материалов позволяет пересмотреть некоторые выводы, сделанные авторами. Так родилась идея написать отдельную работу, посвященную профессору Б. В. Верховскому, которая была воплощена в жизнь в 2016 г. [14].

Завершая свое исследование, мы отметим, что дальнейшее изучение истории учебного заведения позволяет не только обратиться к педагогическому и научному опыту предшественников, но и понять, что институт продолжает совершенствоваться и расти, готовя новые медицинские кадры. Мы выполняем обещание, данное профессору Ю. Д. Игнатову, об издании следующих томов истории института.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Письма и телефонограммы 1902–1903 года // Центральный государственный исторический архив Санкт-Петербурга (в дальнейшем ЦГИА СПб) Ф. 436. Оп. 1. Д. 14676.
2. Личная переписка г. директора. 1906 год // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 14750.
3. Кадьян А. А. Очерк развития Санкт-Петербургского Женского медицинского института // Отчет о развитии и деятельности Санкт-Петербургского Женского медицинского института за 1908–1912 учебные годы. — СПб.: Типография Б. М. Вольфа, 1914.
4. Протоколы правления за 1922–1924 года. // Центральный государственный архив Санкт-Петербурга (далее — ЦГА СПб.). Ф. 3132. Оп. 1. Д. 43.
5. Протоколы заседания факультетского собрания Петроградского медицинского института за 1922 год. // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 1. Д. 45.
6. История кафедры офтальмологии и клиники глазных болезней // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 1. Д. 14а.
7. Скробанский К. К. Обзор жизни института за последние X лет // Ленинградский медицинский институт к XXX-летию деятельности (1897–1927). Л.: Тип. ЛСПО, 1928.
8. Зимин И. В., Журавлёв А. А. СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова: Этапы большого пути. Возникновение женского медицинского образования в России и создание Женского медицинского института (XVIII — начало XX вв.). — СПб.: СПбГМУ, 2012.
9. Доклад комиссии по организации преподавания инфекционных болезней в институте. 1919 год // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 4. Д. 20.
10. Профессура ЛМИ. — Л., 1947.
11. 50 лет ЛМИ. — М.: Л.: Медгиз, 1947.
12. Сто лет одной традиции. — СПб.: СПбГМУ, 1997.
13. 100 лет СПбГМУ им. ак. И. П. Павлова. — СПб.: СПбГМУ, 1997.
14. Журавлёв А. А. Жизнь, посвященная медицине и служению Женскому медицинскому институту. Почетный директор института Б. В. Верховский (1863–1939). — СПб.: Фалкон Принт, 2016. — 244 с.

REFERENCES

1. Letters and telephone messages 1902-1903 // Central State Historical Archive of Saint Petersburg F. 436. Op. 1. D. 14676.
2. Director's personal correspondence 1906 // Central State Historical Archive of Saint Petersburg F. 436. Op. 1. D. 14750.
3. Aleksandr Kad'yan. Essay on the development of the St. Petersburg Women's Medical Institute // Development and activities of the St. Petersburg Women's Medical Institute for the 1908-1912 academic years report. — Saint Petersburg.: B.M. Vol'f Typography. 1914.
4. Records of director's board 1922-1924 // Central State Archive of Saint Petersburg F. 3132. Op. 1. D. 43.
5. Records of the session of the Petrograd Medical Institute faculty meeting 1922 // Central State Archive of Saint Petersburg F. 3132. Op. 1. D. 45.
6. History of the Department of Ophthalmology and Clinic of Eye Diseases // Central State Archive of Saint Petersburg F. 3132. Op. 1. D. 14a.
7. Konstantin Skrobanskiy. Overview of the Institute's life for the last 10 years // Leningrad Medical Institute for the thirtieth anniversary (1897-1927). — Leningrad.: LSPO typography. 1928.
8. Igor' Zimin, Aleksandr Zhuravlev. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Stages of the big journey. The emergence of women's medical education in Russia and the creation of the Women's Medical Institute (18th c. — early 20th c.). Saint Petersburg.: SPbGMU typography. 2012.
9. Commission's for the organization of infectious disease teaching at the Institute report. 1919 // Central State Archive of Saint Petersburg F. 3132. Op. 4. D. 20.
10. Professors of LMI — Leningrad.: 1947.
11. 50th anniversary of LMI — Moscow-Leningrad.: Medgiz. 1947.
12. A hundred years of one tradition - Saint Petersburg.: SPbGMU typography. 1997.
13. Centenary anniversary of Pavlov Saint Petersburg State Medical University - Saint Petersburg.: SPbGMU typography. 1997.
14. Aleksandr Zhuravlev. Life dedicated to medicine and service to the Women's Medical Institute. Honorary Director of the Institute B. Verhovskiy (1863-1939). - Saint Petersburg.: «Falcon Print» typography. 2016.

Дата поступления статьи 22.03.2017

Дата публикации статьи 25.06.2017



© С. А. Лаптев, М. А. Корженевская, Е. Н. Имянитов, 2017 г.
УДК 618.19-006.6:575

С. А. Лаптев¹, М. А. Корженевская¹, Е. Н. Имянитов²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ «ПОРТРЕТ» РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме

Понимание генетических механизмов и выявление биологических маркеров опухолевого роста формируют индивидуальный молекулярный фенотип трансформированных клеток, который характеризует степень злокачественности опухоли, способность к метастазированию, гормональную чувствительность, эффективность химиотерапии и т. д. В опухолях пациентов с онкологическими заболеваниями обнаруживаются мутации прото- и антионкогенов, контролирующих митотическую активность клеток и их способность к репарации ДНК. Дефекты классических генов-супрессоров опухолевого роста (BRCA1/2, CHEK2, ATM, PALB2, NBS1, TP53 и др.) детерминируют наследственную предрасположенность к развитию рака молочной железы (РМЖ), обусловленную нарушением стабильности генома и возникновением «химерных» генов, анеуплоидий или хромосомных aberrаций. РМЖ представляет собой генетически гетерогенное заболевание с различными молекулярно-биологическими и клиническими особенностями. Идентификация молекулярного фенотипа карцином молочной железы является важным прогностическим фактором заболевания и позволяет персонализировать лечение больных.

Ключевые слова: рак молочной железы, протоонкогены, антионкогены, молекулярные маркеры опухолевых клеток, онкоассоциированные мутации

Лаптев С. А., Корженевская М. А., Имянитов Е. Н. Молекулярно-генетический «портрет» рака молочной железы. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017;24(2):12–22. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-12-22.

* Автор для связи: Лаптев Сергей Александрович, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: telula87@gmail.com

© S. A. Laptiev, M. A. Korzhenevskaya, E. N. Imyaninov, 2017
UDC 618.19-006.6:575

S. A. Laptiev¹, M. A. Korzhenevskaya¹, E. N. Imyaninov²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

² FSBI «N. N. Petrov Institute of Oncology» Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

MOLECULAR-GENETIC «PORTRAIT» OF BREAST CANCER

Abstract

Understanding genetic mechanisms and detection of biological markers of tumor growth forms an individual molecular phenotype of transformed cells that characterizes stage of tumor, the ability to metastasize, hormonal sensitivity, chemotherapy efficiency etc. Mutations in proto- and anti-oncogenes controlling mitotic activity of cells and their ability to DNA repair are often found in tumor cells in patients with cancer. Defects of classical tumor suppressor genes (BRCA1/2, CHEK2, ATM, PALB2, NBS1, TP53, etc.) determine the hereditary predisposition to breast cancer caused by genomic instability and appearance of «chimeric» genes, aneuploidies and chromosomal aberrations. Breast cancer is a genetically heterogeneous disease with various molecular, biological and clinical features. Identification of the molecular phenotype of breast carcinomas is an important prognostic factor of the disease, and it helps to individualize the therapeutic approach for patients.

Key words: breast cancer, proto-oncogenes, anti-oncogenes, molecular markers of tumor cells, cancer predisposing mutations

Laptiev S. A., Korzhenevskaya M. A., Imyaninov E. N. Molecular-genetic «portrait» of breast cancer. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(2):12–22. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-12-22.

* Corresponding author: Sergey A. Laptiev. FSBEI HE I. P. Pavlov SpbSMU MOH Russia, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: telula87@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место среди всех онкологических заболеваний у женщин [1]. Ежегодно в мире регистрируется около 1,7 млн новых случаев РМЖ, которые составляют социальную и медицинскую проблему в связи с высокой смертностью среди женского населения [2]. Самые значимые показатели заболеваемости регистрируются в США, более низкие — в странах Европы и России, редко РМЖ встречается в странах Африки и Азии [3, 4].

Прогноз заболевания у пациентов с РМЖ строится на основе нескольких факторов: возраст пациента, размер опухоли, степень злокачественности, молекулярный фенотип опухолевых клеток и т. д. Тем не менее все пациенты с РМЖ крайне неоднородны в своем ответе на получаемое противоопухолевое лечение [5].

Большое значение в диагностике и лечении РМЖ на сегодняшний день имеют биологические маркеры, определяемые непосредственно в опухолевой ткани. Данные маркеры характеризуют индивидуальные особенности опухоли: склонность к инвазии, метастазированию, гормональную чувствительность и т. д. [3]. Уточнение молекулярно-биологических и патогенетических характеристик РМЖ позволяет ближе подойти к индивидуализации системной терапии и в ряде случаев отказаться от заведомо неэффективного, токсичного и дорогостоящего лечения [6]. Разработка индивидуального подхода к лечению РМЖ способствует улучшению прогноза самого онкологического заболевания и качества жизни у пациентов [3, 7].

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ РАКА

В настоящее время не вызывает сомнений ключевая роль генетических нарушений в полиэтиологическом процессе канцерогенеза или возникновения злокачественных новообразований [8]. Согласно мутационной теории канцерогенеза, впервые сформулированной Т. Boveri и К. Н. Bauer еще в начале XX столетия, существует наследственная «склонность тканей образовывать опухоли при определенных внешних условиях». Эта склонность проявляется вследствие постепенного накопления в геномном разнообразных «соматических мутаций», которые возникают под воздействием многих физических, химических и биологических факторов среды и, как правило, становятся триггером неопластического процесса [8]. Мутации генов и/или аномалии кариотипа обнаруживаются в опухолевых тканях пациентов с раковыми заболеваниями и в многочисленных культивируемых раковых линиях клеток. Спектр генетических нарушений, сопровождающих злокачественную трансформацию клеток, очень широк и включает [8, 9]: крупные или микроперестройки хромосом;

амплификацию генов; доминантные или рецессивные мутации отдельных генов, придающие мутантным белкам новые агрессивные свойства или инактивирующие их; а также эпигенетические модификации генной экспрессии.

Сегодня принято рассматривать канцерогенез как многоступенчатый процесс, включающий этапы инициации, промоции и опухолевой прогрессии. На всех его этапах в исходно нормальной единственной клетке происходит постепенное накопление генетических изменений, приводящее к нарушению ее митотической активности. При этом последовательно возникает сначала одна мутантная злокачественная клетка, затем — целый клон подобных клеток, из которого в последующем формируется клинически выявляемая опухоль, имеющая обычно моноклональное происхождение.

Многоступенчатость развития раковых заболеваний обусловлена прохождением нормальной клеткой нескольких последовательных биохимических этапов, изменяющих клеточный гомеостаз и способствующих приобретению клеткой новых злокачественных свойств. Неопластическая трансформация может приводить более чем к ста разновидностям опухолевых новообразований различных органов и тканей, однако опухолевые клетки имеют некие общие черты, к которым, помимо накопления соматических мутаций, можно отнести приобретение способности к повышенной неконтролируемой пролиферации, геномную нестабильность и нарушение цитодифференцировки [10].

ОТЛИЧИЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ОТ НОРМАЛЬНЫХ

В первую очередь, у трансформированных клеток меняется структура цитоскелета, а также метаболические и адгезивные свойства поверхностного аппарата: усиливается транспорт разных метаболитов, например, факторов роста (ФР), нарушается формирование механических контактов и выполнение рецепторно-сигнальной функции [9, 10]. Изменение адгезивных свойств поверхностного аппарата и нарушение формирования механических контактов приводят к слабому сцеплению между опухолевыми клетками, поэтому они могут легко отделяться друг от друга и распространяться по организму, образуя вторичные опухоли — метастазы, поражающие новые системы органов. Отдельные опухолевые клетки становятся способными секретировать протеазы, облегчающие их инвазивный рост или прорастание в окружающие неизмененные ткани, что причиняет организму значительный ущерб.

Другим отличительным свойством раковых клеток является уменьшение потребности в ФР [10]. Клетки становятся способны постоянно увеличиваться в размере и делиться, не подчиняясь

регуляторным сигналам о запуске механизмов апоптоза. При этом апоптотические белки в опухолевых клетках не синтезируются. Способность к неограниченному или гиперактивному размножению является аналогом «бессмертия», или им-мортализации.

Одновременно у трансформированных клеток наблюдается нарушение процесса цитодифференцировки, они дедифференцируются, поскольку в них обнаруживаются белковые компоненты, характерные для эмбриональных структур (антигены реверсии) или для клеток других тканей (антигены дивергенции, т. е. происходит изменение антигенного состава).

И, наконец, трансформированные клетки характеризуются генетической нестабильностью, на уровне как отдельных генов, так и целых хромосом. Нестабильность генетического материала проявляется в возникновении одно- и двунитевых разрывов ДНК, появлении дополнительных копий ДНК, хромосомных aberrаций и анеуплоидий [9].

Некоторые мутации могут придать опухолевым клеткам свойство устойчивости к лекарственным химиопрепаратам, а также возможность остаться неуязвимыми для иммунной системы за счет снижения экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости (human leucocyte antigens, HLA) класса I [10].

Способность к неограниченному размножению и генетическая нестабильность являются наиболее важными свойствами раковых клеток, что свидетельствует о тесной связи канцерогенеза

с генетическим контролем стабильности генома и клеточных делений.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

В развитие опухолей вовлекается огромное количество разнообразных генов, регулирующих механизмы клеточной пролиферации, репарации ДНК, стабильности хромосом, межклеточных взаимодействий, клеточного старения и апоптоза.

Ключевую роль в возникновении указанных выше свойств трансформированных клеток играют гены контроля клеточного цикла (КЦ), условно подразделяемые на два семейства [9 – 11].

Гены 1-го семейства обеспечивают стимуляцию клеточных делений, их нормальные аллели называют «протоонкогенами». Гены 2-го семейства подавляют клеточные деления, их нормальные аллели называют «антионкогенами», или «супрессорами опухолевого роста». Исследования последних лет позволили идентифицировать продукты многих генов, которые контролируют сложные пути передачи сигнала и целые сигнальные каскады в клетке, регулируя клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, репликацию и репарацию ДНК (рис. 1) [11].

СЕМЕЙСТВО ПРОТООНКОГЕНОВ

К 1-му семейству протоонкогенов относятся гены сигнальной трансдукции, запускающие КЦ. Их продуктами являются белки-ФР, рецепторы ФР, G-белки, мембранные протеинкиназы (ПК) и транскрипционные факторы, которые, как правило, участвуют в позитивном контроле клеточного роста и деления. В настоящее время в геноме человека выявлено примерно 150 протоонкогенов (среди них HER2/neu, ER, PgR, EGFR, VEGFR, Bcl-2, гены семейства RAS, RAF и др.). Мутантные аллели этих генов называются «онкогенами», они доминантны, и их действие может приводить к гиперактивности клеточных делений, вызванных либо производством аномального продукта с новой функцией, либо гиперэкспрессией этого продукта с агрессивными для клетки последствиями [8 – 10]. Возможна также эктопическая экспрессия или работа генов в неподходящий момент онтогенетического развития или в несоответствующем типе клеток.

Агрессивной активностью могут обладать так называемые слитные белки – продукты «химерных» генов, образующихся при хромосомных перестройках, которые

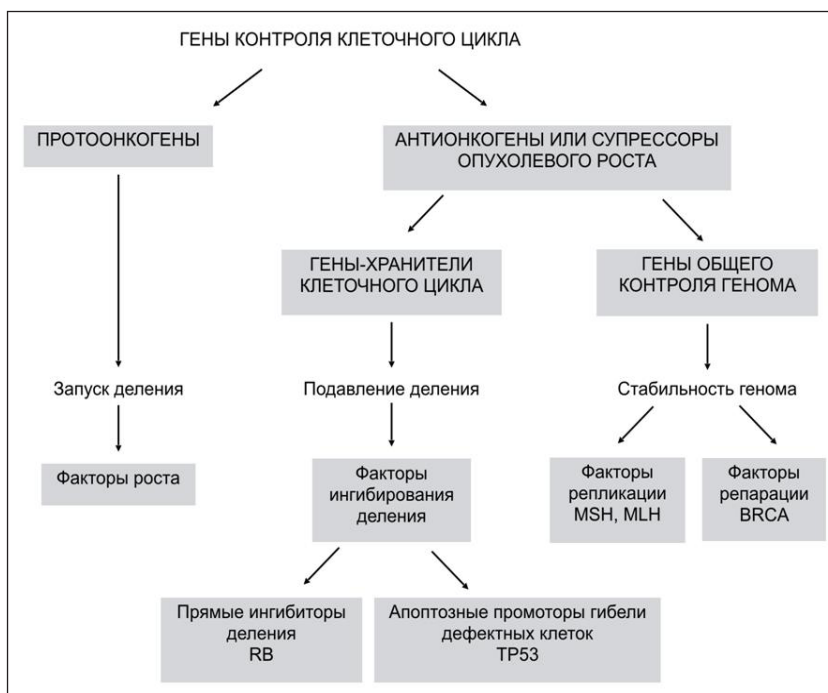


Рис. 1. Генетический контроль клеточного цикла
Fig. 1. Genetic control of cell life cycle

приводят к конверсии протоонкогена в онкоген. При подобном слиянии изменяется действие белковых продуктов генов или активируются новые транскрипционные факторы [8]. В результате транслокаций между протоонкогенами в опухолевых клетках могут образовываться не только известные «химерные» белки, но и «химерные» кольцевые молекулы РНК. Данные молекулы РНК обладают трансформирующей активностью и способны влиять на чувствительность клеток к противоопухолевой терапии [12]. Активация протеинкиназной функции перестроенных онкогенов является потенциальной мишенью эффективной противоопухолевой терапии, которая на сегодняшний день активно применяется в клинической практике [13].

РЕЦЕПТОРНО-СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ

Оказалось, что основные семейства онкогенов связаны с рецепторно-сигнальной системой регуляции клеточного деления [10, 14].

Семейство онкогенов *sis* кодирует белок, который по структуре близок к тромбоцитарному ФР. Его онкогенное действие связано с тем, что ФР образуется постоянно и в больших количествах, что стимулирует клеточные деления. Белки *sis* часто обнаруживаются в опухолевых тканях при РМЖ и желудка.

Семейства онкогенов *erb* и *neu* кодируют дефектные рецепторы ФР эпидермиса. Эти рецепторы дают постоянный сигнал о клеточном делении, независимо от того, взаимодействует ли рецептор с ФР, или нет. Амплификация гена *neu* наблюдается в 30 % случаев при РМЖ и раке яичников, а также при множественной миеломе.

Семейства онкогенов *gas* и *gab* кодируют ГТФ-связывающие белки (G-белки), отличающиеся от нормальных G-белков только одной аминокислотной заменой. Однако такая замена приводит к нарушению ГТФ-азной активности и к повышению концентрации внутриклеточных медиаторов ц-АМФ, ДАГ и I_3 Ф, что делает клетку сверхчувствительной к ФР. Продукты семейства *gas* обнаруживаются в 90 % случаев при раке поджелудочной железы и в 50 % случаев при раке легких.

Семейства онкогенов *src*, *raf* и *yes* кодируют мембранные или цитоплазматические ПК, фосфорилирующие субстраты по тирозину. Они отличаются от нормальных ПК нерегулируемой активностью. Продукты этого семейства обнаруживаются в 100 % случаев

при кишечной карциноме, при доброкачественных и злокачественных полипах кишечника и при раке желудка.

Семейства *fos*, *myc* и *ski* кодируют транскрипционные факторы или ядерные белки, которые взаимодействуют с ДНК на уровне регуляторных последовательностей. Гиперэкспрессия этих продуктов обнаруживается в клетках опухолей мозга, яичника и при лейкемии.

КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гиперэкспрессия онкогенов в опухолевых клетках, которые необходимы для их роста и развития, часто достигается за счет амплификации или избирательного увеличения числа копий, что характерно, например, для генов белков-ФР и их рецепторов. Амплификация различных онкогенов в опухолевых клетках является важным прогностическим фактором развития рака, а также может изменить подход к лекарственной терапии (химиотерапии, гормонотерапии, таргетной терапии) опухолей определенных локализаций (табл. 1) [7, 14]. На сегодняшний день известно более 100 потенциальных молекулярных мишеней на клетках для таргетной (биологически направленной) терапии РМЖ, важнейшими из которых являются рецепторы эстрогенов (ER) и семейство рецепторов эпидермального ФР (HER2) [3, 15]. Использование таргетных препаратов в практике лечения РМЖ имеет важное значение, поскольку позволяет разработать индивидуальный подход к лечению заболевания.

Таблица 1

Значение определения экспрессии онкогенов в диагностике и лечении РМЖ [14]

Table 1

The importance of characterization of oncogenes expression in diagnosis and management of breast cancer [14]

Ген	Частота экспрессии/амплификации	Клиническая значимость
<i>HER2</i>	До 30 %	Ответ на лечение Тростузумабом в комбинации с химиотерапией
<i>ER1</i>	Более 50 %	Ответ на гормональную терапию
<i>EGFR</i>	1) 0,8–6 % среди «случайных» пациентов с РМЖ; 2) 25 % метастатического типа РМЖ; 3) 5–10 % базального типа РМЖ	Возможный предиктивный маркер ответа при лечении ингибиторами тирозинкиназы
<i>TOP2A</i>	25–40 % HER2-позитивного РМЖ	Ответ на лечение схемами химиотерапии, основанными на препаратах антрациклинового ряда
<i>FGFR1</i>	1) 8 % среди «случайных» пациентов с РМЖ; 2) 10 % ER-позитивный РМЖ	Возможный предиктивный маркер ответа при лечении ингибиторами тирозинкиназы
<i>ETV6/NTRK3</i>	–	Диагностика секреторной карциномы

Наиболее известным молекулярным маркером является рецептор ФР HER2 (тирозинкиназный рецептор), способный к самостоятельной передаче сигналов о делении клетки в ядро. Гиперэкспрессия этого рецептора и/или амплификация его гена в опухолевых клетках регистрируется в 15–25 % случаев при РМЖ. При этом рак характеризуется агрессивным течением, низкой выживаемостью и высокой частотой метастазирования во внутренние органы [16]. Назначение Трастузумаба (Герцептина) — первого инновационного таргетного препарата для лечения РМЖ — снижает риск рецидива опухоли и смерти у пациентов с РМЖ [6, 7, 17].

Однако первыми вошедшими в практику лечения пациентов с РМЖ показателями, относящимися к категории биологических маркеров, являются рецепторы стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона). Известно, что гормонзависимые карциномы молочной железы имеют более благоприятное течение и обладают наибольшей чувствительностью к терапии, направленной против источника эстрогенов в организме [18]. Так, например, усиление экспрессии генов рецепторов эстрогенов обнаруживается более чем в половине всех случаев РМЖ. Экспрессия этих генов является наилучшим предиктором положительного исхода лечения у пациенток, получающих Тамоксифен — препарат, способный оказывать антипролиферативное воздействие на опухолевые клетки молочной железы [11, 19]. Рецепторы прогестерона (PgR) являются важным звеном реакции опухолевых клеток на прогестины и определяют их чувствительность к соответствующим препаратам. Кроме того, синтез рецепторов прогестерона индуцируется эстрогенами, поэтому наличие этих рецепторов может свидетельствовать о функциональной активности рецепторов эстрогенов в опухолевых клетках молочной железы [18].

В целом разрабатываемая на основе молекулярного фенотипа опухолевых клеток индивидуальная терапия позволяет изменить природу заболевания РМЖ: снижает риск рецидива опухоли и смерти пациентов, а также увеличивает выживаемость без прогрессирования заболевания и общую выживаемость больных РМЖ [3, 17].

Как было сказано выше, важную роль в патогенезе опухолей играют хромосомные транслокации, приводящие к возникновению «химерных» онкогенов. В частности, секреторные карциномы молочной железы, являющиеся низко дифференцированными злокачественными опухолями, поражающими пациентов препубертатного возраста, часто несут сбалансированную транслокацию t(12;15)(p13;q25). Перестройка между генами ETV6 (на хромосоме 12) и NTRK3 (на хромосоме 15) приводит к образованию слитного, или «химерного», гена. Выявление этой хромосомной перестройки

имеет важное клиническое и прогностическое значение, поскольку секреторные формы РМЖ характеризуются более благоприятным прогнозом для жизни [14].

СЕМЕЙСТВО АНТИОНКОГЕНОВ

Гены 2-го семейства — антионкогены, или супрессоры опухолевого роста, — включают в себя 2 подгруппы [10]. Первая — «gatekeepers» — «гены — хранители клеточного цикла» (ГХКЦ) (гены TP53, Rb, p16INK4a, pARF и др.), контролирующие апоптоз и КЦ, обеспечивающие запрет на пролиферацию клеток с различными генетическими мутациями. Продуктами ГХКЦ могут быть белки — факторы ингибирования деления, которые представляют собой негативные регуляторы клеточного роста, т. е. подавляют клеточные деления и, следовательно, в норме обладают противоопухолевым эффектом. Кроме того, они контролируют апоптоз и прохождение клетки через все стадии клеточного цикла, включая рестрикционные или проверочные точки (check-point) повреждений в молекуле ДНК. Так, прямым ингибитором опухолевого роста является белок Rb, подавляющий активность транскрипционного фактора E₂F, важного для перехода клетки в следующую стадию КЦ. Апоптозными промоторами гибели дефектных клеток являются белки — продукты генов p53, p21 и p16, которые опосредованно запускают апоптоз при серьезных неисправляемых повреждениях ДНК. Поскольку апоптоз относится к наиболее эффективным механизмам поддержания генетической стабильности, избирательно уничтожая клетки с поврежденной ДНК, то мутации гена TP53, обнаруживаемые в клетках злокачественных опухолей человека, свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе в отношении развития опухоли [20, 21]. Около 50–75 % спорадических форм рака имеют молекулярные дефекты в гене TP53. Герминальные (наследуемые) мутации гена TP53 являются генетической основой синдрома Ли — Фраумени (Li — Fraumeni-syndrome), симптомокомплекс которого включает РМЖ у молодых женщин и злокачественные новообразования других локализаций (мягкотканые саркомы, остеосаркомы, опухоли головного мозга, лейкозы, рак коры надпочечников) [22].

Вторая подгруппа генов — «caretakers», или «гены — смотрители стабильности генома» (ГСГ) (гены MSH, MLH, BRCA1/2, CHEK1/2, ATM, ATR и др.), которые контролируют проведение сигнала от поврежденной ДНК к каким-либо эффекторным белкам, запускающим механизмы репарации. ГСГ обеспечивают целостность генов и хромосом и поддерживают стабильность генетического материала при клеточном делении. Наиболее важными репаративными белками считаются сходные по структуре и функции ПК ATM (Ataxia-Telangiectasia Mutated) и ATR (ATM Related), запускающие

последовательный каскад фосфорилирования эффекторных белков — продуктов генов CHEK1/2, TP53, BRCA1/2, что вызывает остановку КЦ и направление клетки либо по пути репарации ДНК, либо по пути апоптоза [20]. Опухолевый супрессор BRCA1 способен связывать рецептор эстрогенов, сдерживая избыточную пролиферацию клеток молочной железы и других эстрогензависимых органов. Инактивация гена BRCA1 объясняет, очевидно, возникновение опухолей именно молочной железы и яичника [10]. В клетках, имеющих дефектный ген BRCA1, наблюдается повышение частоты возникновения хромосомных транслокаций, анеуплоидии и других мутаций.

Мутантные аллели 2-го семейства генов также называются «онкогены», они рецессивны, их возникновение приводит к гиперактивации митотических делений и нарушениям механизмов апоптоза, процессов репарации и репликации ДНК. Дефектными продуктами этих онкогенов являются ферменты репарации, не способные восстанавливать повреждения ДНК. При этом накопление нерепарируемых повреждений ДНК приводит к хромосомным разрывам и перестройкам и, следовательно, к нарушениям стабильности клеточного генома. В случае отмены апоптоза для таких генетически поврежденных клеток резко увеличивается вероятность их размножения, что и приводит к трансформирующему эффекту.

Инактивация группы ГСГ обнаруживается во многих типах опухолевых клеток, характеризуется подавлением генной экспрессии и возникновением гибридных (химерных) генов с аномальной функцией. Поэтому, очевидно, что онкогенный потенциал мутаций генов TP53, MSH, MLH, BRCA1/2, CHEK1/2, ATM, ATR и других генов связан с нарушениями реакций клетки на повреждения ДНК и возникающей в связи с этим генетической нестабильностью [10].

ГЕНЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Одним из достижений молекулярной генетики явилось картирование генов, ответственных за наследственную предрасположенность к РМЖ, — BRCA1/2, CHEK2, NBS1, PALB2, ATM, BLM, CDH1, TP53, PTEN и др. [23, 24]. Все эти гены относятся к семейству антионкогенов и принимают участие в репарации повреждений ДНК. Известно, что мутации в некоторых из этих генов в гомозиготном состоянии вызывают развитие ауто-сомно-рецессивных синдромов.

При этом РМЖ вовсе не является основным клиническим проявлением этих заболеваний (синдром Ниймегена, синдром Луи — Бар, синдром Блума), однако гетерозиготное носительство мутаций в этих генах повышает, в том числе, риск развития РМЖ. Для других генов РМЖ характерна ассоциация с опухолями определенных локализаций. В этом случае гетерозиготное носительство мутаций в этой группе генов будет связано как с увеличением риска развития РМЖ, так и с наследственным раковым синдромом (BRCA-ассоциированный РМЖ и рак яичников) [8, 25].

Однако пенетрантность самих мутаций, predisposing к развитию наследственных форм рака, может сильно отличаться даже у разных антионкогенов, принимающих участие в одном и том же молекулярном процессе в клетке (табл. 2) [14, 23, 24].

К 50 — 90 %-му риску возникновения РМЖ приводят высокопенетрантные мутации генов BRCA1 (OMIM # 113705) и BRCA2 (OMIM # 600185), унаследованные от родителей. Особенностью мутаций в этих генах является то, что они характерны для наследственных форм рака и значительно реже обнаруживаются при ненаследственных опухолях той же локализации [10]. Примечательно, что мутации генов BRCA1/2 наблюдаются не более чем в 20 — 30 % всех случаев наследственного РМЖ [25].

Интересной особенностью российских пациенток является относительно частая встречаемость мутаций в гене CHEK2 (OMIM # 604373). Гетерозиготная инактивация гена CHEK2 сопровождается промежуточным повышением риска развития РМЖ [25].

Таблица 2
Величина риска развития РМЖ в случае гетерозиготных мутаций в кандидатных антионкогенах [14, 23, 24]

Table 2

Breast cancer risk in the case of heterozygous mutations in candidate anti-oncogenes [14, 23, 24]

Ген	Локус	Функция	Риск
BRCA1	17q21	Репарация двунитевых разрывов ДНК; трансактивация апоптоза и контроль КЦ; угнетает транскрипционную функцию рецептора эстрогенов	Высокий
BRCA2	13q12	Репарация двунитевых разрывов ДНК; регуляция транскрипции	Высокий
TP53	17p13.1	Транскрипционный фактор; работает в ответ на повреждение ДНК и клеточный стресс; регуляция апоптоза	Высокий
ATM	11q22	Репарация двунитевых разрывов ДНК; активация <i>p53</i> , <i>BRCA1</i> , <i>Chk2</i> , <i>NBS1</i>	Промежуточный
PTEN	10q23	Контроль роста и пролиферации клеток	Промежуточный
CHEK2	22q12.1	Чекпойнткиназа; остановка КЦ; активация <i>p53</i>	Промежуточный
NBS1	8q21	Репарация двунитевых разрывов ДНК; остановка КЦ	Промежуточный
MSH, MLH	–	Репарация неспаренных нуклеотидов («мисмэтчей»)	Низкий

Еще один значимый для российских пациенток ген — NBS1/NBN (OMIM # 602667). Гетерозиготное носительство мутаций гена NBS1 наблюдается преимущественно у славян и ассоциировано с промежуточным риском развития РМЖ [25]. Гомозиготные мутации в этом гене вызывают синдром Ниймегена (Nijmegen Breakage-Syndrome), характеризующийся иммунодефицитом, генетической нестабильностью и повышенной предрасположенностью к развитию лимфоидных новообразований. Соматические мутации в гене NBS1 выявляются в 10–20 % случаев ненаследственных форм острого лимфобластного лейкоза [10].

«ДВУХУДАРНАЯ» МОДЕЛЬ РАЗВИТИЯ ОПУХОЛЕЙ

Процесс возникновения опухолей можно рассматривать как генетическое заболевание, развивающееся в результате множества мутаций, возникающих спорадически в соматических клетках или наследуемых от родителей. В 1971 г. Альфред Кнудсен сформулировал «двухударную» теорию развития опухолей, согласно которой, одна соматическая мутация в клетке только повышает риск ее трансформации в раковую, а мутационное повреждение второго аллеля того же гена приведет к безостановочному росту клетки и образованию опухоли [26, 27]. Другими словами, спорадическое возникновение опухоли требует двух независимых мутационных событий в ГХКЦ (AA--Aa--aa--опухоли) (рис. 2) [9]. При наследственных формах опухолей одна наследственная — «герминаль-

ная» — мутация передается пациенту от родителей, но для злокачественной трансформации клетки необходимо еще одно мутационное событие в другом аллеле того же гена (Aa--aa--опухоли). Если же спонтанное мутационное событие затрагивает гены ГСГ, то повышается вероятность мутирования ГХКЦ за счет нарушения работы системы репарации, а накопление мутаций в других ГСГ приведет к быстрому росту опухоли [10]. При наследовании одной мутации ГСГ от родителей для развития опухоли будут необходимы три независимых мутационных события: вторая мутация ГСГ и две мутации ГХКЦ (AaBB--aaBB--aaBv--aavv--опухоли). При этом риск развития опухоли для носителя мутации ГСГ окажется на порядок ниже, чем у носителя мутации ГХКЦ.

Гетерозиготные носители мутаций в генах — опухолевых супрессорах часто имеют повышенную наследственную предрасположенность к возникновению онкологических заболеваний, манифестирующих в относительно раннем возрасте. Для проявления трансформирующего эффекта одного рецессивного онкогена необходима инактивация обоих гомологичных аллелей. Такое явление получило название «потеря гетерозиготности» (loss of heterozygosity) [21, 25]. Инактивация второго гомологичного аллеля, как правило, достигается за счет либо мутаций, либо эпигенетических модификаций соответствующего гена — супрессора опухолевого роста [9].

В настоящее время можно с уверенностью утверждать, что генетические нарушения в работе

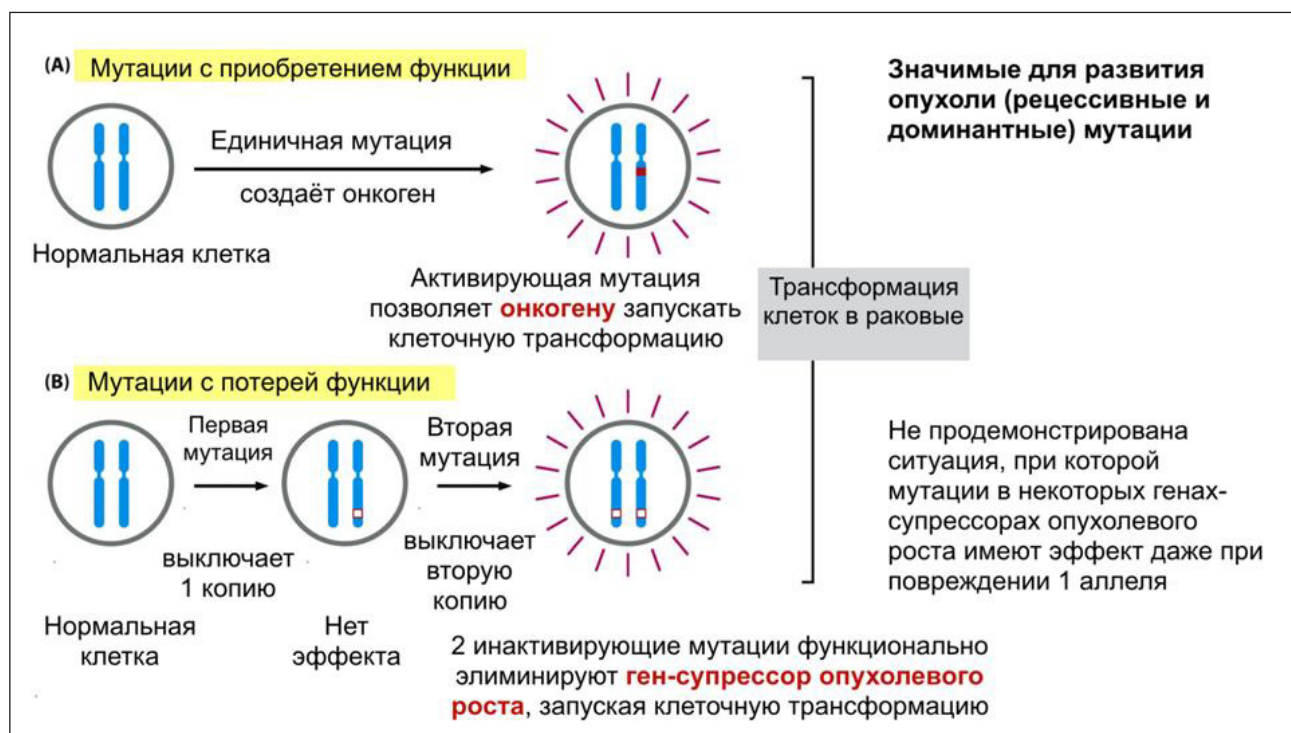


Рис. 2. Мутации в протоонкогенах и антионкогенах [9]
Fig. 2. Mutations in protooncogenes and anti-oncogenes [9]

антионкогенов, участвующих в контроле клеточного цикла и в репарации ДНК, являются ведущими в этиологии подавляющего большинства злокачественных новообразований человека. Для возникновения трансформированного клеточного клона необходимо, как минимум, 5–10 и более мутаций в разных прото- и антионкогенах. Учитывая скорость мутационных процессов, подобное накопление мутаций в одной и той же клетке представляется событием маловероятным. Очевидно, что на каком-то из промежуточных этапов трансформации клон опухолевых клеток приобретает «мутагорный фенотип», или способность к ускоренному мутагенезу, за счет повышенной частоты возникновения спонтанных соматических мутаций.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И НЕНАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Известно, что широкий спектр различных онкологических заболеваний включает наследственные и ненаследственные, или спорадические, формы. Риск развития спорадических форм РМЖ у представительниц европейской популяции в возрасте после 70 лет составляет 1:10. Изучение

семей с РМЖ показало, что у женщин, имеющих родственников 1-й степени родства с РМЖ, риск развития новообразований оказывается намного выше популяционного для данной локализации [4]. Причиной увеличения риска развития РМЖ является носительство наследуемых (онкоассоциированных) мутаций в кандидатных генах [28]. Наследственная предрасположенность к раку передается как обычный Менделевский доминантный признак с разной степенью пенетрантности и манифестацией в более раннем возрасте, чем спорадические формы рака (рис. 3) [4, 28].

Наследственные опухолевые синдромы составляют незначительную часть от общего числа новообразований (около 1 %), хотя для отдельных локализаций (молочная железа, яичник, толстая кишка) их удельный вклад достигает значительно более высоких показателей (5–20 %). РМЖ, ассоциированный с мутациями в генах BRCA1/2, имеет определенные молекулярно-генетические характеристики. При BRCA1-ассоциированном раке в опухолевых клетках часто обнаруживается мутация в гене TP53. Эти клетки чаще проявляют высокую степень злокачественности и соответствуют так называемому «трижды негативному» молекулярному подтипу РМЖ, при котором на

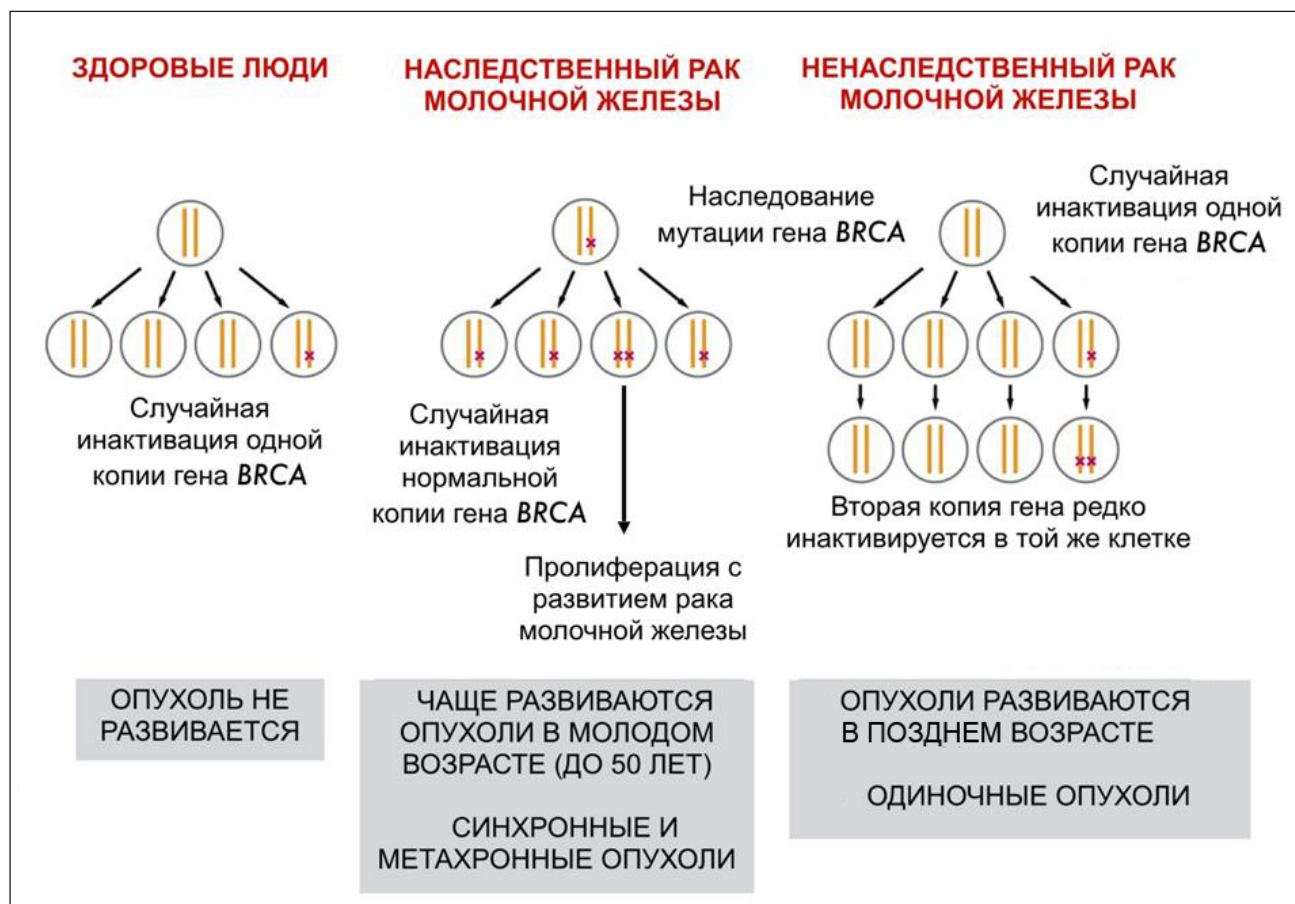


Рис. 3. Наследственный и ненаследственный рак (модифицированная схема) [9]

Fig. 3. Hereditary and non-hereditary cancer (modified image) [9]

Молекулярно-генетические характеристики BRCA1/2-ассоциированных карцином молочной железы [30]

Таблица 3

Table 3

Molecular genetic characteristics of BRCA1/2-associated breast carcinomas [30]

Фенотип	BRCA1-ассоциированный рак	BRCA2-ассоциированный рак
Морфология	Протоковый рак; атипичные медуллярные карциномы (около 10 %)	Протоковый рак; атипичные медуллярные карциномы (до 5 %)
Экспрессия рецептора эстрогенов	Негативная (75 %)	Позитивная (75 %)
Экспрессия HER2	Негативная (95 %)	Негативная (95 %)
Экспрессия p53	Позитивная (50 %)	Позитивная (40 %)
Экспрессия циклина D1	Негативная (90 %)	Позитивная (60 %)
Рак <i>in situ</i>	Редко	Часто

поверхности опухолевых клеток не экспрессируются рецепторы к эстрогенам (ER), прогестерону (PgR) и тирозин-киназные рецепторы (HER2) [29]. BRCA2-ассоциированные опухоли характеризуются сходными молекулярными особенностями со спорадическим РМЖ (табл. 3) [30].

С практической точки зрения, важное значение имеет определение влияния мутаций в генах репарации ДНК на прогноз и эффективность системного лечения наследственного РМЖ. Поэтому диагностика наследственных форм РМЖ в значительной мере отражается на организации оказания медицинской помощи при этой категории рака [25, 28].

Во-первых, она позволяет изменить тактику лечения у пациенток с наследственным РМЖ. Так, например, было обнаружено, что BRCA-1-ассоциированный РМЖ обладает особым спектром химиочувствительности. Эти опухоли характеризуются резистентностью к «золотому стандарту» лечения РМЖ препаратами из группы таксанов [31]. В то же время опухолевые клетки молочной железы, утратившие оставшийся аллель гена BRCA1, демонстрируют дефицит некоторых компонентов системы репарации ДНК [32]. Поэтому BRCA-1-дефицитные клетки проявляют исключительную уязвимость при лечении препаратами платины (Цисплатин), не входящими в стандарты терапии карцином молочной железы [33]. Значение исследований мутаций гена BRCA1 не ограничивается только семейными случаями рака. Показано, что так называемый «трижды негативный» молекулярный подтип РМЖ (ER-/PR-/HER2-) зачастую характеризуется соматической инактивацией гена BRCA1 и также может демонстрировать чувствительность к препаратам платины [34].

Во-вторых, она позволяет выявить носителей онкоассоциированных мутаций среди здоровых родственников пациенток. Женщины — гетерозиготы по генам BRCA1/2 имеют повышенный риск развития РМЖ по сравнению с популяционным, поэтому для них могут быть разработаны рекомендации по профилактике и ранней диагностике рака [4, 28].

Однако на сегодняшний день такого рода рекомендации разработаны только в случае носительства высокопенетрантных мутаций в генах наследственного РМЖ [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку РМЖ представляет собой генетически гетерогенное заболевание, то систематический поиск и выявление спектра мутаций в онкоассоциированных генах является основой разработки новых подходов к лечению онкологических больных. Идентификация молекулярного фенотипа карци-

ном молочной железы становится существенным прогностическим и персонифицирующим фактором, поэтому в последние годы постоянно разрабатываются и внедряются в практику новые виды противоопухолевых препаратов.

В частности, показано, что использование ингибитора ПК PIM1, активация которой характерна для «трижды негативного» молекулярного подтипа карцином молочной железы, замедляет пролиферацию опухолевых клеток в клеточных культурах РМЖ [35]. Применение ингибитора лиганда прогестеронрегулируемого рецептора RANK (Деносумаб) в рамках пилотного клинического исследования продемонстрировало снижение пролиферации клеток молочной железы у носительниц мутаций в гене BRCA1 [36, 37].

Таким образом, разработка новых подходов противоопухолевой терапии может являться потенциально эффективной стратегией лекарственной профилактики РМЖ, улучшать прогноз самого заболевания и качество жизни у пациенток.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. — 250 с.
- Любченко Л. Н., Батенева Е. И. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников. — М.: ИГ РОНЦ, 2014. — 75 с.
- Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В. Скрининг рака молочной железы // Прак. онкол. — 2010. — № 11 (2). — С. 60–65.
- Turnpenny P., Ellard S. Emery's elements of human genetics // UK, Elsevier. — 2009. — № 13. — P. 196–212.
- Gonzalez-Reymundez A. et al. Prediction of years of life after diagnosis of breast cancer using OMICs and OMIC-by-treatment interactions // Eur. J. Hum. Genet. — 2017. — № 25. — P. 538–544.

6. Семглазов В. Ф. и др. Неоадьювантная таргетная терапия рака молочной железы // Эффективная фармакотерапия. — 2013. — № 6. — С. 12–16.
7. Семглазов В. Ф. Рак молочной железы: мультидисциплинарный подход к лечению // Практик. онкол. — 2015. — № 16 (2). — С. 49–54.
8. Корженевская М. А., Горбунова В. Н. и др. Генетика в клинической практике. — СПб.: СпецЛит, 2015. — С. 293–305.
9. Alberts B. et al. Molecular biology of the cell // Garland Sci. — 2012. — № 5. — P. 1205–1268.
10. Заридзе Д. Г. Канцерогенез. — М.: Медицина, 2004. — 576 с.
11. Торопова Н. Е. и др. Молекулярно-генетические исследования в практике онкологической клиники // Известия Самар. науч. центра РАН. — 2015. — № 17 (3). — С. 690–696.
12. Guarnerio J. et al. Oncogenic role of fusion -circRNAs derived from cancer-associated chromosomal translocations // Cell. — 2016. — № 165 (2). — P. 289–302.
13. Имянитов Е. Н. Фундаментальная онкология в 2016 году: обзор наиболее интересных открытий // Практик. онкол. — 2017. — № 18 (1). — С. 85–92.
14. Marchio C., Reis-Filho J. S. Molecular diagnosis in breast cancer // Diagnostic. histopathol. — 2008. — № 15 (4). — P. 202–213.
15. Имянитов Е. Н. Общие представления о таргетной терапии // Практик. онкол. — 2010. № 3. — С. 123–130.
16. Семглазов В. Ф. Стратегические и практические подходы к решению проблемы рака молочной железы // Вопросы онкол. — 2012. — № 58 (2). — С. 148–152.
17. Тюляндин С. А. и др. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). — М.: РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. — С. 8–27.
18. Переводчикова Н. И., Стенина М. Б. и др. Гормонотерапия рака молочной железы. — М., 2010. — 71 с.
19. Семглазов В. Ф., Семглазов В. В., Дашян Г. А. Эндокринотерапия раннего рака молочной железы. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 96 с.
20. Чумаков П. М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме // Успехи биол. химии. — 2007. — № 47. — С. 3–52.
21. Майборода А. А. Молекулярно-генетические основы онкогенеза // Сибир. мед. журн. — 2013. — № 116 (1). — С. 134–138.
22. Любченко Л. Н. и др. Наследственный рак молочной железы и яичников // Журн. злокачеств. опухолей. — 2013. — С. 53–61.
23. Ergul E., Sazci A. Molecular genetics of breast cancer // Turk. J. Med. Sci. — 2001. — № 31. — P. 1–14.
24. Groep P. et al. Pathology of hereditary breast cancer // Cell. Oncol. — 2011. — № 34. — P. 71–88.
25. Соколенко А. П., Ивлева А. Г., Имянитов Е. Н. Что нужно знать о наследственном раке молочной железы и яичников. — СПб.: СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, 2016. — 46 с.
26. Knudson A. et al. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1971. — № 68 (4). — P. 820–823.
27. Knudson A. et al. Two genetics hits (more or less) to cancer // Nature Rev. Can. — 2001. — № 1. — P. 157–162.
28. Имянитов Е. Н. Скрининг для лиц с наследственной предрасположенностью к раку // Практик. онкол. — 2011. — № 2. — С. 102–109.
29. Liedtke C. et al. Genomic profiling in triple-negative breast cancer // Br. Care (Basel). — 2013. — № 8 (6). — P. 408–413.
30. Narod S. A., Foulkes W. D. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond // Nat Rev. Can. — 2004. — № 4. — P. 665–676.
31. Byrski T. et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA-1 positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy // J. Clin. Oncol. — 2010. — № 28. — P. 375–379.
32. Iyevleva A. G., Imyanitov E. N. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers // Hered. Can Clin. Pract. — 2016. — № 14 (1). — P. 1–17.
33. Moiseyenko V. M. et al. High sensitivity of BRCA1-associated tumors to cisplatin monotherapy: report of two cases // Cancer Genet. Cytogenet. — 2010. — № 197. — P. 91–94.
34. Имянитов Е. Н. Принципы индивидуализации противоопухолевой терапии // Практик. онкол. — 2013. — № 14 (4). — С. 187–194.
35. Braso-Maristany F. et al. PIM1 kinase regulates cell death, tumor growth and chemotherapy response in triple-negative breast cancer // Nature. — 2016. — № 539 (7627). — P. 107–111.
36. Nolan E. et al. RANK ligand as a potential target for breast cancer prevention in BRCA1-mutation carriers // Nat. Med. — 2016. — № 22 (8). — P. 933–939.
37. Nolan E. et al. Out-RANKing BRCA1 in mutation carriers // Can. Res. — 2017. — № 77 (3). — P. 595–600.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2015 year (morbidity and mortality). M., «P. Herzen Moscow Oncology Research Institute» - branch of the FSBI «National Medical Research Radiological Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2017; 250 pp. (in Russ.)
2. Lyubchenko L.N., Bateneva E.I. Medical genetic counseling and DNA testing when hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. M., FSBI «Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin» of the Russian Ministry of Health. 2014; 75 pp. (in Russ.)
3. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Genetic screening in breast cancer. Pract oncol. 2010; 11(2): 60-65. (in Russ.)
4. Turnpenny P., Ellard S. Emery's elements of human genetics. UK, Elsevier. 2009; 13: 196-212.
5. Gonzalez-Reymundez A. et al. Prediction of years of life after diagnosis of breast cancer using OMICs and OMIC-by-treatment interactions. Europ J Hum Genet. 2017; 25: 538-544.
6. Semiglazov V.F. et al. Neoadjuvant targeted therapy for breast cancer. Effectiv Pharmacother. 2013; 6: 12-16. (in Russ.)
7. Semiglazov V.F. Breast cancer: multidisciplinary approach to treatment. Pract oncol. 2015; 16(2): 49-54. (in Russ.)
8. Korzhenevskaya M.A., Gorbunova V.N. et al. Genetics in clinical practice. SPb., «SpetsLit». 2015; 293-305. (in Russ.)
9. Alberts B. et al. Molecular biology of the cell. NY, Garland Sci. 2012; 5: 1205-1268.
10. Zaridze D.G. Cancerogenesis. M., «Medicine». 2004; 576 pp. (in Russ.)
11. Toporova N.E. et al. Molecular genetic studies in the practice of oncological clinic. Izvest Samara Sc Cen Rus Acad Sc. 2015; 17(3): 690-696. (in Russ.)
12. Guarnerio J. et al. Oncogenic role of fusion -circRNAs derived from cancer-associated chromosomal translocations. Cell. 2016; 165(2): 289-302.
13. Imyanitov E.N. Fundamental oncology in 2016 year: a review of the most interesting discoveries. Pract oncol. 2017; 18 (1): 85-92. (in Russ.)
14. Marchio C, Reis-Filho J.S. Molecular diagnosis in breast cancer. Diagnostic histopathol. 2008; 15(4): 202-213.
15. Imyanitov E.N. General ideas about targeted therapy. Pract oncol. 2010; 3: 123-130. (in Russ.)
16. Semiglazov V.F. Strategy and practical approaches to solve the problem of breast cancer. Oncol Iss. 2012; 58(2): 148-152. (in Russ.)
17. Tyulyandin S.A. et al. Minimal clinical recommendations of the ESMO. M., FSBI «Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin» of the Russian Ministry of Health. 2010; 8-27. (in Russ.)

18. Perevodchikova N.I., Stenina M.B. et al. Hormonotherapy in breast cancer. M. 2010; 71 pp. (in Russ.)
19. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A. Endocrinotherapy of early breast cancer. M., «MEDpress-inform». 2011; 96 pp. (in Russ.)
20. Chumakov P.M. P53 protein and its universal functions in multicellular organism. Advan Biol Chemistr. 2007; 47: 3-52. (in Russ.)
21. Mayboroda A.A. Molecular genetic basis of oncogenesis. Siberian Med J. 2013; 116 (1): 134-138. (in Russ.)
22. Lyubchenko L.N. et al. Hereditary breast and ovarian cancer. J Malign Tum. 2013; 53-61. (in Russ.)
23. Ergul E., Sazci A. Molecular genetics of breast cancer. Turk J Med Sci. 2001; 31: 1-14.
24. Groep P. et al. Pathology of hereditary breast cancer. Cell Oncol. 2011; 34: 71-88.
25. Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. What do you need to know about hereditary breast and ovarian cancer. SPb., SBEI of Higher Professional Education «North-Western Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2016; 46 pp. (in Russ.)
26. Knudson A. et al. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA. 1971; 68(4): 820–823.
27. Knudson A. et al. Two genetics hits (more or less) to cancer. Nature Rev Can. 2001; 1: 157-162.
28. Imyanitov E.N. Screening in persons with hereditary predisposition to cancer. Pract oncol. 2011; 2: 102-109. (in Russ.)
29. Liedtke C. et al. Genomic profiling in triple-negative breast cancer. Br Care (Basel). 2013; 8(6): 408-413.
30. Narod S.A., Foulkes W.D. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. Nat Rev Can. 2004; 4: 665-676.
31. Byrski T. et al., Pathologic complete response rates in young women with BRCA-1 positive breast cancers after neo-adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol. 2010; 28: 375-379.
32. Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers. Hered Can Clin Pract. 2016; 14(1): 1-17.
33. Moiseyenko V. M. et al., High sensitivity of BRCA1 associated tumors to cisplatin monotherapy: report of two cases. Cancer Genet Cytogenet. 2010; 197: 91-94.
34. Imyanitov E.N. Principles of individualization of anticancer therapy. Pract oncol. 2013; 14(4): 187-194. (in Russ.)
35. Braso-Maristany F. et al. PIM1 kinase regulates cell death, tumor growth and chemotherapy response in triple-negative breast cancer. Nature. 2016; 539(7627): 107-111.
36. Nolan E. et al. RANK ligand as a potential target for breast cancer prevention in BRCA1-mutation carriers. Nat Med. 2016; 22(8): 933-939.
37. Nolan E. et al. Out-RANKing BRCA1 in mutation carriers. Can Res. 2017; 77(3): 595-600.

Дата поступления статьи 28.03.2017

Дата публикации статьи 25.06.2017

Обзоры и лекции / Reviews and lectures

© Н. В. Горбатенко, М. Б. Фишман, В. Ф. Беженарь, 2017 г.
УДК 616.39-055.2-08:618.2/3

Н. В. Горбатенко*, М. Б. Фишман, В. Ф. Беженарь

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ ПУТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

Резюме

Ожирение оказывает неблагоприятное влияние на репродуктивное здоровье женщин. На сегодняшний день используются как консервативные, так и хирургические методы лечения, направленные на улучшение репродуктивной функции у женщин, страдающих ожирением. В литературном обзоре рассматриваются основные современные методы лечения ожирения с целью восстановления репродуктивной функции женщин.

Ключевые слова: ожирение, бесплодие, нарушение репродуктивной функции, бариатрическая хирургия

Горбатенко Н. В., Фишман М. Б., Беженарь В. Ф. Современные пути восстановления репродуктивной функции у женщин с ожирением. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017;24(2):23–30. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-23-30.

* **Автор для связи:** Наталья Валерьевна Горбатенко, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: ngorbatenko15@yandex.ru

© N. V. Gorbatenko, M. B. Fishman, V. F. Bezhenar, 2017 г.
UDC 616.39-055.2-08:618.2/3

N. V. Gorbatenko*, M. B. Fishman, V. F. Bezhenar

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

MODERN METHODS FOR RECOVERY OF REPRODUCTIVE HEALTH IN OBESE WOMEN

Abstracts

Obesity has negative impact on female reproductive health. Various medical conservative and surgical interventions have been used to improve the reproductive function in obese women. In this literature review, we feature the main modern methods of treating obesity in order to restore reproductive function in women.

Keywords: obesity, infertility, impaired reproductive function, bariatric surgery

Gorbatenko N. V., Fishman M. B., Bezhenar V. F. Modern methods for recovery of reproductive health in obese women. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(2):23–30. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-23-30.

* **Corresponding author:** Natalya V. Gorbatenko. FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: ngorbatenko15@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, которое развивается в результате длительного нарушения энергетического баланса, когда поступление энергии с пищей превышает энергетические затраты организма [1].

В настоящее время ожирение является серьезной проблемой здравоохранения во всех странах из-за все большего его распространения и раз-

вития существенных последствий для здоровья людей, связанных с высокой заболеваемостью и смертностью. За последние три десятилетия во всем мире распространенность ожирения увеличилась почти в 2 раза. По данным ВОЗ, избыточным весом в современном мире страдают примерно 1,5 млрд взрослого населения [2]. Увеличение доли людей с избыточной массой тела и ожирением наблюдается повсеместно и затрагивает, в том числе, женщин репродуктивного возраста. Около 30 % женщин детородного возраста страда-

ют ожирением, и еще около 25 % женщин данной группы имеют избыточную массу тела [3]. По данным ВОЗ, к 2025 г. ожидается увеличение частоты ожирения среди женского населения до 50 % [4]. В Российской Федерации 60 % женщин старше 30 лет имеют избыточную массу тела и 26 % страдают от ожирения. При этом важно отметить, что число людей с лишней массой тела постоянно растет. Так, если в 2005 г. ожирение имели 23 % россиян, то в 2012 г. — уже 25,3 %.

При ожирении в 2–5 раза чаще возникают различные формы нарушений менструального цикла, такие как олигоменорея и аменорея [5], повышается частота маточных кровотечений и патологии эндометрия [6, 7]. Частота бесплодия у женщин с ожирением составляет 33,6 % по сравнению с 18,6 % женщин с нормальной массой тела [6, 7]. В случае же наступления беременности при ожирении значительно возрастает риск ранних потерь беременности, частота которых достигает 40–50 % [6, 7]. Также пациенткам угрожает трудно корригируемый гестационный сахарный диабет, преэклампсия, задержка внутриутробного развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, высокая вероятность кесарева сечения, родовой травматизм матери и новорожденного, мертворождение, повышенная материнская смертность [5, 8, 9]. Однако ожирение не всегда сопровождается нарушением репродуктивной функции. Показано, что важным фактором, влияющим на состояние репродуктивной системы, является не столько степень ожирения, сколько характер распределения жировой ткани в организме женщины. Ожирение, особенно андроида типа, является одним из главных факторов риска развития яичниковой гиперандрогении, при этом более чем у одной трети женщин может формироваться синдром поликистозных яичников [10].

Ожирение влияет на овуляцию, созревание ооцитов, перестройку эндометрия, рецептивность эндометрия, процесс имплантации, а также частоту невынашивания. Кроме того, выявлено, что ожирение связано с более низкими концентрациями антимюллерова гормона [11]. У женщин с ожирением наблюдается увеличение концентрации С-реактивного белка в фолликулярной жидкости, что указывает на то, что метаболическая среда организма имеет прямое воздействие на процессы фолликулогенеза. Увеличение этого маркера воспаления и оксидативного стресса в фолликулярной жидкости статистически достоверно связано со снижением потенциала развития ооцитов [2]. В свою очередь, нарушения метаболизма у женщины и снижение качества ооцитов может привести к развитию аномалий эмбрионального развития. Плохое качество эмбрионов может быть обусловлено плохим качеством ооцита, однако считается, что состояние эндометрия также может влиять на

качество эмбрионов. В исследовании *in vitro* было продемонстрировано, что предимплантационная обработка эмбрионов избыточными количествами пальмитиновой кислоты — жирной кислоты, которая определяется в матке и маточных трубах при ожирении, приводит к аномальной эмбриональной экспрессии рецептора IGF-1, который отвечает за сигнализацию инсулина в тканях эмбриона. При развитии беременности такими плодами отмечалась высокая частота задержки роста плода, а также метаболического синдрома у потомства [4].

Ожирение нарушает репродуктивную функцию не только через механизмы нарушения овуляции: снижение фертильности отмечается и у пациенток с овуляторными регулярными циклами. К другим механизмам относятся [12] следующие:

- комплексное воздействие психосоциальных факторов: и ожирение, и бесплодие сопровождаются депрессивным синдромом, что способствует стрессорной гиперпролактинемии и отражается на нормальном росте и созревании преовуляторного фолликула, на овуляции и процессе созревания желтого тела, преимплантационной подготовке эндометрия;

- секретируемые жировой тканью провоспалительные цитокины, уровень которых повышается при ожирении, дают не только прямой эмбриотоксический эффект, но также ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его нормальное формирование. Избыточное количество провоспалительных цитокинов приводит к локальной активации протромбиназы и, как результат, к тромбозу, инфаркту трофобласта, его отслойке и, в конечном итоге, раннему выкидышу.

Следует отметить, что при любой форме ожирения имеет место патология гипоталамо-гипофизарной системы, которая приводит к овариальной недостаточности [4].

Ожирение также зачастую вызывает трудности с проведением экстракорпорального оплодотворения [10].

Многие исследования свидетельствуют о неблагоприятном влиянии ожирения на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий [10]. Подходы к использованию вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с ожирением в разных странах неодинаковы. В некоторых странах, например, Новой Зеландии, обязательным условием для применения вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с ИМТ > 32 кг/м² является предварительное снижение массы тела [10]. В Великобритании в 2006 г. было проведено анкетирование всех зарегистрированных центров экстракорпорального оплодотворения на предмет тактики ведения пациенток с ожирением при использовании вспомогательных репродуктивных технологий. Опрос показал, что различные клиники по-разному ведут таких жен-

щин, и единая тактика отсутствует [10]. Предпочтительнее начинать программу экстракорпорального оплодотворения после нормализации массы тела, однако очень часто пациенткам не удается снизить массу тела до желаемых показателей, а временной фактор является очень ценным при использовании программ вспомогательных репродуктивных технологий [10].

Считается, что снижение массы тела чаще всего достигается путем изменения питания, соблюдения диеты и увеличения уровня физической активности. В последние десятилетия стали шире использоваться лекарственные препараты для снижения массы тела и бариатрическая (метаболическая) хирургия.

Рассмотрим современные способы снижения массы тела, широко применяемые в настоящее время.

КОНСЕРВАТИВНЫЕ СПОСОБЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

В ряде исследований было доказано, что изменение образа жизни, включающее снижение массы тела, было эффективной мерой, позволяющей снизить нежелательные метаболические последствия ожирения [13].

В нескольких исследованиях были показаны преимущества изменения образа жизни в нормализации овуляции и репродуктивной функции в целом. Например, A. Clark et al. [14] показали, что возможно достичь впечатляющего улучшения репродуктивной функции и частоты наступления овуляции и беременности путем изменения образа жизни женщин с ожирением по сравнению с группой пациенток, которые не смогли придерживаться диеты и поддерживать необходимый уровень физической активности [14].

Однако снижение массы тела трудно достигнуть только диетой и физическими нагрузками. В большинстве случаев после снижения массы тела она восстанавливается вновь. В таком случае возникает необходимость дополнить лечение медикаментозной терапией [10].

В настоящее время показаниями для медикаментозного лечения ожирения являются [15]:

- ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$, если в течение 3 месяцев диетического лечения снижение массы тела составило менее 10 % от исходной массы тела;

- ИМТ $> 27 \text{ кг/м}^2$ в сочетании с абдоминальным ожирением, наследственной предрасположенностью к сахарному диабету 2-го типа и наличием факторов риска (дислипидемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет 2-го типа).

В настоящее время в лекарственном лечении ожирения женщин репродуктивного возраста предпочтение отдается препаратам центрального действия для коррекции нарушений пищевого

поведения — селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина (сибутрамин) и селективный серотонинергический антидепрессант (Флуоксетин) [16]; препаратам периферического действия (Орлистат и Акарбоза) для контроля поступления жиров и углеводов с пищей бигуанидам (Метформин) для уменьшения ИР и метаболических расстройств, лечения. При применении вышеперечисленных препаратов у женщин, помимо снижения массы тела, отмечается позитивная динамика липидного спектра крови, нормализуется базальная гиперинсулинемия, возрастает чувствительность к инсулину, происходит нормализация гемодинамики, гормональных параметров, пищевого поведения, восстановление овуляторных менструальных циклов.

В научной литературе для улучшения репродуктивной функции у женщин с ожирением чаще других упоминаются такие препараты, как Метформин, Кломифен цитрат и ингибиторы ароматазы.

Метформин является препаратом первой линии в лечении сахарного диабета 2-го типа, однако обладает и потенциалом в лечении нарушений репродуктивной функции, ассоциированных с ожирением [11]. Действие препарата направлено на повышение чувствительности тканей к инсулину и ингибирование глюконеогенеза в печени и широко распространен в лечении именно этой категории пациентов. По данным проведенного в 2003 г. мета-анализа [11] использования препаратов, направленных на повышение чувствительности к инсулину, в который вошли более 500 пациенток с СПКЯ, было установлено, что метформин в 4 раза повышает частоту овуляции в сравнении с плацебо, а также то, что препарат эффективно повышает частоту наступления беременности в комбинации с кломифеном [11]. В систематическом обзоре и мета-анализе, выполненном T. Siebert [17] и J. Xiao [18], было произведено сравнение метформина и кломифена в качестве индукторов овуляции у женщин с ожирением и СПКЯ. Кломифен — антиэстроген нестероидной структуры, действие которого обусловлено специфическим связыванием с эстрогенными рецепторами яичников и гипофиза. В малых дозах усиливает секрецию гонадотропинов — пролактина, ФСГ и ЛГ, стимулирует овуляцию. Полученные результаты показали, что кломифен был более эффективен, чем метформин, в отношении как овуляции, так и частоты наступления беременности. Кроме того, авторы пришли к выводу, что побочные эффекты Метформина препятствуют его использованию в качестве препарата первой линии для индукции овуляции у таких пациенток [17, 18]. В целом выводы, к которым пришли авторы, подтверждают результаты выполненных ранее мета-анализов и систематических обзоров рандомизированных исследований, в которых сравнивался Кломифен

цитрат и Метформин в качестве препаратов первой линии в лечении ановуляторного бесплодия у пациенток с синдромом поликистозных яичников и ожирением [19]. Результаты еще одного мета-анализа, проведенного М. Misso, М. Costello, М. Garrubba в 2013 г., не смогли выявить различий между Метформином и Кломифеном в отношении улучшения овуляции, частоты наступления беременности, числа родившихся живыми, невынашивания [20]. S. Palomba, оценивавший эффективность прегестационного использования Метформина у женщин с синдромом поликистозных яичников и высоким риском осложненного течения беременности, не выявил терапевтического эффекта препарата на основании результатов анализа 17 рандомизированных исследований, проведенных у такой категории пациенток [21]. Принимая во внимание подобные результаты, неудивительно, что медицинская общественность и комитеты, ответственные за разработку национальных рекомендаций в таких странах, как США [22] и Великобритания [23], занимают осторожную позицию в отношении использования Метформина при данной патологии.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Несмотря на то, что диета, активный образ жизни являются терапией первой линии для пациенток с избыточной массой тела, во многих исследованиях было показано, что их эффективность, как правило, ограничена не более 10 кг избытка массы тела [24, 25].

Изменение питания, физической активности — это изменение образа жизни человека, который складывался годами. Поэтому перемены, как правило, даются с трудом и достигаются не сразу, а для многих пациенток нормализация массы тела оказывается недостижимой целью. Нередко даже правильные врачебные рекомендации не приводят к радикальному и длительному изменению пищевых привычек, приведших к увеличению массы тела [10]. При длительном лечении приверженность пациентов к нему ослабевает, они хуже выполняют рекомендации врача, нередко прекращают лечение, что служит причиной рецидивов заболевания. По данным Национального института здоровья США, 60 % больных ожирением после снижения массы тела с помощью диеты и физической нагрузки набирают исходную массу тела уже в течение года, 35 % больных набирают ее в течение 5 лет, и лишь 5 % больных надолго удерживают достигнутые результаты [10].

В таких случаях достижение желаемого и стабильного снижения избыточной массы тела возможно только при использовании бариатрических вмешательств [26].

Бариатрическая хирургия все чаще используется для лечения женщин репродуктивного возраста, страдающих ожирением (ИМТ 35 кг/м² и выше),

которые не смогли снизить массу тела путем диеты, модификации образа жизни и физических упражнений. При морбидном ожирении (ИМТ 40 кг/м² и выше) оперативное лечение показано и проводится без какого-либо предварительного консервативного лечения. Существуют данные, свидетельствующие о том, что бариатрическая хирургия оказывает положительный эффект на фертильность [27].

В обзоре «Cochrane» «Хирургическое лечение ожирения», выполненном в 2009 г., было показано, что пациентки с ИМТ более 30 кг/м² значительно эффективнее снижали массу тела в результате бариатрических вмешательств, нежели с использованием консервативных методов лечения. Результаты показали, что степень выраженности метаболических расстройств достоверно снижалась после хирургических вмешательств [28].

Женщины репродуктивного возраста составляют большую часть пациентов бариатрических хирургов [29]. Так, среди всего арсенала бариатрических вмешательств в настоящее время применяются только несколько современных лапароскопических операций. Эти вмешательства условно разделяются на несколько типов. К рестриктивным (ограничительным) процедурам относятся регулируемое бандажирование и продольная (трубчатая) резекция желудка. Указанные операции направлены на снижение поступления питательных веществ в организм, в результате чего пациент может сформировать новый образ питания, жизни и происходит эффективное снижение массы тела. Другой тип операций называют комбинированными — различные варианты шунтирования желудка. В основе их лежат два принципа воздействия на метаболизм. Это ограничение поступления питательных веществ в организм (резкое ограничение поступления пищи за счет уменьшения желудка) и мальабсорбция (за счет реконструкции тонкого кишечника, в результате которой уменьшается площадь всасывания). Так, при желудочном шунтировании по Ру формируется «малый» желудок, который анастомозируется с дистальным отделом тощей кишки. Продольная резекция желудка подразумевает формирование из желудка тонкой трубки вдоль его малой кривизны. В основном это наиболее часто применяемые в настоящее время бариатрические операции [30].

Существуют работы, в которых показано, что у женщин, страдающих от нарушений менструального цикла или ановуляции, после бариатрических вмешательств наблюдалась нормализация менструального цикла и увеличивалась частота наступления беременности [31–33].

На сегодняшний день недостаточно проведено рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность бариатрической хирургии с консервативными методами лечения у пациенток

с ожирением, планирующих беременность [11]. В 2012 г. R. S. Lergo предпринял попытку доказать, что снижение массы тела вследствие гастрощунтирования по Ру приводит к улучшению репродуктивной функции [22]. Было установлено, что снижение массы тела не сопровождалось какими-либо изменениями в эндокринных менструальных параметрах. В ретроспективном анализе, выполненном в 2012 г. M. Musella, изучалось статистически достоверное количество женщин с бесплодием, ассоциированным с ожирением, которым были выполнены различные бариатрические вмешательства (установка интрагастрального баллона, регулируемое бандажирование желудка (ЛРБЖ), продольная резекция желудка (ЛПРЖ), гастрощунтирование) [34]. По данным исследования, две трети женщин смогли забеременеть после вмешательства, а снижение ИМТ более чем на 5 кг/м^2 было ассоциировано с наступлением беременности (ВС — вероятность события — 20,2) [24]. Статистически значимых различий в результатах в зависимости от вида вмешательства получено не было, однако ограничением данного исследования следует считать отсутствие данных о причинах бесплодия или овуляторном статусе.

Для оценки влияния бариатрической хирургии на частоту наступления беременности у пациенток с ожирением был выполнен систематический обзор [25] с мета-анализом литературных данных, в котором были собраны данные о 589 женщинах с ожирением и бесплодием, благодаря чему впервые удалось рассчитать совокупный показатель частоты наступления беременности после снижения массы тела [27]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что 58 % женщин с ранее диагностированным бесплодием смогли забеременеть после бариатрического вмешательства.

Данные также показывают, что женщины с ранее диагностированным ановуляторным бесплодием смогли забеременеть после вмешательств без использования индукторов овуляции [35], а также с помощью ЭКО [35]. У другой группы пациенток, с диагностированным первичным бесплодием, в раннем послеоперационном периоде зачастую наблюдалось спонтанное наступление беременности [36].

Для определения, какая из операций оказывает максимальный эффект на интересующую переменную, было произведено сравнение данных у пациенток, которым выполнили шунтирование желудка [34, 37], с данными женщин, которым установили внутрижелудочный баллон. Благодаря этому удалось выявить значительную разницу в частоте наступления беременности после шунтирования желудка (29 %) по сравнению с постановкой интрагастрального баллона (70 %). Различие в то же время объясняется авторами [34, 37] разницей в исходных значениях ИМТ у пациенток, которым выполнялись данные виды оперативных

вмешательств. Тем более что у женщин с ожирением, которым выполнялось желудочное шунтирование, исходный ИМТ был выше, чем у пациенток, которым устанавливался баллон ($40,8$ против $50,1 \text{ кг/м}^2$, $p=0,001$).

В то время как отсутствуют строгие рекомендации по лечению женщин с бесплодием и ожирением, очевидно, что исходный ИМТ, а также ИМТ, достигнутый после операции, являются ключевыми предикторами наступления и благоприятного протекания беременности. Однако на основании проведенного анализа литературных данных не представляется возможным сформулировать те или иные рекомендации по оптимальному выбору типа бариатрического вмешательства.

Существует несколько исследований, посвященных изменениям в уровне половых гормонов до и после хирургического лечения ожирения. Бариатрические вмешательства приводят к нормализации уровня лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, прегнандиол-глюкуронида, глобулина, связывающего половые гормоны, и гонадотропин-рилизинг-гормона [38]. У женщин с ожирением и субклиническим гипотиреозом также происходит снижение уровня ТТГ в послеоперационном периоде без использования заместительной гормональной терапии [39]. В случае с антимюллеровым гормоном — маркером овариального резерва — такого эффекта не происходит. Уровень антимюллера гормона у женщин с ожирением достоверно ниже. Интересно отметить, что после оперативного вмешательства уровень антимюллера гормона у женщин моложе 35 лет снижался, в то время как у женщин в возрасте перименопаузы и постменопаузы — не изменялся [40].

Наблюдение за пациентками с метаболическим синдромом в течение 48 месяцев после бариатрических вмешательств показало значительное улучшение показателей тощаковой гликемии, снижение степени инсулинорезистентности, а также снижение площади под кривыми «концентрация — время» для глюкозы и инсулина. Кроме того, увеличивался уровень лептина, снижался уровень адипонектина, резистина и грелина, что объясняет успешность хирургических вмешательств [41].

Следует отметить, что бариатрическая хирургия является экономически целесообразным методом лечения данной группы пациенток, в особенности если учитывать дорогостоящую терапию метаболических расстройств и сахарного диабета, использования вспомогательных репродуктивных технологий [42]. К тому же результаты исследований свидетельствуют об улучшении эмоционального фона, большей удовлетворенности внешним видом и улучшении качества жизни пациенток после бариатрических вмешательств [43].

Бариатрическая хирургия оказывает положительное влияние на фертильность среди молодых женщин, страдающих ожирением, и требует междисциплинарного подхода. Снижение массы тела следует считать первоначальным этапом лечения страдающих ожирением и бесплодием женщин [44], однако данные, касающиеся бариатрической хирургии и ее роли в обсуждаемом вопросе, получены в обсервационных исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного анализа литературы можно сделать вывод, что бариатрическая хирургия приводит к эффективному снижению массы тела, регрессии сопутствующих ожирению заболеваний, в результате чего происходит улучшение репродуктивной функции у женщин, в частности, стабилизация менструального цикла, гормонального фона, повышение частоты наступления желаемой беременности. В результате этого в ряде случаев (при ИМТ 35 кг/м² и более) бариатрическую хирургию целесообразно включить в протокол лечения бесплодия, ассоциированного с ожирением.

Однако окончательные выводы можно будет сделать после проведения специальных исследований. Требуется наличие рандомизированных исследований, на основании которых можно будет определить эффективность бариатрической хирургии в коррекции бесплодия.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Подзолкова Н. М., Кузнецова И. В., Глазкова О. Л. Ожирение и репродуктивная функция женщины. — М., 2005. — 28 с.
2. Crujeiras A. B., Casanueva F. F. Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge // Hum. Reprod. Update. — 2014. — № 34 (5). — P. 123–136.
3. Barak Aricha-Tamir M. D., Adi Y. Weintraub, Isaac Levi M. D. et al. Downsizing pregnancy complications: a study of paired pregnancy outcomes before and after bariatric surgery // ELSEVIER Surgery for Obesity and Related Diseases. — 2012. — № 8. — P. 434–439.
4. Jungheim E. S., Travieso J. L., Carson K. R. Obesity and reproductive function // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. — 2012. — № 39 (4). — P. 479–493.
5. Ковалева Ю. В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функций // Росс. вестник акушера-гинеколога. — 2014. — № 2. — С. 43–51.
6. Donato Jr. J., Cravo R. M., Frazao R. et al. Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction // Neuroendocrinology. — 2011. — № 93 (1).
7. Norman J. E. The adverse effects of obesity on reproduction // Reproduction. — 2010. — Vol. 140. — № 3. — P. 343–345.
8. Нерпуша Н. А. Метаболический синдром у беременных: особенности течения, диагностики, лечения и профилактики: дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2014. — 314 с.
9. Thompson J. A., Regnault T. R. In utero origins of adult insulin resistance and vascular dysfunction // Semin. Reprod. Med. — 2011. — № 29. — P. 211–224.
10. Колога Ю. А. Особенности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с избыточной массой тела и ожирением: дис. канд. мед. наук. — М., 2010. — 129 с.
11. Chavarro J. E., Rich-Edwards J. W., Rosner B. A. A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility // Eur. Journ. of clin. nutrition. — 2009. — № 63 (1). — P. 78–86.
12. Norman J. E. The adverse effects of obesity on reproduction // Reproduction. — 2010. — Vol. 140. — № 3. — P. 343–345.
13. Dr. Anu Sharma, Dr. Sarasvati Bahadursingh, Samuel Ramsewak et al. FRCOG, Surujpal Teelucksingh, FRCP(E) Medical and surgical interventions to improve outcomes in obese women planning for pregnancy ELSEVIER // Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. — 2015. — P. 1–12.
14. Clark A. M., Thornley B., Tomlinson L. et al. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment // Hum. Reprod. — 1998. — № 13. — P. 1502–1505.
15. Петунина Н. А. Современные подходы к лечению ожирения // Consilium medicum. — 2002. — Т. 4. — № 1.
16. Сметник В. П., Чернуха Г. Е., Валуева Л. Г. Применение сибутрамина (Меридиа) у больных с ожирением и нарушением функции яичников // Проблемы репродукции. — 2002. — № 1. — С. 18–22.
17. Siebert T. I., Viola M. I., Steyn D. W. et al. Is metformin indicated as primary ovulation induction agent in women with PCOS? A systematic review and meta-analysis // Gynecol. Obstet. Invest. — 2012. — № 73. — P. 304e13.
18. Xiao J., Chen S., Zhang C., et al. The effectiveness of metformin ovulation induction treatment in patients with PCOS: asystematic review and meta-analysis // Gynecol. Endocrinol. — 2012. — № 28. — P. 950–960.
19. Palomba S., Pasquali R., Orzio Jr. F. et al. Clomiphene citrate, metformin or both as first-step approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review of head-to-head randomized controlled studies and meta-analysis // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2009. — № 70. — P. 311–321.
20. Misso M. L., Costello M. F., Garrubba M. et al. Metformin versus clomiphene citrate for infertility in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. Update. — 2013. — № 19. — P. 2–11.
21. Palomba S., Falbo A., Orzio F. et al. Effect of preconceptional metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Fertil. Steril. — 2009. — № 92. — P. 1646–1658.
22. Legro R. S., Dodson W. C., Gnatuk C. L. et al. Effects of gastric bypass surgery on female reproductive function // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2012. — № 97. — P. 4540–4548.
23. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Long term consequences of polycystic ovary syndrome // Green-top guideline linen. — 2007. — № 33.
24. Appel L. J., Clark J. M., Yeh H. C. et al. Comparative effectiveness of weight-loss interventions in clinical practice // N. Engl. J. Med. — 2011. — № 365. — P. 1959–1968.
25. Wadden T. A., Volger S., Sarwer D. B. et al. A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice // N. Engl. J. Med. — 2011. — № 365. — P. 1969–1979.
26. Сегов В. М., Фишман М. Б. Лапароскопическая хирургия ожирения: практ. рук-во: атлас. — СПб.: Седов В. М., Фишман М. Б., 2009. — 192с.

27. Gabriele Campana, Matteo Nicola Dario Di Minno, Francesco Milone. Incidence of Successful Pregnancy After Weight Loss Interventions in Infertile Women: a Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. — N.-Y.: Springer Science + Business Media, 2015.

28. Colquitt J. L., Picot J., Loveman E., Clegg A. J. Surgery for obesity // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009. — CD003641.

29. Maggard M. A., Yermilov I., Li Z. et al. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review // *JAMA.* — 2008. — № 300. — P. 2286e96.

30. Buchwald H., Oien D. M. Metabolic/bariatric surgery worldwide. 2011 // *Obes. Surg.* — 2013. — № 23. — P. 427.

31. Gosman G. G., King W. C., Schrope B. et al. Reproductive health of women electing bariatric surgery // *Fertil Steril.* — 2010. — № 94 (4). — P. 1426–1431.

32. Musella M., Milone M., Bellini M. et al. The potential role of intragastric balloon in the treatment of obese-related infertility: personal experience // *Obes. Surg.* — 2011. — № 21 (4). — P. 426–430.

33. Magdalen Jr. R., Pereira B. G., Chaim E. A. et al. Pregnancy after bariatric surgery: a current view of maternal, obstetrical and perinatal challenges // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2012. — № 285 (3). — P. 559–566.

34. Musella M., Milone M., Bellini M. et al. Effect of bariatric surgery on obesity-related infertility // *Surg. Obes. Relat. Dis.* — 2012. — № 8. — P. 445e9.

35. Dixon J. B., Dixon M. E., O'Brien P. E. Pregnancy after Lap-Band surgery: management of the band to achieve healthy weight outcomes // *Obes. Surg.* — 2001. — № 11. — P. 59–65.

36. Neto R. M. L., Herbella F. A. M., Tauil R. M. et al. Comorbidities Remission After Roux-en-Y Gastric Bypass for Morbid Obesity is Sustained in a Long-Term Follow-up and Correlates with Weight Regain // *Obes. Surg.* — 2012. — № 22. — P. 1580–1585.

37. Rochester D., Jain A., Polotsky A. J. et al. Partial recovery of luteal function after bariatric surgery in obese women // *Fertil Steril.* — 2009. — № 92. — P. 1410e5.

38. Chikunguwo S., Brethauer S., Nirujogi V. et al. Influence of obesity and surgical weight loss on thyroid hormone levels // *Surg. Obes. Relat. Dis.* — 2007. — № 3. — P. 631e5.

39. Merhi Z. O., Minkoff H., Feldman J. et al. Relationship of bariatric surgery to Mullerian-inhibiting substance levels // *Fertil Steril.* — 2008. — № 90. — P. 221e4.

40. Jankiewicz-Wika J., Kolomecki K., Cywiński J. et al. Impact of vertical banded gastroplasty on body weight, insulin resistance, adipocytokine, inflammation and metabolic syndrome markers in morbidly obese patients // *Endokrynol. Pol.* — 2011. — № 62. — P. 109–119.

41. Padwal R., Klarenbach S., Wiebe N. et al. Bariatric surgery: a systematic review of the clinical and economic evidence // *J. Gen. Intern. Med.* — 2011. — № 26. — P. 1183–1194.

42. Shaveta M. Malik, Michael L. Traub. Defining the role of bariatric surgery in polycystic ovarian syndrome patients // *World J. Diabetes.* — 2012. — № 3 (4). — P. 71–79.

43. Горбатенко Н. В., Беженарь В. Ф., Фишман М. Б. Влияние бариатрической хирургии на репродуктивное здоровье женщины с ожирением // *Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь от рождения до старости: возможности профилактики: сб. мат. VIII межрегион. науч.-практ. конф. с международ. участием.* — 2016. — С. 21–22.

REFERENCES

1. Podzolkova NM, Kuznetsov IV, Glazkov OL. Obesity and reproductive function of women — M., 2005.- 28.

2. Crujeiras A.B., Casanueva F.F. Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge. *Hum Reprod Update.* 2014; 34 (5): 123-36.

3. Barak Aricha-Tamir, M.D.a, Adi Y. Weintraub, M.D.a, Isaac Levi, M.D.b, Eyal Sheiner, M.D., Ph.D.a. Downsizing pregnancy

complications: a study of paired pregnancy outcomes before and after bariatric surgery. *ELSEVIER Surgery for Obesity and Related Diseases* 8 (2012) 434–439).

4. Jungheim E.S., Travieso J.L., Carson K.R. Obesity and reproductive function. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012; 39 (4): 479-93.

5. Kovaleva Y. The role of obesity in the development of menstrual and reproductive functions.. *Russian Gazette obstetrician-gynecologist* 2, 2014, c.43-51.

6. Donato Jr. J., Cravo R.M., Frazao R. et al. Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction. *Neuroendocrinology.* 2011; 93 (1)

7. Norman J.E. The adverse effects of obesity on reproduction. *Reproduction* 2010; 140: 3: 343–345.

8. Negrusha NA Metabolic syndrome in pregnancy: features of the course, diagnosis, treatment and prevention: the dissertation for the degree of doctor of medicine. — Saint-Petersburg, 2014. — 314.

9. Thompson JA, Regnault TR. In utero origins of adult insulin resistance and vascular dysfunction. *Semin Reprod Med* 2011; 29: 211-224

10. Koloda UA Features of assisted reproductive technology programs in overweight and obese patients: the dissertation for the degree of candidate of medicine — Moscow, - 2010. - 129.

11. Chavarro J.E., Rich-Edwards J.W., Rosner B.A. A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility. *European journal of clinical nutrition.* 2009; 63 (1): 78–86.

12. Norman J.E. The adverse effects of obesity on reproduction. *Reproduction* 2010; 140: 3: 343–345.

13. Dr. Anu Sharma, MBBS,, Dr. Sarasvati Bahadursingh, MBBS, Samuel Ramsewak, FRCOG, Surujpal Teelucksingh, FRCP(E) Medical and surgical interventions to improve outcomes in obese women planning for pregnancy ELSEVIER Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology xxx (2015) 1-12.

14. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, et al. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998;13:1502e5

15. Petunina NA Current approaches to the treatment of obesity // *Consilium medicum.* - 2002. - 4, №1.

16. Smetnik VP. The use of sibutramine (Meridia) in patients with coagulation and impaired ovarian function / / *Problems of reproduction.* - 2002. - №1. - 18-22.

17. Siebert TI, Viola MI, Steyn DW, et al. Is metformin indicated as primary ovulation induction agent in women with PCOS? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest* 2012;73:304e13.

18. Xiao J, Chen S, Zhang C, et al. The effectiveness of metformin ovulation induction treatment in patients with PCOS: asystematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:950e60.

19. Palomba S, Pasquali R, Orio Jr F, et al. Clomiphene citrate, metformin or both as first-step approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review of head-to-head randomized controlled studies and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:311e21.

20. Misso ML, Costello MF, Garrubba M, et al. Metformin versus clomiphene citrate for infertility in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:2e11.

21. Palomba S, Falbo A, Orio F, et al. Effect of preconceptional metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2009;92:1646e58.

22. Legro RS, Dodson WC, Gnatuk CL, et al. Effects of gastric bypass surgery on female reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4540e8.

23. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Long term consequences of polycystic ovary syndrome. Green-topguidelinenNo. 33. 2007.
24. Appel LJ, Clark JM, Yeh HC, Wang NY, Coughlin JW, Daumit G, Miller ER, Dalcin A, Jerome GJ, Geller S, Noronha G, Pozefsky T, Charleston J, Reynolds JB, Durkin N, Rubin RR, Louis TA, Brancati FL. Comparative effectiveness of weight-loss interventions in clinical practice. *N Engl J Med* 2011; 365: 1959-1968.
25. Wadden TA, Volger S, Sarwer DB, Vetter ML, Tsai AG, Berkowitz RI, Kumanyika S, Schmitz KH, Diewald LK, Barg R, Chittams J, Moore RH. A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice. *N Engl J Med* 2011; 365: 1969-1979.
26. Sedov VM, Fishman M.B. Laparoscopic obesity surgery. Practical Guide (Atlas), 2009. — 192c.
27. Gabriele Campana, Matteo Nicola Dario Di Minno, Francesco Milone Incidence of Successful Pregnancy After Weight Loss Interventions in Infertile Women: a Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. Springer Science + Business Media New York 2015.
28. Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD003641.
29. Maggard MA, Yermilov I, Li Z, et al. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. *JAMA* 2008;300:2286e96.
30. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg* 2013;23:427.
31. Gosman GG, King WC, Schrope B, et al. Reproductive health of women electing bariatric surgery. *Fertil Steril.* 2010; 94(4):1426 – 31.
32. Musella M, Milone M, Bellini M, et al. The potential role of intragastric balloon in the treatment of obese-related infertility: personalexperience. *Obes Surg.* 2011;21(4):426 – 30.
33. Magdaleno Jr R, Pereira BG, Chaim EA, et al. Pregnancy after bariatric surgery: a current view of maternal, obstetrical and perinatal challenges. *Arch Gynecol Obstet.*2012; 285 (3):559-66.
34. Musella M, Milone M, Bellini M, et al. Effect of bariatric surgery on obesity-related infertility. *Surg Obes Relat Dis* 2012;8:445e9.
35. Dixon JB, Dixon ME, O'Brien PE. Pregnancy after Lap-Band surgery: management of the band to achieve healthy weight outcomes. *ObesSurg* 2001;11:59-65.
36. Neto RML, Herbella FAM, Tauli RM, et al. Comorbidities Remission After Roux-en-Y Gastric Bypass for Morbid Obesity is Sustained in a Long-Term Follow-up and Correlates with Weight Regain. *Obes Surg.* 2012;22:1580 – 5.
37. Rochester D, Jain A, Polotsky AJ, et al. Partial recovery of luteal function after bariatric surgery in obese women. *Fertil Steril* 2009;92:1410e5.
38. Chikunguwo S, Brethauer S, Nirujogi V, et al. Influence of obesity and surgical weight loss on thyroid hormone levels. *Surg Obes Relat Dis* 2007;3:631e5.
39. Merhi ZO, Minkoff H, Feldman J, et al. Relationship of bariatric surgery to Mullerian-inhibiting substance levels. *Fertil Steril* 2008;90:221e4.
40. Jankiewicz-Wika J, Kołomecki K, Cywiński J, Piestrzeniewicz K, Świętosławski J, Stępień H, Komorowski J. Impact of vertical banded gastroplasty on body weight, insulin resistance, adipocytokine, inflammation and metabolic syndrome markers in morbidly obese patients. *Endokrynol Pol* 2011; 62: 109-119.
41. Padwal R, Klarenbach S, Wiebe N, Hazel M, Birch D, Karmali S, Sharma AM, Manns B, Tonelli M. Bariatric surgery: a systematic review of the clinical and economic evidence. *J Gen Intern Med* 2011; 26: 1183-1194.
42. Shaveta M Malik, Michael L Traub Defining the role of bariatric surgery in polycystic ovarian syndrome patients *World J Diabetes* 2012 April 15; 3(4): 71-79.
43. Gorbatenko N.V. «The influence of bariatric surgery on the reproductive health of a woman with obesity» / Gorbatenko N.V., Bezhenar V.F., Fishman M.B. // Collection of Materials VIII inter-regional scientific-practical conference with international participation «outpatient obstetric care from birth to old age. The possibilities of prevention». — 2016 — 21-22.

Дата поступления статьи 22.03.2017

Дата публикации статьи 25.06.2017

Оригинальные работы / Original papers

© Е. А. Кулагин, В. И. Трофимов, 2017 г.
УДК 616.2-007.272-085.357:615.35-06:616.24

Е. А. Кулагин*, В. И. Трофимов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

Резюме

Введение. Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) являются ключевым компонентом базисной терапии бронхообструктивных заболеваний. ИГКС способствуют подавлению хронического воспаления в бронхиальном дереве, однако увеличивают риск развития пневмонии вследствие нарушений локального иммунитета в бронхах и повышения микробной колонизации слизистой.

Цель — изучить частоту и факторы риска развития пневмонии на фоне терапии иГКС у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), бронхиальной астмой (БА) и сочетанием ХОБЛ и БА.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включались пациенты с доказанной ХОБЛ, БА и сочетанием ХОБЛ и БА. Конечной точкой анализа явилась частота развития пневмонии. Анализировались потенциальные дополнительные факторы риска (возраст, пол, курение, диагноз, длительность болезни).

Результаты исследования. Включены 220 больных с бронхообструктивной патологией, в том числе 184 на терапии иГКС. У 34 пациентов, получавших базисную терапию иГКС, развилась пневмония с кумулятивной частотой 36 % в течение 10 лет. Первичный диагноз, пол, возраст пациентов и курение не показали значимости в качестве дополнительных факторов риска.

Выводы. Терапия иГКС ассоциирована с риском развития пневмонии, что должно учитываться при планировании длительного контроля бронхообструктивной патологии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционные глюкокортикостероиды, пневмония

Кулагин Е. А., Трофимов В. И. Пневмонии у больных с бронхообструктивными заболеваниями, получающих ингаляционные глюкокортикостероидные гормоны. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017;24(2):31–34. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-31-34.

* Автор для связи: Егор Александрович Кулагин, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: egor.kulagin.spb@gmail.com

© Е. А. Kulagin, V. I. Trofimov, 2017
UDC 616.2-007.272-085.357:615.35-06:616.24

Е. А. Kulagin*, V. I. Trofimov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

PNEUMONIA IN PATIENTS WITH BRONCHO-OBSTRUCTIVE DISEASES TREATED WITH INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS

Abstract

Relevance. The use of inhaled glucocorticosteroids (IHCs) is one of the main basic treatment options for broncho-obstructive diseases. IHCs suppress chronic inflammation in the bronchial tree, but can be associated with the risk of pneumonia due to impairment of bronchus mucosal immunity and increased microbial colonization in the mucosa.

Aim. The aim of this study was to evaluate the incidence and risk factors of pneumonia during the IHCs therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchial asthma (BA), and with combination of COPD and asthma.

Materials and methods. The retrospective study included patients with confirmed COPD, BA and combined COPD and asthma. The endpoint of this analysis was the incidence of pneumonia. Potential additional risk factors (age, gender, smoking, diagnosis, duration of the disease) were analyzed.

Results. A total of 220 patients with broncho-obstructive pathology were included in the retrospective analysis. 184 patients received IHCs. 34 patients obtaining the basic therapy with IHCs developed pneumonia with a cumulative incidence of 36 % after 10 years. The primary diagnosis, gender, age and smoking did not significantly impact the risk of pneumonia.

Conclusions. IHCs therapy is associated with a risk of pneumonia, which should be taken into account when planning long-term control of broncho-obstructive pathology.

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, inhaled glucocorticosteroids, pneumonia

Kulagin E. A., Trofimov V. I. Pneumonia in patients with broncho-obstructive diseases treated with inhaled glucocorticosteroids. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(2):31–34. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-23-30.

* Corresponding author: Egor A. Kulagin, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: egor.kulagin.spb@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, в основу базисной терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) входит применение длительно действующих β -агонистов адренергических рецепторов (ДДБА), длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП) и использование ингаляционных глюкокортикостероидных гормонов (иГКС) [1–4]. Глобальная стратегия GOLD – 2017 трактует термин ХОБЛ как «распространенное заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся сохраняющимся ограничением воздушного потока, обычно прогрессирующего и связанного с патологической реакцией легких на вредоносные частицы и газы» [4]. Таким образом, по сравнению с определением ХОБЛ (GOLD – 2016), исчез феномен хронического воспаления бронхиального дерева [3, 4].

Несмотря на эти поправки, в случаях наличия «эозинофильного характера воспаления» при ХОБЛ, синдрома перекреста ХОБЛ и бронхиальной астмы (БА) (в том числе гиперреактивность при ХОБЛ) и при частых обострениях ХОБЛ назначается комбинация препаратов ДДБА + иГКС. Применение иГКС в терапии ХОБЛ способствует уменьшению симптоматики заболевания и частоты ее обострений, улучшению функции легких.

Таблица 1
Характеристика больных (n=220)

Table 1

Characteristics of patients (n=220)

Характеристика	Значение
Пол, М/Ж, n (%)	85 (39)/135 (61)
Возраст на момент диагноза, лет, медиана (мин – макс)	51 (2 – 83)
Диагноз, n (%):	
ХОБЛ	49 (22)
БА,	126 (57)
ХОБЛ + БА	45 (21)
Степень тяжести ХОБЛ (GOLD), n (%):	
I	9 (10)
II	55 (58)
III	26 (28)
IV	4 (4)
Степень тяжести БА, n (%):	
легкая	32 (19)
средняя	114 (66)
тяжелая	8 (5)
дебют заболевания	17 (10)
Терапия иГКС, n (%):	
да	159 (72)
нет	61 (28)
Курение, n (%):	
да	108 (49)
нет	112 (51)

Основа базисной терапии БА также представлена применением иГКС, начиная с применения низких доз на 1-й ступени лечения. Данная группа препаратов позволяет уменьшить продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α), подавить лимфоцитарный и эозинофильный характеры воспаления, усилить выработку противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, трансформирующий фактор роста β) [2].

Морфофункциональные изменения нижних дыхательных путей на фоне хронического воспаления, повышенная микробная колонизация слизистой трахеобронхиального дерева, нарушения в системе локального иммунитета бронхолегочной системы повышают риск развития внебольничной пневмонии у пациентов с ХОБЛ и БА. В свою очередь, использование иГКС у больных с бронхообструктивной патологией, преимущественно с ХОБЛ, может быть ассоциировано с дальнейшими нарушениями локального иммунитета слизистых и служить дополнительным риском развития пневмоний [5, 6].

Связь между использованием иГКС и развитием пневмоний описана в литературе, но до конца не изучена как с точки зрения оценки реального риска, так и в контексте роли других предрасполагающих факторов. Это стало основанием для проведения настоящего исследования частоты пневмонии в репрезентативной когорте больных с ХОБЛ и БА, получающих различные варианты лечения, в том числе иГКС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное когортное исследование на основе изучения историй болезни пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение № 2 клиники научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии (НИИ РИА) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова в период с 2014 по 2016 г.

Критерии включения в исследование:

- установленный диагноз ХОБЛ, БА и сочетание ХОБЛ и БА на основании анамнестических данных и показателей функции внешнего дыхания (ФВД);
- исчерпывающая информация о продолжительности, степени тяжести основного заболевания;
- информация о наличии или отсутствии иГКС в базисной терапии и длительности использования иГКС.

Конечной точкой анализа явилась частота развития пневмонии, доказанной типичными клиническими и рентгенологическими данными.

Статистическая обработка информации и полученных данных в ходе проводимого исследования проводилась с использованием описательных методов путем оценки числа наблюдений, составления пропорций, медиан, получения минимальных и максимальных значений, применения 95 %-х доверительных интервалов. Было проведено сравнение полученных вариационных рядов с использованием точного метода Фишера для оценки качественных характеристик и Mann – Whitney U-теста для оценки количественных характеристик, а также выполнена оценка кумулятивной частоты развития пневмоний у пациентов с бронхообструкцией, получавших и не получавших лечения иГКС.

Тестирование альтернативной гипотезы было двусторонним, статистически значимым при $P < 0,05$. Статистический анализ проводился с использованием пакетов прикладных программ «NCSS 2007» (Number Cruncher Statistical System, Kaysville, UT, США) и «Statistica 8.0» (StatSoft Inc., США).

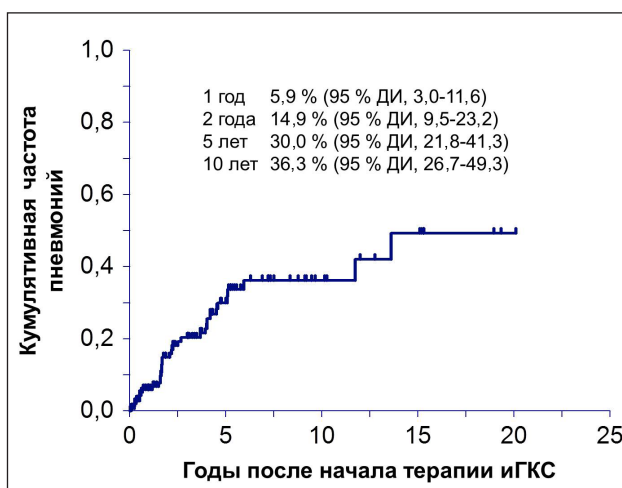
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенное исследование были включены 220 больных. На момент проведения анализа были живы 219 больных (99,5 %). Ключевые демографические и клинические характеристики пациентов приведены в табл. 1.

В исследуемой когорте преобладали больные женского пола (61 %). Медиана возраста на момент установления диагноза составила 51 год. Среди больных, включенных в исследование, преобладали пациенты с диагнозом БА (57 %) и получавшие иГКС (72 %) в составе базисной терапии бронхообструктивного заболевания. Лица, не имевшие в анамнезе вредную привычку в виде курения, составили 51 %.

Пневмонии развились у 36 больных (16 %) в целом по всей группе, в том числе 34 случая у больных, получавших терапию иГКС (21 %). Вероятность развития пневмонии зависела от длительности терапии иГКС. В результате кумулятивная частота развития пневмонии достигала 6, 15, 30 и 36 % в течение 1, 2, 5 и 10 лет соответственно от начала терапии иГКС (рисунок).

Медиана времени развития пневмонии составила 4,2 года от момента установления диагноза и 1,7 года от начала терапии иГКС. Степень тяжести пневмонии в большинстве случаев расценивалась как средняя ($n = 26$, 72 %), легкая и тяжелая форма встречались в 5 случаях (14 %) каждая.



Кумулятивная частота пневмоний у пациентов, получавших терапию иГКС ($n = 159$)

Cumulative incidence of pneumonia in patients received IHCs ($n = 159$)

Анализ потенциальных факторов риска развития пневмонии не выявил значение возраста, пола, курения, продолжительности заболевания и терапии иГКС у пациентов с наличием и без пневмонии. Риск развития пневмонии также не коррелировал с первичным диагнозом (табл. 2).

При этом имелась отчетливая тенденция к более частому развитию пневмонии у больных с ХОБЛ III – IV ст. (30 %) по сравнению с I – II ст. (15,6 %) ($p = 0,167$).

Полученные данные по частоте развития пневмонии при использовании иГКС были сравнены с крупнейшими контролируруемыми когортными исследованиями.

Таблица 2

Сравнительная характеристика больных с развитием и без развития пневмонии

Table 2

Comparative characteristics of patients with and without pneumonia development

Характеристика	Пневмония (+) ($n=36$)	Пневмония (-) ($n=184$)	P
Возраст на момент диагноза, лет, медиана (мин – макс)	48 (3–77)	52,5 (2–83)	0,148*
Пол, м/ж	14/22	71/113	1,000**
Курение (да/нет)	17/19	91/93	0,857**
иГКС (да/нет)	34/2	124/60	0,009**
Диагноз:			
ХОБЛ	11 (31)	38 (21)	0,341**
БА	17 (47)	109 (59)	
ХОБЛ + БА	8 (22)	37 (20)	0,201**
ХОБЛ и ХОБЛ+БА/БА	19/17	75/109	
Индекс массы тела, кг/м², медиана (мин – макс)	26,24 (17,58–47,48)	27,38 (13,12–50,61)	0,711*
Продолжительность болезни, лет, медиана (мин – макс)	4,17 (–0,25–56,70)	3,50 (0–46,09)	0,219*
Продолжительность терапии иГКС, лет, медиана (мин – макс)	2,13 (0,06–23,60)	2,98 (0,01–20,10)	0,760*

* – Mann–Whitney U-тест; ** – точный метод Фишера.

Так, в рандомизированном исследовании TOURCH (Towards Revolution in COPD Health) у пациентов, получавших терапию иГКС и ДДБА + иГКС, случаи развития пневмонии были чаще (18,3 и 19,6 %), чем у больных, чьей базисной терапией бронхообструктивного заболевания являлись ДДБА (12,3 %) и плацебо (13,3 %) [7]. Временной промежуток до развития пневмонии у пациентов, получавших лечение иГКС и ДДБА + иГКС, был также короче, чем в случае терапии ДДБА и плацебо.

В исследовании «случай — контроль» изучено влияние терапии иГКС на риск развития пневмонии у больных ХОБЛ, и учитывалась смертность больных от пневмонии в течение 30 суток с момента госпитализации [8]. У пациентов с ХОБЛ, с учетом длительности получаемой базисной терапии иГКС и применяемой дозы ингаляционных препаратов, наблюдалось увеличение риска госпитализации по причине возникновения пневмонии с последующим летальным исходом.

Настоящее ретроспективное исследование было направлено на изучение и оценку риска развития пневмонии на фоне терапии иГКС у больных не только ХОБЛ, но и пациентов с БА и синдромом перекреста ХОБЛ + БА. Учитывались все формы и степени тяжести бронхообструктивных заболеваний, длительность терапии (как иГКС, так и комбинация ДДБА + иГКС), наличие пневмонии в анамнезе. Исследование показало, что применение базисной терапии иГКС с учетом длительности лечения действительно повышает риск развития пневмонии.

ВЫВОДЫ

В проведенном срезом ретроспективном исследовании частота развития внебольничной пневмонии у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями легких, получающих иГКС, составила 21 %. С учетом фактора продолжительности болезни и терапии иГКС, кумулятивная частота развития пневмоний достигает 36 % в течение 10 лет.

Проведенный анализ не выявил прогностического значения стандартных демографических характеристик и первичного диагноза.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Княжеская Н. П., Чучалин А. Г. Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) — основа противовоспалительной терапии бронхиальной астмы. Эффективность, безопасность и области применения суспензии Пульмикорт (будесонид) // РМЖ. — 2008. — № 22. — С. 1515.
2. Чучалин А. Г. Пульмонология: Национальное рук-во. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — С. 306 — 322, 343 — 359.

3. Vogelmeier C. F., Creaner G. J., Martinez F. J. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2016 Report // Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). — 2016. URL: <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016/> (дата обращения 15.08.2017).

4. Vogelmeier C. F., Creaner G. J., Martinez F. J. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report // Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). — 2017. URL: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>. (дата обращения 15.08.2017).

5. Дворецкий Л. И., Сергеева Е. В. Место глюкокортикоидов в лечении больных ХОБЛ // РМЖ. — 2008. — № 7. — С. 466.

6. Дворецкий Л. И. Внебольничная пневмония у больных хронической обструктивной болезнью легких // Прак. пульмонол. — 2015. — № 2. — URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/vnebolnichnaya-pnevmoniya-u-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih> (дата обращения 14.01.2017).

7. Calverley P. M., Anderson J. A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease // New Engl. J. of Med. — 2007. — Vol. 356. — № 8. — P. 775 — 789.

8. Ernst P., Gonzalez A. V., Brassard P., Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2007. — № 176. — P. 162 — 166.

REFERENCES

1. Knyazheskaya NP, Chuchalin AG. Inhaled glucocorticosteroids (IHCs) — basis of anti-inflammatory treatment for bronchial asthma. Efficiency, safety and applications of Pulmicort suspension (budesonide). Russian Medical Journal. 2008; (22): 1515. (in Russian)
2. Chuchalin AG. Pulmonology. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media. 2012; 306-322, 343-359. (in Russian)
3. Vogelmeier CF, Creaner GJ, Martinez FJ et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2016 Report. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2016. URL: <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016/>.
4. Vogelmeier CF, Creaner GJ, Martinez FJ et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2017. URL: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>.
5. Dvoretzskii LI, Sergeeva EV. The place of glucocorticosteroids in the treatment of patients with COPD. Russian Medical Journal. 2008; (7); 466. (in Russian)
6. Dvoretzskii LI. Community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive lung disease. Practical Pulmonology. 2015. (2); URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/vnebolnichnaya-pnevmoniya-u-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih>. (in Russian)
7. Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease // New England Journal of Medicine. 2007. Vol. 356. №. 8. P. 775 — 789.
8. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. // Am J Respir Crit Care Med. 2007. № 176. P. 162 — 166.

Дата поступления статьи 20.03.2017

Дата публикации статьи 25.06.2017

© В. Н. Минеев, А. А. Кузьмина, 2017 г.
УДК 616.24-008.8:612.397.2

В. Н. Минеев*, А. А. Кузьмина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

АПЕЛИН-12 И АПЕЛИН-36 В МОКРОТЕ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Резюме

Введение. Адипокины в последние годы рассматриваются как участники патогенеза при бронхиальной астме (БА). Подавляющее большинство исследований адипокинов основано на изучении плазменных (системных) уровней адипокинов. Исследования влияния адипокинов на местном, органном (легких) уровне единичны, хотя крайне важны. При этом исследований по содержанию апелина — этого недавно открытого адипокина — в мокроте в доступной литературе не имеется.

Цель — выявить при БА в органе-мишени по содержанию (в мокроте) наличие двух изоформ апелина — апелина-12 и апелина-36 — и установить их возможное участие в патогенезе заболевания.

Материал и методы. Обследованы 13 больных бронхиальной астмой с различными вариантами заболевания. Мокроту получали естественным путем (без индукции). Уровни апелина-12, апелина-36 в мокроте определяли иммуноферментным методом наборами реактивов «Human Apelin 36 ELISA Kit» (*Cusabio*, Китай), «Human Apelin 12 ELISA Kit» (*Cusabio*, Китай).

Результаты исследования. В мокроте больных БА были выявлены оба исследуемых апелина — апелин-12 и апелин-36, однако не было обнаружено достоверных различий между уровнями этих апелинов при аллергической БА и неаллергической БА. Выявлены сильные отрицательные корреляционные связи уровня апелина-12 в мокроте с объемными показателями функции внешнего дыхания, в также положительные корреляции между апелином-12 и цветовым показателем, средним объемом эритроцита. Эти обе группы корреляционных связей указывают на возможное включение апелина-12 в процессы регуляции газообмена, переноса эритроцитами кислорода, формирование гипоксического состояния. Выявлены корреляционные связи разной направленности апелина-36 в мокроте с показателями функции внешнего дыхания при аллергической БА и неаллергической БА. При БА наблюдаются обратные корреляционные связи уровней апелинов: апелина-12 — с относительным количеством эозинофилов в мокроте, а апелина-36 — нейтрофилов в мокроте.

Выводы. Выдвигается предположение о преимущественно паракринной функции апелинов (не связанной с эндокринной) при БА. Предполагается, что изоформы апелинов, имея противоположные по направленности корреляционные зависимости при различных вариантах БА, могут, по-видимому, участвовать в качестве протективного регулятора в отношении целого ряда процессов, лежащих в основе аллергического и неаллергического воспаления.

Ключевые слова: терапия, бронхиальная астма, мокрота, апелин-12, апелин-36, функция внешнего дыхания

Минеев В. Н., Кузьмина А. А. Апелин-12 и апелин-36 в мокроте у больных бронхиальной астмой. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017;24(2):35–39. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-35-39.

* Автор для связи: Валерий Николаевич Минеев, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: vnmineev@mail.ru

© V. N. Mineev, A. A. Kuzmina, 2017
UDC 616.24-008.8:612.397.2

V. N. Mineev*, A. A. Kuzmina

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

APELIN-12 AND APELIN-36 IN SPUTUM OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Abstract

Relevance. In recent years, adipokines are considered as participants of pathogenesis in bronchial asthma (BA). The vast majority of studies on adipokines is based on the study of plasma (systemic) levels of adipokines. Studies of the influence of adipokines at the local, organ (lung) level are sporadic but extremely important. However, the available literature contains no research on the content of apelin — this newly discovered adipokine — in sputum.

The **aim** is to detect the presence of two isoforms of apelin: apelin-12 and apelin-36 in BA in the target organ (in sputum) and to establish their possible participation in the pathogenesis of the disease.

Materials and methods. 13 patients with bronchial asthma (BA) with different variants of the disease were examined. Sputum was obtained naturally (without induction). The sputum levels of apelin-12 and apelin-36 were determined by an enzyme immunoassay kit of «Human Apelin 36 ELISA Kit» (*Cusabio*, China), «Human Apelin 12 ELISA Kit» (*Cusabio*, China).

Results. In the sputum of patients with BA, both investigated apelinins were identified: apelin-12 and apelin-36, but there were no significant differences between the levels of these apelinins in allergic BA and non-allergic BA. Strong negative correlations of the apelin-12 level in sputum with volumetric values of external respiratory function (ERF) were revealed, as well as positive correlations between the apelin-12 level and the color index, mean erythrocyte volume. These two groups of correlations point to possible involvement of apelin-12 in the regulation of gas exchange, transfer of oxygen by erythrocytes, formation of a hypoxic state. Correlations of different directionality of apelin-36 in sputum with indicators of external respiration function in allergic BA and non-allergic BA have been revealed. In BA, there are inverse correlations between the levels of the apelinins: apelin-12 with a relative amount of sputum eosinophils, and apelin-36 with a relative amount of sputum neutrophils.

Conclusions. The assumption is made on the predominantly paracrine function of the apelinins (not associated with the endocrine function) in BA. It is assumed that the isoforms of the apelinins, having opposite in their directional correlations in different variants of BA, may apparently participate as a protective regulator in respect of a number of processes underlying allergic and non-allergic inflammation.

Keywords: therapy; bronchial asthma; lung; sputum; apelin-12; apelin-36; external respiratory function

Mineev V. N., Kuzmina A. A. Apelin-12 and apelin-36 in sputum of patients with bronchial asthma. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(2):35–39. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-35-39.

* **Corresponding author:** Valery N. Mineev. FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: vnmineev@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Адипокины как участники патогенеза при бронхиальной астме (БА) достаточно интенсивно изучаются в последние годы [1]. Тем не менее ответы на многие вопросы остаются либо неполными, либо противоречивыми. Подчеркнем, что подавляющее большинство исследований адипокинов основано на изучении плазменных (системных) уровней адипокинов.

Что касается их влияния на местном, органном (легких) уровне, то подобные исследования единичны, хотя именно они могут во многом прояснить проблемы патогенетического участия адипокинов в формировании и течении БА.

Ранее нами были обсуждены результаты, полученные при исследовании ключевых адипокинов в мокроте (лептина, резистина и адипонектина) [2]. Что касается исследований возможной роли апелина — этого недавно открытого адипокина, то данных о его содержании в мокроте в доступной литературе не имеется, хотя анализ возможной роли апелинергической системы в развитии патологии бронхолегочной системы и БА был нами проведен ранее [3].

Цель исследования — выявить при БА в органе-мишени (по содержанию в мокроте) наличие двух изоформ апелина — апелина-12 и апелина-36 — и установить их возможное участие в патогенезе заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 13 больных бронхиальной астмой с различными вариантами заболевания.

Все обследованные больные БА находились в клинике госпитальной терапии им. акад. М. В. Черноруцкого ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Проводили комплексное клинко-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее общеклинические методы, цитологический и бактериологический анализы мокроты, а также аллергологическое исследование. Проводили исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Диагноз устанавливали и проводили лечение в

соответствии с критериями и стандартами международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2014).

Исследование апелина-12 и апелина-36 в мокроте. Мокроту получали естественным путем (без индукции). Сбор проводили в стерильный контейнер с плотно закрывающейся крышкой. Не позднее чем через 30 мин в образцы добавляли раствор ингибитора протеаз (DPP-IV ингибиторов, *Linco, St Charles, USA*) из расчета 20 мкл на 1 мл образца мокроты. Далее образец гомогенизировали с добавлением 0,1 %-го раствора дитиотреола 1:1 с мокротой (*Sputolysin, Calbiochem, США*) путем встряхивания на водяной бане при температуре 37 °С в шейкере в течение 30 мин. Гомогенизированную мокроту центрифугировали при 3000 об./мин в течение 5–10 мин. Аликвоту смешивали с 10 мкл/мл диэтилентриаминпентауксусной кислоты (ДТРА) и замораживали при температуре –70 °С.

Уровни апелина-12, апелина-36 определяли иммуноферментным методом наборами реактивов «Human Apelin 36 ELISA Kit» (*Cusabio, Китай*), «Human Apelin 12 ELISA Kit» (*Cusabio, Китай*).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В работе нами впервые исследовано содержание апелина-12 (A12) и апелина-36 (A36) в мокроте, что позволяет оценить их влияние в органе-мишени — легких — при БА. В табл. 1 приведены результаты исследования уровней A12 и A36 в мокроте у одних и тех же больных в зависимости от клинко-патогенетического варианта бронхиальной астмы.

Как видно из данных табл. 1, не было обнаружено достоверных различий между уровнями A12 и A36 при АБА и НАБА.

Не было также обнаружено различий между уровнями апелинов в мокроте в зависимости от ИМТ, возраста, пола, тяжести течения БА (данные не представлены).

Однако нельзя не заметить отчетливой тенденции к снижению уровня A36 в мокроте (почти

в 2 раза) в группе больных БА с положительным бактериологическим посевом мокроты (преобладание условно-патогенной микрофлоры).

Ранее нами также были исследованы уровни А12 и А36 в плазме крови у этих же больных [4].

Рассмотрим корреляционные связи между уровнями апелинов в мокроте с некоторыми лабораторными и инструментальными данными при различных клинико-патогенетических вариантах БА (табл. 2; 3).

Из данных табл. 2 видно, что имеются сильные отрицательные корреляционные связи уровня А12 в мокроте с объемными показателями ФВД — ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОЕЛ.

Также наблюдаются положительные корреляции между А12 и цветовым показателем, средним объемом эритроцита. Эти обе группы корреляционных связей указывают на возможное включение А12 в процессы регуляции газообмена, переноса эритроцитами кислорода, формирование гипоксического состояния. При этом нами не было обнаружено корреляционных связей А12 и А36 с количеством эритроцитов; медиана, 25-й и 75-й проценты количества эритроцитов у обследованных больных составили 4,9; 4,1; 5,1 соответственно, т. е. среди обследованных мы не наблюдали анемических состояний.

Так, известно, что гипоксическое состояние стимулирует синтез апелина посредством гипоксия-индуцибельного фактора (HIF), в частности, HIF-1 α . Предполагают [5], что повышение уровня апелина вовлечено в адаптивный физиологический или патофизиологический ответ при гипоксии. Одним из механизмов адаптации рассматривается также его ангиогенная активность. Авторами отмечалось, что некоторые воздействия апелина наблюдались только при гипоксическом состоянии и отсутствовали при нормоксии.

Нельзя также обойти вниманием и такой эффект этой изоформы апелинов (А12), как защитный антиоксидантный, ограничивающий перекисидацию липидов, как это было показано при изучении экспериментального повреждения миокарда [6].

Таблица 1

Уровни апелина-12 и апелина-36 в мокроте в зависимости от клинико-патогенетического варианта бронхиальной астмы (медиана и проценты (25; 75)), пг/мл

Table 1

Levels of apelin-12 and apelin-36 in sputum, depending on the clinical pathogenetic variants of bronchial asthma (median and percentiles (25; 75)), pg/ml

Группа обследования	Апелин-12	Апелин-36
АБА (1)	8,93 (3,44; 3,46) (n=7)	60,48 (13,64; 74,34) (n=7)
НАБА (2)	7,36 (2,84; 13,78) (n=6), $p_{1-3}>0,05$	58,80 (14,53; 71,83) (n=6), $p_{1-3}>0,05$
Больные БА с положительным бактериологическим посевом мокроты (3)	6,93 (3,2; 12,25) (n=8)	32,64 (14,00; 71,65) (n=8)
Больные БА с отрицательным бактериологическим посевом мокроты (4)	5,75 (1,63; 15,65) (n=4), $p_{3-4}>0,05$	64,66 (23,38; 69,20) (n=4), $p_{3-4}>0,05$

Примечание: для определения уровня значимости использован критерий Манна-Уитни для независимых выборок (непараметрическая статистика).

Весьма важной и интересной является выявленная при НАБА отрицательная корреляция А12 с количеством эозинофилов в мокроте.

Отметим, что достоверных корреляционных связей уровня А12 с уровнем А36 в мокроте не наблюдалось.

При анализе данных табл. 3 видно, что наблюдаются корреляционные связи разной направленности А36 в мокроте с показателями ФВД при АБА и НАБА. Так, при АБА — сильные положи-

Таблица 2

Корреляционные связи уровней апелина-12 в мокроте с показателями лабораторного и инструментального обследования при различных клинико-патогенетических вариантах БА

Table 2

Correlation coefficient values between the levels of apelin-12 in sputum and values of laboratory and instrumental examination for different clinical pathogenetic variants of bronchial asthma

Показатель	Все больные БА	АБА	НАБА
ООЛ_0_относ	0,154 (n=12), $p>0,05$	0,829* (n=6), $p=0,042$	-0,429 (n=6), $p>0,05$
ОЕЛ_1_относ	-0,287 (n=12), $p>0,05$	0,314 (n=6), $p>0,05$	-0,829* (n=6), $p=0,042$
ЖЕЛ_0_относ	-0,681* (n=13), $p=0,01$	-0,643 (n=7), $p>0,05$	-0,829* (n=6), $p=0,042$
ЖЕЛ_1_относ	-0,456 (n=13), $p>0,05$	-0,036 (n=7), $p>0,05$	-0,943* (n=6), $p=0,005$
ФЖЕЛ_0_относ	-0,665* (n=13), $p=0,013$	-0,679 (n=7), $p>0,05$	-0,714 (n=6), $p>0,05$
ФЖЕЛ_1_относ	-0,313 (n=13), $p>0,05$	0,250 (n=7), $p>0,05$	0,886* (n=8), $p=0,019$
РаО ₂ _0	0,050 (n=10), $p>0,05$	0,900* (n=5), $p=0,037$	-0,435 (n=6), $p>0,05$
Средний объем эритроцита	0,727* (n=13), $p=0,005$	0,491 (n=7), $p>0,05$	0,943* (n=6), $p=0,005$
Цветовой показатель	0,493 (n=13), $p>0,05$	-0,216 (n=7), $p>0,05$	0,841* (n=6), $p=0,036$
Относительное количество эозинофилов в мокроте	-0,762* (n=13), $p=0,002$	-0,607 (n=7), $p>0,05$	-0,943* (n=6), $p=0,005$

Примечание: * — статистически значимые корреляции; для выборок указаны значения коэффициента корреляции Спирмена (непараметрическая статистика); 0 — проба до ингаляции β_2 -адреномиметика; 1 — проба после ингаляции β_2 -адреномиметика.

Таблица 3

Корреляционные связи уровней апелина-36 в мокроте с показателями лабораторного и инструментального обследования при различных клинико-патогенетических вариантах БА

Table 3

Correlation coefficient values between the levels of apelin-36 in sputum and values of laboratory and instrumental examination for different clinical pathogenetic variants of bronchial asthma

Показатель	АБА	НАБА
ФЖЕЛ ₀ фак	0,107 (n=7), p>0,05	0,829* (n=6), p=0,042
ОФВ1/ФЖЕЛ ₀ фак	-0,821* (n=7), p=0,023	0,429 (n=6), p>0,05
ОФВ1/ФЖЕЛ ₁ фак	-0,786* (n=7), p=0,036	0,829* (n=6), p=0,042
ОВФ1 ₀ фак	-0,393 (n=7), p>0,05	0,829* (n=6), p=0,042
ОВФ1 ₁ фак	-0,143 (n=7), p>0,05	0,943* (n=6), p=0,005
СОСвыд ₀ фак	-0,714 (n=7), p>0,05	0,886* (n=6), p=0,019
ПОСвд ₀ фак	-0,143 (n=7), p>0,05	0,829* (n=6), p=0,042
МОС50вд ₀ фак	-0,143 (n=7), p>0,05	0,829* (n=6), p=0,042
Rawвыд ₀ фак	0,657 (n=6), p>0,05	-0,829* (n=6), p=0,042
SGaw ₁ фак	-0,886* (n=6), p=0,019	0,116 (n=6), p>0,05
PaO ₂ ₁	0,400 (n=4), p>0,05	-0,829* (n=6), p=0,042
ОЕЛ ₁ относ	0,829* (n=6), p=0,042	0,086 (n=6), p>0,05
ЖЕЛ ₁ относ	-0,821* (n=7), p=0,023	0,486 (n=6), p>0,05
ФЖЕЛ ₀ относ	-0,679 (n=7), p>0,05	0,886* (n=6), p=0,019
ОВФ1 ₀ относ	-0,893* (n=7), p=0,007	0,771 (n=6), p=0,072
ОВФ1 ₁ относ	-0,821* (n=7), p=0,023	0,657 (n=6), p>0,05
СОС ₀ относ	-0,857* (n=7), p=0,014	0,486 (n=6), p>0,05
СОС ₁ относ	-0,857* (n=7), p=0,014	0,714 (n=6), p>0,05
ОФВ1/ФЖЕЛ ₀ относ	-0,821* (n=7), p=0,023	0,371 (n=6), p>0,05
МОС50 ₀ относ	-0,821* (n=7), p=0,023	0,486 (n=6), p>0,05
МОС50 ₁ относ	-0,857* (n=7), p=0,014	0,600 (n=6), p>0,05
ПОСвд ₁ относ	0,429 (n=7), p>0,05	0,829* (n=6), p=0,042
SGaw ₁ относ	-0,886* (n=6), p=0,019	0,116 (n=6), p>0,05
Прирост ОФВ1	0,857* (n=7), p=0,014	-0,200 (n=6), p>0,05
Среднее содержание гемоглобина в эритроците	0,847* (n=7), p=0,016	-0,580 (n=6), p>0,05
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	0,775* (n=7), p=0,041	-0,725 (n=6), p>0,05
Цветовой показатель	0,847* (n=7), p=0,016	-0,609 (n=6), p>0,05
Относительное количество нейтрофилов в мокроте	-0,429 (n=7), p>0,05	-0,829* (n=6), p=0,042

Примечание: * – статистически значимые корреляции; для выборок указаны значения коэффициента корреляции Спирмена (непараметрическая статистика); 0 – проба до ингаляции β_2 -адреномиметика; 1 – проба после ингаляции β_2 -адреномиметика.

тельные корреляции уровня А36 в мокроте с ОЕЛ и величиной прироста ОФВ₁ после ингаляции β_2 -адреномиметика, а отрицательные – со скоростными показателями спирометрии и плетизмографии.

Корреляционная связь с Raw положительная, хотя и не достигает уровня достоверности.

При НАБА, наоборот, выявлены положительные корреляции со скоростными показателями спирометрии и отрицательная корреляционная связь с Raw.

С величиной прироста ОФВ₁ после ингаляции β_2 -адреномиметика наблюдается отрицательная корреляционная связь, не достигающая уровня достоверности. В группе больных НАБА также наблюдается отрицательная корреляционная связь с парциальным давлением кислорода в капиллярной крови.

Также в табл. 3 можно наблюдать положительные корреляционные связи насыщенности гемоглобином эритроцитов и уровнем А36 в мокроте в группе больных АБА. Отрицательная корреляционная связь количества нейтрофилов в мокроте с уровнем А36 в мокроте в группе НАБА, тенденция сохраняется и в группе АБА.

Не было обнаружено корреляционных связей, достигавших уровня достоверности, между А12 и А36 в мокроте, а также между уровнями этих изоформ апелинов в плазме крови и мокроте (данные не представлены).

Корреляционных связей уровней апелинов в мокроте и дозой ИКС и в/в ГКС, достигающих уровня достоверности, не обнаружено (данные не представлены).

Однако у больных БА с положительным бактериологическим посевом мокроты наблюдается положительная корреляционная связь уровня А36 в мокроте с фактом применения антибактериальной терапии (p=0,756; n=8, p=0,03).

Отметим, что в доступной литературе отсутствуют данные об уровнях апелинов в мокроте или биоптатах легких у людей, страдающих бронхиальной астмой, или практически здоровых лиц. В целом, исходя из наших собственных и известных данных о системных противовоспалительных эффектах апелинов (подавление клеточного звена воспалительного процесса, уменьшение отека за счет снижения сосудистой проницаемости, снижение оксидативного стресса),

мы предполагаем, что апелины оказывают положительное влияние на воспалительный процесс при бронхиальной астме.

При обсуждении роли апелинов в органе-мишени необходимо учитывать ряд обстоятельств. Во-первых, обсуждается мнение о преимущественно паракринной функции апелинов, не связанной с эндокринной, что в настоящее время рассматривается для многих тканей [7]. С другой стороны, не исключается, что паракринный уровень апелинов в легких находится в некоторой зависимости от их плазматических уровней.

Во-вторых, высказывается предположение [8], что легкие могут все же вносить вклад в системный уровень А36.

В-третьих, появляются данные о возможной органозависимой роли различных изоформ апелинов [9].

Подытоживая, следует подчеркнуть, что нами впервые выявлено содержание двух изоформ апелинов в мокроте при БА. Полученные данные позволяют предположить, что эти изоформы, имея противоположные по направленности корреляционные зависимости при различных вариантах БА, могут, по-видимому, участвовать в качестве протективного регулятора в отношении целого ряда процессов, лежащих в основе аллергического и неаллергического воспаления.

Особенно ярко это положение проявляется при БА в различных обратных корреляционных связях уровней апелинов: апелина-12 — с относительным количеством эозинофилов в мокроте, а апелина-36 — нейтрофилов в мокроте.

Результаты проведенного исследования создают научный базис не только для анализа роли апелинов в молекулярно-клеточных событиях в органе-мишени, но и в перспективе для разработки таргетных лекарственных подходов, регулирующих активность этой системы, как это плодотворно решается в кардиологии [10].

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Минеев В. Н., Лалаева Т. М., Трофимов В. И. Адипокиновая сигнализация при бронхиальной астме. — СПб.: ВВМ, 2016. — 249 с.
2. Минеев В. Н., Лалаева Т. М., Васильева Т. С., Кузьмина А. А. Мокрота как источник адипокинов при бронхиальной астме // Ученые записки Санкт-Петербург. гос. мед. ун-та им. акад. И. П. Павлова. — 2014. — № 21 (3). — С. 34–40.
3. Минеев В. Н., Лалаева Т. М., Кузьмина А. А. Возможная роль апелинергической сигнализации в развитии патологии бронхолегочной системы // Пульмонология. — 2013. — № 2. — С. 101–104.
4. Кузьмина А. А. Особенности уровней апелина-12 и апелина-36 при бронхиальной астме // Актуальные вопросы эксперимент. и клин. мед. — 2017: Тезисы докл. LXXVIII науч.-практ. конф., СПб., 2017. — СПб., 2017. — С. 41.
5. He L., Xu J., Chen L. Li L. Apelin/APJ signaling in hypoxia-related diseases // Clin. Chim. Acta. — 2015. — № 451 (Pt B). — P. 191–198.
6. Pisarenko O. I., Lankin V. Z., Konovalova G. G. et al. Apelin-12 and its structural analog enhance antioxidant defense in experimental myocardial ischemia and reperfusion // Mol. Cell. Biochem. — 2014. — № 391 (1–2). — P. 241–250.

7. Barnes G., Japp A. G., Newby D. E. Translational promise of the apelin-APJ system // Heart. — 2010. — № 96 (13). — P. 1011–1016.

8. Goetze J. P., Rehfeld J. F., Carlsen J. et al. Apelin: a new plasma marker of cardiopulmonary disease // Regul. Pept. — 2006. — № 133 (1–3). — P. 134–138.

9. Fan X. F., Xue F., Zhang Y. Q. et al. The Apelin-APJ axis is an endogenous counterinjury mechanism in experimental acute lung injury // Chest. — 2015. — № 147 (4). — P. 969–978.

10. Лакомкин В. Л., Абрамов А. А., Лукошкова Е. В. и др. Действие апелина-12 и его аналога на гемодинамику и сократительную функцию сердца крыс с изопроterenоловым поражением миокарда // Кардиология. — 2015. — № 55 (6). — С. 54–62.

REFERENCES

1. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Trofimov V.I. Adipokine signaling pathways in bronchial asthma. Saint-Petersburg: VVM; 2016 (in Russ.)
2. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vasiljeva T.S., Kuzmina A.A. Sputum as a source of adipokines in bronchial asthma. The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. 2014;21(3):34-40. (In Russ.) DOI:10.24884/1607-4181-2014-21-3-34-40
3. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Kuzmina A.A. Probable role of apelinergic system in occurrence of pulmonary diseases. Russian Pulmonology. 2013; (2): 101-104. (In Russ.) DOI:10.18093/0869-0189-2013-0-2-101-104
4. He L., Xu J., Chen L. Li L. Apelin/APJ signaling in hypoxia-related diseases. Clin. Chim. Acta. 2015; 451(Pt B):191-198. DOI: 10.1016/j.cca.2015.09.029
5. Pisarenko O.I., Lankin V.Z., Konovalova G.G., Serebryakova L.I., Shulzhenko V.S., Timoshin A.A., Tskitishvili O.V., Pelogeykina Y.A., Studneva I.M. Apelin-12 and its structural analog enhance antioxidant defense in experimental myocardial ischemia and reperfusion. Mol Cell Biochem. 2014; 391(1-2):241-250. DOI: 10.1007/s11010-014-2008-4
6. Barnes G., Japp A.G., Newby D.E. Translational promise of the apelin-APJ system. Heart. 2010;96(13):1011-1016. DOI: 10.1136/hrt.2009.191122
7. Goetze J.P., Rehfeld J.F., Carlsen J., Videbaek R., Andersen C.B., Boesgaard S., Friis-Hansen L. Apelin: a new plasma marker of cardiopulmonary disease. Regul Pept. 2006;133(1-3):134-138. DOI: 10.1016/j.regpep.2005.09.032
8. Fan X.F., Xue F., Zhang Y.Q., Xing X.P., Liu H., Mao S.Z., Kong X.X., Gao Y.Q., Liu S.F., Gong Y.S. The Apelin-APJ axis is an endogenous counterinjury mechanism in experimental acute lung injury. Chest. 2015;147(4):969-978. DOI: 10.1378/chest.14-1426
9. Lakomkin V.L., Abramov A.A., Lukoshkova E.V., Lakomkin S.V., Gramovich V.V., Vyborov O.N., Undrovins N.A., Ermishkin V.V., Tsyplenkova V.G., Shirinsky V.P., Kapelko V.I. The action of Apelin-12 and Its Analog on hemodynamics and Cardiac Contractile Function of Rats With Isoproterenol-Induced Myocardial Lesion Kardiologiya 2015; (6): 54-62. (In Russ.) DOI: 10.18565/cardio.2015.6.54-62

Дата поступления статьи 22.03.2017

Дата публикации статьи 25.06.2017

Оригинальные работы / Original papers

© Коллектив авторов, 2017 г.
УДК 616.441:615.276.2

Н. Э. Пейкришвили*, С. В. Дора, А. Р. Волкова, А. А. Пантелеева, С. Н. Пчелина,
Е. В. Шляхто

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ВАРИАНТЫ С-572G ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И С-1112Т ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-13 И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Резюме

Введение. Диффузный токсический зоб (ДТЗ) — аутоиммунное заболевание, в основе которого лежит образование аутоантител к рецептору тиреотропного гормона. За последние десятилетия отмечается неуклонный рост рецидива тиреотоксикоза после окончания консервативной терапии. При этом достоверных критериев, позволяющих прогнозировать эффективность медикаментозной терапии, не существует. В литературе широко обсуждается, что полиморфизм генов интерлейкинов (ИЛ) влияет как на предрасположенность к ДТЗ, так и на особенности его клинического течения.

Целью исследования явилась оценка роли полиморфных вариантов С-572G (rs1800796) гена *IL6* и С-1112T (rs1800925) гена *IL13* в развитии и клиническом течении ДТЗ.

Материал и методы. Молекулярно-генетический анализ полиморфных вариантов гена, кодирующих провоспалительные цитокины, был выполнен у 270 больных ДТЗ и 200 лиц без аутоиммунной патологии. Идентификация С-572G гена *IL6* и С-1112T гена *IL13* проведена методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом.

Результаты исследования. Установлено, что носительство аллеля -572G гена *IL6* ассоциируется с повышением риска рецидива тиреотоксикоза и отсутствием ремиссии ДТЗ в 1,3 раза ($p = 0,031$, $OR = 1,3$, 95 % ДИ 0,98 – 1,76), а носительство генотипа С-1112С гена *IL13* — в 2,3 раза ($p = 0,026$, $OR = 2,3$, 95 % ДИ 1,09 – 4,82). Полученные результаты позволили выявить новые генетические маркеры неблагоприятного течения у больных ДТЗ, жителей Санкт-Петербурга.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, С-572G *IL6*, С-1112T *IL13*, ИЛ-6

Пейкришвили Н. Э., Дора С. В., Волкова А. Р., Пантелеева А. А., Пчелина С. Н., Шляхто Е. В. Варианты С-572G гена интерлейкина-6 и С-1112T гена интерлейкина-13 и особенности клинического течения диффузного токсического зоба. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017;24(2):40 – 45. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-40-45.

* Автор для связи: Пейкришвили Наталия Эдуардовна, ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-Mail: nato47@ya.ru

© Composite authors, 2017
UDC 616.441:615.276.2

N. E. Peikrishvili*, S. V. Dora, A. R. Volkova, A. A. Panteleeva, S. N. Pchelina,
E. V. Shlyakhto

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

VARIANTS OF C-572G OF IL6 AND C-1112T OF IL13 GENES POLYMORPHISMS AND FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF DIFFUSE TOXIC GOITER

Abstract

Relevance. Diffuse toxic goiter (DTG) is an autoimmune thyroid disease, which is based on the excessive secretion of autoantibodies to thyroid-stimulating hormone receptor (TRAb). Over the last decades, high relapse rate of thyrotoxicosis is observed after withdrawal of conservative therapy. At the same time, there are no reliable criteria to predict the efficiency of drug therapy. It is widely discussed in literature that singlenucleotide polymorphism (SNP) at cytokine-encoding genes not only confers susceptibility to the DTG, but also has impact on the features of clinical course of the disease. The aim of this study was to determine whether the SNPs in -572C/G (rs1800796) of *IL6* or -1112C/T (rs1800925) of *IL13* genes can influence the development and clinical course of the diffuse toxic goiter (DTG).

Materials and methods. We examined 270 patients with diffuse toxic goiter and 200 healthy persons (reference subjects) with the help of molecular genetic analysis of polymorphic variants of the gene encoding the Pro-inflammatory cytokines. Identification of C-572G of *IL6* gene and C-1112T of *IL13* gene was performed using the PCR method followed by the restriction analysis.

Results. We determined that the carriage of -572G allele of the rs1800796 in IL6 gene is associated with the growth of recurrence risk of thyrotoxicosis and the absence of remission of DTG in 1.3 times ($p=0.031$, OR = 1.3, 95 %, CI 0.98 – 1.76) and the carriage of CC genotype of the rs1800925 in IL13 – in 2.3 times ($p=0.026$, OR = 2.3, 95 %, CI 1.09 – 4.82) respectively. The obtained results allowed to reveal new genetic markers of an adverse course in patients with diffuse toxic goiter, Saint Petersburg residents.

Keywords: diffuse toxic goiter, C-572G of IL6, C-1112T of IL13, IL-6

Peikrishvili N. E., Dora S. V., Volkova A. R., Panteleeva A. A., Pchelina S. N., Shlyakhto E. V. Variants of C-572G of IL6 and C-1112T of IL13 genes polymorphisms and features of the clinical course of diffuse toxic goiter. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(2):40 – 45. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-40-45

Corresponding author: Nataliia E. Peikrishvili, FSBEI HE FSPBMU I. P. Pavlov, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: nato47@ya.ru

ВВЕДЕНИЕ

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) — аутоиммунное заболевание щитовидной железы (ЩЖ), которое характеризуется образованием стимулирующих аутоантител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ), что приводит к развитию синдрома тиреотоксикоза.

Существует три основных метода лечения ДТЗ — консервативная терапия, оперативное вмешательство и проведение терапии радиоактивным йодом. Как правило, начинают с назначения анти тиреоидных препаратов сроком не менее 12 — 18 месяцев. Однако, по данным разных исследований, процент рецидива тиреотоксикоза после прекращения терапии составляет от 30 до 70 % случаев [1 — 4]. Механизмы, которые определяют различия в течении ДТЗ, на сегодняшний день полностью не установлены. В связи с этим в литературе широко обсуждается необходимость выявления достоверных критериев, позволяющих прогнозировать эффективность консервативной терапии. Кроме того, сохранение длительного тиреотоксикоза приводит к развитию тиреотоксической кардиомиопатии и формированию нарушений ритма (фибрилляция предсердий), сердечной недостаточности, что способствует более тяжелому течению ДТЗ и ухудшает прогноз в отношении трудоспособности и продолжительности жизни. В связи с этим представляется важным решение вопроса о выборе оптимальной тактики лечения на момент постановки диагноза: отдать предпочтение длительной консервативной терапии или рекомендовать выполнение тиреоидэктомии.

Известно, что в основе развития ДТЗ лежат нарушения регуляции процессов иммунного ответа, и важная роль отводится дисбалансу клеток Т-хелперов 1-го и 2-го типов (Th1 и Th2) [5, 6]. Провоспалительные интерлейкины (ИЛ), продуцируемые Th2-типа (ИЛ-5, 6, 10, 13), участвуют в индукции аутоиммунного процесса в ЩЖ [7 — 9]. В работе M. Salvi et al., проведенной в 2000 г., было показано, что у пациентов с ДТЗ, не получавших лечение тиреостатиками, был выявлен более высокий уровень ИЛ-6 в сравнении с группой контроля [10]. Результаты работ последних лет демонстрируют, что однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) генов интерлейкинов и их чрезмерная продукция ассо-

циированы не только с риском развития ДТЗ, но и с особенностями его клинического течения за счет влияния на дифференцировку и активность В-лимфоцитов [11 — 14].

В работе N. Inoue et al., результаты которой были опубликованы в 2011 г., был изучен ОНП C-572G (rs1800796, замена -572G на C) в гене *IL6* и особенности распределения генотипов среди пациентов с различным течением ДТЗ. Носительство аллеля -572G было ассоциировано со стойкой ремиссией ДТЗ, в то время как у гомозигот C-572C чаще наблюдался рецидив тиреотоксикоза. Учитывая, что носительство аллеля -572G ассоциируется с повышением уровня ИЛ-6, результаты исследования, по мнению авторов работы, представляются спорными [14].

Несмотря на то, что большинство авторов относят ДТЗ к заболеваниям, опосредованным Th2-типа, противоречивыми являются результаты исследования уровня ИЛ-13 и роли ОНП гена данного цитокина. В исследованиях, проведенных среди европейской популяции больных ДТЗ, был изучен ОНП C-1112T в гене *IL13* (rs1800925, замена -1112C на T), который обеспечивает различия транскрипционной активности гена. На основании полученных результатов авторы делают вывод об отсутствии ассоциации данного ОНП как с риском развития ДТЗ и инфильтративной офтальмопатии (ИО), так и его влиянием на течение заболевания [14 — 16]. В работе Y. Hiromatsu et al., выполненной среди японской популяции, было установлено, что лица с ДТЗ чаще были носителями аллеля -1112C. Однако взаимосвязи между полиморфным вариантом гена и ИО не было выявлено [17].

В связи с неоднозначностью данных в разных этнических группах и отсутствием подобных работ в России представляется актуальным дальнейшее изучение влияния ОНП генов *IL6* и *IL13* на течение заболевания среди российской популяции больных ДТЗ.

Целью исследования было оценить ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма C-572G *IL6* и C-1112T *IL13* с особенностями клинического течения диффузного токсического зоба у больных, жителей Санкт-Петербурга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 270 пациентов с ДТЗ и 200 практически здоровых лиц, которые

составили группу сравнения. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Все участники исследования подписали информированное письменное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

До начала приема тиреостатиков и через 12–18 месяцев лечения у больных ДТЗ была проведена оценка уровней тиреотропного гормона (ТТГ), Т4-свободного (Т4св.), Т3-свободного (Т3св.), антител к рецепторам ТТГ, антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО). Оценка уровня ИЛ-6 была выполнена у 87 больных ДТЗ до начала консервативной терапии методом иммуноферментного анализа. По данным УЗИ были определены объем и структура щитовидной железы. Молекулярно-генетическое исследование было выполнено в отделе молекулярно-генетических и нанобиологических технологий научно-исследовательского центра ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. ДНК была выделена из цельной венозной крови фенол-хлороформным методом в модификации по D. W. Stafford и N. Blin [18]. Для идентификации полиморфных аллелей C-572G в гене *IL6* и C-1112T в гене *IL13* был использован метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) и последующий рестрикционный анализ с использованием эндонуклеаз рестрикции BsrBI и BstUI, соответственно, в условиях, рекомендованных производителем (*Thermo Fisher Scientific*, Литва), как описано ранее в работе N. Inoue et al. [14]. Результаты анализировали в программе «SAS 9.4» (*StatSoft, Inc.*, США). При нормальном распределе-

нии показателей использовали критерий Стьюдента. В случае неоднородного — непараметрические методы: критерий Манна — Уитни и критерий Крускала — Уоллиса. Для сравнения частот генотипов и аллелей использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Отношение шансов (OR) рассчитывали с 95 %-м доверительным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$ (M — среднее арифметическое, m — среднеквадратичное отклонение). Ремиссией заболевания считали отсутствие клинических и лабораторных признаков тиреотоксикоза в течение 1 года после отмены анти tireоидных препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди включенных в исследование пациентов ДТЗ было 210 женщин и 60 мужчин. Возраст обследованных составил $57,6 \pm 3,5$ года. В зависимости от клинического течения заболевания пациенты были разделены на следующие группы: 1-я группа — пациенты, которые достигли ремиссии заболевания на фоне консервативной терапии ($n = 35$, 13 %); 2-я группа — лица, у которых был рецидив тиреотоксикоза после отмены терапии ($n = 85$, 31,5 %), и 3-я группа — больные, у которых не наблюдалась ремиссия ДТЗ на фоне терапии анти tireоидными препаратами сроком не менее 18 месяцев ($n = 150$, 55,5 %). Клиническая характеристика обследованной группы больных приведена в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика обследованной группы больных с различным течением ДТЗ

Table 1

General characterization of the examined group of patients with various course of diffuse toxic goiter

Параметр	Группа			Достоверность различий
	1-я ($n=35$)	2-я ($n=85$)	3-я ($n=150$)	
Возраст начала заболевания, лет	$43,1 \pm 2,5$	$38,5 \pm 1,2$	$43,2 \pm 1,2$	$p_{1,2}=0,01$, $p_{1,3}=0,9$, $p_{2,3}=0,006$
Т4св., пмоль/л	$41,3 \pm 7,9$	$36,4 \pm 1,9$	$38,2 \pm 1,6$	$p_{1,2,3}=0,5$
Т3св., пмоль/л	$12,4 \pm 1,8$	$17,3 \pm 1,2$	$18,8 \pm 0,8$	$p_{1,2}=0,03$, $p_{1,3}=0,001$, $p_{2,3}=0,3$
Соотношение Т3/Т4св.	$0,37 \pm 0,04$	$0,49 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,02$	$p_{1,2}=0,01$, $p_{1,3}=0,003$, $p_{2,3}=0,5$
Антитела к рецептору ТТГ, мМЕ/л (исходно)	$12,3 \pm 3,1$	$17,3 \pm 4,8$	$16,5 \pm 1,1$	$p_{1,2}=0,02$, $p_{1,3}=0,02$, $p_{2,3}=0,8$
Антитела к рецептору ТТГ, мМЕ/л (через 18 мес.)	$0,8 \pm 0,4$	$3,8 \pm 2,5$	$12,9 \pm 1,7$	$p_{1,2}=0,5$, $p_{1,3}=0,001$, $p_{2,3}=0,001$
Объем ЩЖ, см ³ (исходный)	$23,3 \pm 1,8$	$28,8 \pm 1,4$	$39,1 \pm 2,1$	$p_{1,2}=0,02$, $p_{1,3}=0,001$, $p_{2,3}=0,001$

Было установлено, что у больных с рецидивом тиреотоксикоза манифестация ДТЗ наблюдалась в более молодом возрасте. При сравнении лабораторных показателей были выявлены более высокие уровни Т3св., соотношение Т3/Т4св. и АТ к рецепторам ТТГ на момент начала заболевания у пациентов с неблагоприятным течением заболевания (2-я и 3-я группы), чем у пациентов со стойкой ремиссией ДТЗ (табл. 1). Наибольший объем ЩЖ был выявлен среди лиц, у которых отсутствовала ремиссия заболевания. В исследованной группе больных ИО была у 37,5 % больных ($n = 100$). Установлено, что ИО значимо чаще была выявлена у больных ДТЗ из 2-й и 3-й групп ($p = 0,001$).

Следующий этап заключался в оценке результатов молекулярно-генетического анализа. Распределение генотипов изучаемых генов находилось в равновесии с законом Харди — Вайнберга. Рас-

пределение генотипов по генетическим вариантам C-572G *IL6* в обследованных группах показано в табл. 2.

Далее был проведен анализ результатов лабораторно-инструментального обследования в группе больных ДТЗ, носителей различных генотипов полиморфизма C-572G в гене *IL6*.

При сопоставлении лабораторных показателей было установлено, что у носителей аллеля-572G (GG + CG) значимо выше были исходные уровни ИЛ-6, Т4св., ТЗсв. и соотношение ТЗ/Т4св. в сравнении с гомозиготами C-572C (табл. 3). При проведении корреляционного анализа достоверной связи уровня ИЛ-6 с другими исходными лабораторными показателями выявлено не было ($p > 0,05$). Объем ЩЖ на момент выявления заболевания также был больше среди носителей аллеля -572G. Достоверных различий уровней АТ к ТПО и АТ к рецепторам ТТГ среди носителей различных генотипов не установлено ($p = 0,9$ и $p = 0,4$ соответственно). Результаты сопоставления генотипов и аллельных вариантов полиморфизма гена и течения заболевания показали, что у больных ДТЗ, носителей аллеля-572G, риск рецидива тиреотоксикоза и отсутствия ремиссии был выше в 1,3 раза, чем у носителей генотипа CC ($p = 0,031$, OR = 1,3, 95 % ДИ 0,98 – 1,76).

Различий в распределении генотипов C-1112T полиморфизма в гене *IL13* среди обследованных групп выявлено не было. Встречаемость аллелей у больных ДТЗ и группы сравнения также не различалась (табл. 4).

Среди пациентов — носителей генотипа C-1112C манифестация заболевания наблюдалась в более молодом возрасте в сравнении с носителями аллеля -1112T (TT + CT) — $40,2 \pm 1,1$ и $43,3 \pm 1,2$ года соответственно ($p = 0,04$). Сравнительный анализ лабораторных показателей продемонстрировал, что у гомозигот C-1112C исходный уровень Т4св. был выше в сравнении с носителями аллеля -1112T ($41,3 \pm 2,5$ и $34,8 \pm 1,6$, $p = 0,03$). Помимо этого, у больных ДТЗ, носителей генотипа C-1112C, уровень ТЗсв. также был выше в сравнении с носителями аллеля -1112T, однако отмечалась только тенденция к статистической значимости ($p = 0,06$). Установлено, что у больных ДТЗ, носителей генотипа C-1112C, риск рецидива тиреотоксикоза был выше в 2,3 раза, чем у носителей аллеля -1112T ($p = 0,026$, OR = 2,3, 95 % ДИ 1,09 – 4,82).

Как известно, ИЛ-6 влияет на образование таких провоспалительных

Таблица 2

Распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта C-572G в гене *IL6* у больных диффузным токсическим зобом и группе сравнения (% , число носителей)

Table 2

Distribution of genotypes and alleles of C-572G of *IL6* gene polymorphism in patients with diffuse toxic goiter and in the comparison group (% number of carriers)

Генетический вариант	Больные ДТЗ (n=270)	Группа сравнения (n=200)	Достоверность различий
C-572C	5,2 (14)	3,0 (6)	$p > 0,05$
C-572G	36,7 (100)	30,5 (61)	$p > 0,05$
G-572G	57,8 (156)	66,5 (133)	$p > 0,05$
-572C	0,24	0,19	$p > 0,05$
-572G	0,76	0,81	$p > 0,05$

тельных цитокинов, как IFN- γ , TNF- α , на дифференцировку Т-хелперов 17 (Th17) и продукции ими соответствующих цитокинов (ИЛ-17А, ИЛ-17F), которым также отводится значимая роль в индукции иммунного ответа при ДТЗ [6, 7]. Большинство исследований, проведенных среди европейской и азиатской популяции пациентов, были посвящены изучению взаимосвязи ОНП гена *IL6* с предрасположенностью к заболеванию, а не с особенностями его клинического течения. В нашем исследовании показано, что у пациентов с ДТЗ, носителей аллеля -572G, не получавших лечение тиреостатиками, выявлен более высокий уровень ИЛ-6. Помимо этого, установлено, что у носителей аллеля -572G выше уровни Т4св., ТЗсв. и больше объем ЩЖ на момент начала заболевания, чем у носителей

Таблица 3

Показатели лабораторного и инструментального обследования больных ДТЗ с различными генотипами однонуклеотидного полиморфизма C-572G в гене *IL6*

Table 3

Indicators of laboratory and instrumental examination of patients with diffuse toxic goiter with various genotypes of single nucleotide polymorphism of C-572G of *IL6* gene

Параметр	C-572C (n= 14)	C-572G (n=100)	G-572G (n= 156)	Достоверность различий
Т4св., пмоль/л	$27,8 \pm 3,2$	$42,3 \pm 1,3$	$35,9 \pm 1,3$	$p_{1,2}=0,004$, $p_{1,3}=0,002$, $p_{2,3}=0,1$
ТЗсв., пмоль/л	$12,5 \pm 1,9$	$17,3 \pm 1,2$	$18,8 \pm 0,8$	$p_{1,2}=0,04$, $p_{1,3}=0,006$, $p_{2,3}=0,3$
Соотношение ТЗ/Т4св.	$0,3 \pm 0,04$	$0,5 \pm 0,02$	$0,5 \pm 0,02$	$p_{1,2}=0,03$, $p_{1,3}=0,02$, $p_{2,3}=0,6$
ИЛ-6, пг/мл (исходно)	$2,05 \pm 0,5$	$24,3 \pm 15,2$	$7,7 \pm 2,1$	$p_{1,2}=0,03$, $p_{1,3}=0,01$, $p_{2,3}=0,2$
Объем ЩЖ, см ³ (исходный)	$26,4 \pm 3,7$	$40,5 \pm 2,8$	$30,1 \pm 1,3$	$p_{1,2}=0,4$, $p_{1,3}=0,002$, $p_{2,3}=0,001$

Таблица 4

Распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта C-1112T в гене IL13 у больных диффузным токсическим зобом и группе сравнения (% , число носителей)

Table 4

Distribution of genotypes and alleles of C-1112T of IL13 gene polymorphism in patients with diffuse toxic goiter and in the comparison group (% number of carriers)

Генетический вариант	Больные ДТЗ (n=270)	Группа сравнения (n=200)	Достоверность различий
C-1112C	51,7 (140)	52,5 (105)	p>0,05
C-1112T	41,3 (112)	40 (80)	p>0,05
T-1112T	7 (18)	7,5 (15)	p>0,05
-1112C	0,73	0,72	p>0,05
-1112T	0,27	0,28	p>0,05

генотипа C-572C. Также показано, что у носителей аллеля -572G риск рецидива тиреотоксикоза и отсутствия ремиссии ДТЗ выше в 1,3 раза, чем у носителей генотипа C-572C, что противоречит данным, полученным в работе N. Inoue et al. [14]. Вероятно, это также обусловлено различием в процентном распределении генотипов ОНП C-572G в гене IL6 среди азиатской и российской популяции больных ДТЗ.

Известно, что ИЛ-13 проявляет иммуносупрессивную и противовоспалительную активность путем ингибирования провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12 и TNF-α) [20]. Данные, полученные в ходе нашего исследования, свидетельствуют о более раннем возрасте начала заболевания среди носителей генотипа C-1112C. Также выявлена взаимосвязь носительства генотипа C-1112C с более неблагоприятным течением заболевания. Так, у данной группы больных риск рецидива тиреотоксикоза был выше в 2,3 раза, чем у носителей аллеля -1112T, что сопоставимо с результатами исследования среди японской субпопуляции пациентов с ДТЗ. В то же время у носителей аллеля -1112T риск рецидива тиреотоксикоза в 2 раза ниже, чем у гомозигот C-1112C (p=0,02, OR=0,44, 95 % ДИ 0,21–0,92). Несмотря на то, что ИЛ-13 (как и ИЛ-6) является цитокином, продуцируемым Т-хелперами 2-го типа, вероятно, генетически обусловленная повышенная его секреция (генотипы C-1112T и T-1112T) может способствовать наступлению ремиссии заболевания за счет каскадных воздействий на другие провоспалительные цитокины. Однако не вызывает сомнения необходимость дальнейшего изучения роли ИЛ-6, ИЛ-13 и полиморфизма генов данных цитокинов на большей выборке пациентов с ДТЗ в российской популяции.

ВЫВОДЫ

Впервые у больных диффузным токсическим зобом, жителей Санкт-Петербурга, установлено,

что распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма C-572G в гене IL6 и C-1112T в гене IL13 не различается среди больных ДТЗ и группы сравнения. У больных ДТЗ носительство аллеля -572G полиморфизма в гене IL6 и генотипа C-1112C полиморфизма в гене IL13 ассоциируется с повышением риска рецидива тиреотоксикоза и отсутствием ремиссии ДТЗ на фоне консервативной терапии в 1,3 и 2,3 раза соответственно.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vitti P., Rago T., Chiovato L. et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment // *Thyroid*. — 1997. — № 7. — P. 369–375.
2. Benker G., Reinwein D., Kahaly G. et al. Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? Results from a long-term prospective study // *The Eur. Multi-centre Trial Group of the Treatment of Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs. Clinical Endocrinology (Oxf)*. — 1998. — № 49. — P. 451–457.
3. Hedley A. J., Young R. E., Jones S. J. et al. Antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism of Graves' disease: long-term follow-up of 434 patients. Scottish Automated Follow-up Register Group // *Clin. Endocrinology (Oxf)*. — 1989. — № 31. — P. 209–218.
4. Komiya I., Yamada T., Sato A. et al. Remission and recurrence of hyperthyroid Graves' disease during and after methimazole treatment when assessed by IgE and interleukin 13 // *Journ. of Clin. Endocrinology and Metabolism*. — 2001. — № 86. — P. 3540–3544.
5. Nanba T., Watanabe M., Inoue N., Iwatani Y. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease // *Thyroid*. — 2009. — № 19 (5). — P. 495–501.
6. Kocjan T., Wraber B., Repnik U., Hojker S. Changes in Th1/Th2 cytokine balance in Graves' disease // *Pflugers Arch*. — 2000. — № 440. — P. 94–95.
7. Li C., Yuan J., Zhu Y. et al. Imbalance of Th17/Treg in Different Subtypes of Autoimmune Thyroid Diseases // *Cellular Physiology and Biochemistry*. — 2016. — № 40. — P. 245–252.
8. Khan F. A., Al-Jameil N., Khan M. F. et al. Thyroid dysfunction: an autoimmune aspect // *Int. Journ. of Clin. and Experiment. Medicine*. — 2015. — № 8 (5). — P. 6677–6681.
9. Kristensen B. Regulatory B and T cell responses in patients with autoimmune thyroid disease and healthy controls // *Danish Med. Journ*. — 2016. — № 63 (2).
10. Salvi M., Pedrazzoni M., Girasole G. et al. Serum concentrations of proinflammatory cytokines in Graves' disease: effect of treatment, thyroid function, ophthalmopathy and cigarette smoking // *Eur. Journ. of Endocrinology*. — 2000. — № 143. — P. 197–202.
11. Zhu W., Liu N., Zhao Y. et al. Association analysis of polymorphisms in IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, and IL-13 with Graves' disease // *Journ. of Endocrinologic. Investigation*. — 2010. — № 33 (10). — P. 751–755.
12. Inoue N., Watanabe M., Nakaguchi A., Ueda D. et al. Functional polymorphisms affecting Th1 differentiation are associated with the severity of autoimmune thyroid diseases // *Endocrine Journ*. — 2017.

13. Niyazoglu M., Baykara O., Koc A. et al. Association of PARP-1, NF- κ B, NF- κ BIA and IL-6, IL-1 β and TNF- α with Graves Disease and Graves Ophthalmopathy // Gene. — 2014. — № 547 (2). — P. 226–232.

14. Inoue N., Watanabe M., Morita M. et al. Association of functional polymorphisms in promoter regions of IL5, IL6 and IL13 genes with development and prognosis of autoimmune thyroid diseases // Clinic. and Experiment. Immunology. — 2011. — № 163 (3). — P. 318–323.

15. Bednarczyk T., Placha G., Jazdzewski K. et al. Interleukin-13 gene polymorphisms in patients with Graves' disease // Clinic. Endocrinology (Oxf). — 2003. — № 59 (4). — P. 519–525.

16. Simmonds M.J., Heward J. M., Franklyn J. A., Gough S. C. IL-13 and chromosome 5q31-q33: problems of identifying association within regions of linkage to Graves' disease // Clinic. Endocrinology (Oxf). — 2005. — № 63. — P. 695–697.

17. Hiromatsu Y., Fukutani T., Ichimura M. et al. Interleukin-13 gene polymorphisms confer the susceptibility of Japanese populations to Graves' disease // Journ. of Clinic. Endocrinology and Metabolism. — 2005. — № 90 (1). — P. 296–301.

18. Blin N., Stafford D. W. A general method for isolation of high molecular weight DNA from eukaryotes // Nucleic. Acids Res. — 1976. — № 3 (9). — P. 2303–2308.

19. Mikos H., Mikos M., Obara-Moszyńska M., Niedziela M. The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease // Endokrynologia Polska. — 2014. — № 65 (2). — P. 150–155.

20. McKenzie A. N. Regulation of T helper type 2 cell immunity by interleukin-4 and interleukin-13 // Pharmacology & Therapeutics. — 2000. — № 88 (2). — P. 143–151.

REFERENCES

1. Vitti P., Rago T., Chiovato L., et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. Thyroid. 1997;(7):369–375.

2. Benker G., Reinwein D., Kahaly G., et al. Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? Results from a long-term prospective study. The European Multicentre Trial Group of the Treatment of Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs. Clinical Endocrinology (Oxf). 1998; 49:451–457.

3. Hedley A.J., Young R.E., Jones S.J., et al. Antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism of Graves' disease: long-term follow-up of 434 patients. Scottish Automated Follow-up Register Group. Clinical Endocrinology (Oxf). 1989;31: 209–218

4. Komiya I., Yamada T., Sato A., et al. Remission and recurrence of hyperthyroid Graves' disease during and after methimazole treatment when assessed by IgE and interleukin 13. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2001; 86:3540-3544

5. Nanba T., Watanabe M., Inoue N., Iwatani Y. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease. Thyroid 2009, 19(5):495–501.

6. Kocjan T., Wraber B., Repnik U., Hojker S. Changes in Th1/Th2 cytokine balance in Graves' disease. Pflugers Arch. 2000;440: 94-95

7. Li C., Yuan J., Zhu Y., Yang X., et al. Imbalance of Th17/Treg in Different Subtypes of Autoimmune Thyroid Diseases. Cellular Physiology and Biochemistry. 2016;(40):245-252

8. Khan F.A., Al-Jameil N., Khan M.F., Al-Rashid M., Tabassum H. Thyroid dysfunction: an autoimmune aspect. International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2015;8(5):6677-6681

9. Kristensen B. Regulatory B and T cell responses in patients with autoimmune thyroid disease and healthy controls. Danish Medical Journal. 2016 Feb;63(2)

10. Salvi M., Pedrazzoni M., Girasole G. et al. Serum concentrations of proinflammatory cytokines in Graves' disease: effect of treatment, thyroid function, ophthalmopathy and cigarette smoking. European Journal of Endocrinology. 2000;(143): 197-202

11. Zhu W., Liu N., Zhao Y., Jia H., Cui B., Ning G. Association analysis of polymorphisms in IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, and IL-13 with Graves' disease. Journal of Endocrinological Investigation. 2010;33(10):751-755.

12. Inoue N., Watanabe M., Nakaguchi A., Ueda D. et al. Functional polymorphisms affecting Th1 differentiation are associated with the severity of autoimmune thyroid diseases. Endocrine Journal. 2017.

13. Niyazoglu M., Baykara O., Koc A. et al. Association of PARP-1, NF- κ B, NF- κ BIA and IL-6, IL-1 β and TNF- α with Graves Disease and Graves Ophthalmopathy. Gene. 2014; 547(2): 226-232

14. Inoue N., Watanabe M., Morita M., et al. Association of functional polymorphisms in promoter regions of IL5, IL6 and IL13 genes with development and prognosis of autoimmune thyroid diseases. Clinical and Experimental Immunology. 2011;163(3):318-323.

15. Bednarczyk T., Placha G., Jazdzewski K. et al. Interleukin-13 gene polymorphisms in patients with Graves' disease. Clinical Endocrinology (Oxf). 2003;59(4):519-525.

16. Simmonds M.J., Heward J.M., Franklyn J.A., Gough S.C. IL-13 and chromosome 5q31-q33: problems of identifying association within regions of linkage to Graves' disease. Clinical Endocrinology (Oxf). 2005; 63:695–697

17. Hiromatsu Y., Fukutani T., Ichimura M. et al. Interleukin-13 gene polymorphisms confer the susceptibility of Japanese populations to Graves' disease. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2005;90(1):296-301.

18. Blin N., Stafford D.W. A general method for isolation of high molecular weight DNA from eukaryotes. Nucleic Acids Res. 1976;3(9):2303-2308

19. Mikos H., Mikos M., Obara-Moszyńska M., Niedziela M. The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. Endokrynologia Polska. 2014;65(2):150-155

20. McKenzie AN. Regulation of T helper type 2 cell immunity by interleukin-4 and interleukin-13. Pharmacology & Therapeutics. 2000;88(2):143-151

Дата поступления статьи 18.05.2017

Дата публикации статьи 25.06.2017

Оригинальные работы / Original papers

© В. В. Потемкин, Е. Л. Акопов, Е. В. Агеева, 2017 г.
УДК 617.72-002-073.178

В. В. Потёмкин*, Е. Л. Акопов, Е. В. Агеева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ РОГОВОЙ ОБОЛОЧКИ ПРИ ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНОМ СИНДРОМЕ НА СТЕПЕНЬ СОГЛАСИЯ МЕЖДУ ТОНОМЕТРОМ МАКЛАКОВА И ДИНАМИЧЕСКИМ КОНТУРНЫМ ТОНОМЕТРОМ PASCAL

Резюме

Введение. При псевдоэксфолиативном синдроме (ПЭС) имеют место морфологические изменения роговой оболочки, которые могут влиять на ее биомеханические свойства. Последние, в свою очередь, влияют на результаты измерения внутриглазного давления (ВГД). **Цель работы:** оценка влияния ПЭС на ошибку измерения ВГД тонометром Маклакова, связанную со свойствами роговицы.

Материал и методы. Основная группа — 126 пациентов с ПЭС, группа контроля — 104 пациента без ПЭС. Основной оценочный показатель — разница между уровнями ВГД, измеренного с помощью тонометра Маклакова и тонометром Pascal, а также степень их согласия. Тонометр Pascal — референтный тонометр.

Результаты и выводы. Разница между уровнями ВГД в группах была недостоверна. ПЭС не вызывает значимой тонометрической ошибки, связанной со свойствами роговой оболочки, при использовании тонометра Маклакова.

Ключевые слова: внутриглазное давление, псевдоэксфолиативный синдром, биомеханические свойства роговицы

Потемкин В. В., Акопов Е. Л., Агеева Е. В. Влияние изменений роговой оболочки при псевдоэксфолиативном синдроме на степень согласия между тонометром Маклакова и динамическим контурным тонометром Pascal. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017;24(2):46–51. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-46-51.

* **Автор для связи:** Виталий Витальевич Потемкин. ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: potem@inbox.ru

© V. V. Potemkin, E. L. Akopov, E. V. Ageeva, 2017
UDC 617.72-002-073.178

V. V. Potemkin*, E. L. Akopov, E. V. Ageeva

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

IMPACT OF CORNEAL CHANGES IN PSEUDOEXFOLIATIVE SYNDROME ON THE COORDINATION DEGREE BETWEEN THE MAKLAKOV TONOMETER AND THE PASCAL DYNAMIC CONTOUR TONOMETER

Abstract

Introduction. Pseudoexfoliative syndrome (PEX) changes the morphological structure of cornea that can affect its biomechanical properties. These properties affect the results of the intraocular pressure (IOP) measurement.

Purpose of the study is to estimate the effect of PEX on the error in intraocular pressure measurement (IOP) with Maklakov tonometer in relation to properties of the cornea.

Materials and methods. The main group — 126 patients with PEX, reference group — 104 patients without PEX. The main estimated indicator is the difference between the levels of IOP measured by the Maklakov tonometer and Pascal tonometer and coordination between two methods. Pascal tonometer was used as a reference one.

Results and conclusions. The difference between the levels of IOP in the groups was unreliable. When measurements are made with Maklakov tonometer, PEX does not cause the significant tonometry error associated with properties of the cornea.

Key words: intraocular pressure, pseudoexfoliative syndrome, biomechanical properties of the cornea

Potemkin V. V., Akopov E. L., Ageeva E. V. Impact of corneal changes in pseudoexfoliative syndrome on the coordination degree between the Maklakov tonometer and the Pascal dynamic contour tonometer. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(2):46–51. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-46-51.

* **Corresponding author:** Vitaly V. Potemkin. FSBEI HE I. P. Pavlov SpbSMU MOH Russia, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: potem@inbox.ru

ВВЕДЕНИЕ

Псевдоэксфолиативный синдром (ПЭС) — широко распространенное системное заболевание, основу которого составляют продукция и накопление патологического внеклеточного материала, подобного амилоиду [1–4]. Для диагностики ПЭС достаточно рутинного биомикроскопического исследования. Основными проявлениями ПЭС являются скопления беловато-серого хлопьевидного материала по зрачковому краю радужной оболочки и на передней капсуле хрусталика [3–6]. ПЭС является системным заболеванием. Патологический материал был обнаружен в сердце, легких, почках, печени, желчном пузыре и мозговых артериях [7–9].

Все структуры переднего отрезка глазного яблока подвержены влиянию ПЭС. Подробнее остальных изучены изменения роговой оболочки. X. Zheng et al. при помощи *in vivo* конфокальной микроскопии показали достоверно значимое снижение плотности базальных клеток эпителия, кератоцитов стромы и клеток эндотелия при ПЭС [10]. Как количественные, так и морфологические изменения эпителия, стромы и эндотелия, имеющие место при ПЭС, предположительно, сопровождаются изменениями экстрацеллюлярного матрикса. Совокупность этих изменений может влиять на биомеханические свойства роговой оболочки [11].

Под биомеханическими свойствами роговицы обычно подразумевают вязкость и эластичность роговой оболочки. Эластичность вещества — такое свойство, когда деформация материала прямо пропорциональна приложенной силе воздействия, независимо от продолжительности воздействия и скорости приложения силы. Вязкость вещества — такое свойство, когда зависимость между деформацией и силой воздействия определяется временем воздействия и скоростью приложения силы [12–14]. Роговица, обладая вязко-эластичными свойствами, напрягается при быстром воздействии груза, медленно изменяет свои характеристики при постоянном воздействии и проявляет так называемый корнеальный гистерезис (КГ) при уменьшении нагрузки (AIGS Consensus on Intraocular Pressure, 2007). КГ отражает в большей степени вязкостные свойства роговицы [13,14].

Изучению биомеханических свойств роговицы при ПЭС посвящено немало работ. Так, по результатам большинства из них, при ПЭС отмечают достоверно значимое снижение корнеального гистерезиса, измеряемое при помощи прибора Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert, США) [8, 15–17]. Также при ПЭС имеет место снижение толщины центральной зоны роговицы (ТЦЗР) [15–19].

Влияние биомеханических свойств роговой оболочки на результаты аппланационной тонометрии подтверждено в ряде исследований и не вызывает сомнений. Принципиально отличается динамический контурный тонометр Pascal отсутствием аппланации и значимой деформации роговицы, поэтому как биомеханические свойства, так и толщина последней практически не влияют на показания прибора [12, 13, 20]. На сегодняшний день наиболее распространенным методом измерения ВГД в России и странах бывшего СССР является тонометрия по Маклакову, в Европе и США — тонометрия по Гольдману. Показано, что ТЦЗР оказывает значимое влияние на уровень ВГД, измеренного по методу Маклакова у здоровых добровольцев, однако в сравнении с показаниями тонометра Гольдмана, пневмотонометра и тонометра Шиотца это влияние существенно меньше [13].

ПЭС способствует изменению биомеханических свойств роговицы и ее толщины, вследствие чего возникает вопрос — необходимо ли это учитывать при измерении ВГД аппланационным тонометром Маклакова?

Цель работы — оценка влияния наличия ПЭС на ошибку измерения ВГД тонометром Маклакова, связанную со свойствами роговицы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках исследования были обследованы 230 пациентов (460 глаз), поступивших для хирургического лечения катаракты на V микро-хирургическое отделение ГМПБ № 2 в период с декабря 2015 по июнь 2016 г. Основную группу составили 126 пациентов с ПЭС, группу контроля — 104 пациента без ПЭС. Основным критерием отбора в основную группу было обнаружение псевдоэксфолиативного материала на передней капсуле хрусталика, по зрачковому краю или в углу передней камеры. Критериями исключения были наличие глаукомы, а также применение гипотензивных капель.

Группы были равноценны по полу и возрасту (табл. 1). Всем пациентам, помимо стандартного офтальмологического обследования, выполнялась оценка ВГД с помощью тонометра Маклакова и с помощью динамического контурного тонометра (ДКТ) Pascal (SMT Swiss Microtechnology AG), датчик которого имеет вогнутую поверхность в виде контура, повторяющего форму роговицы (рис. 1).

Таблица 1

Характеристика групп

Table 1

Characteristics of groups

Показатель	Основная группа (n=126)	Группа контроля (n=104)	Достоверность разницы, p
Возраст, лет	73,9±7,1	71,8±7,6	p=0,141
Пол:			
женский	86 (68,25 %)	72 (69,2 %)	p=0,066
мужской	40 (31,75 %)	32 (30,8 %)	



Рис. 1. Внешний вид динамического контурного тонометра Pascal

Fig. 1. Appearance of Pascal dynamic contour tonometer

Принципиально важным отличием тонометра Pascal является отсутствие аппланации, что позволяет исключить влияние свойств роговицы на результаты исследований. Ошибки измерения учитывались автоматически и регистрировались в виде показателя качества исследования Q, который может варьировать от 1 (отличное качество) до 5 (неприемлемое качество) [10]. Анализировались данные при Q от 1 (отличное качество) до 3 (удовлетворительное качество).

Для оценки согласия между методами применяли анализ по Bland – Altman, суть которого в распределении разницы между результатами методов вокруг среднего значения между ними. Анализ по Bland – Altman позволяет ответить на вопрос, можно ли сравнивать результаты, полученные разными методами. Для этого используется удвоенное стандартное отклонение средней разницы между результатами методов (J. M. Bland, D. G. Altman, 1987). Данный вид анализа рекомендован Международным глаукомным обществом для сравнения тонометров (AIGS Consensus on Intraocular Pressure, 2007).

Статистическая обработка данных была выполнена при помощи программы «SPSS Statistics v20.0». Соотношение количественных переменных в двух независимых группах оценивалось при помощи t-теста. Проверка нормальности осуществлялась при помощи критерия Колмогорова – Смирнова.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ВГД, измеренное с помощью тонометра Маклакова, достоверно не отличалось в обеих группах ($p=0,08$). Достоверной разницы в уровне ВГД, измеренного с помощью ДКТ, также обнаружено не было ($p=0,06$). Разница между уровнями ВГД, измеренного ДКТ Pascal и тонометром Маклакова, между группами присутствовала, однако была недостоверной (табл. 2).

На рис. 2; 3 продемонстрированы результаты анализа согласия по Bland – Altman для тонометра Маклакова и ДКТ в обеих группах. ДКТ рассматривался как референтный тонометр, так как на результаты его измерений не влияют толщина и биомеханические свойства роговой оболочки.

В группе с ПЭС ВГД по ДКТ в среднем на 3,5 мм рт. ст. ниже, чем ВГД по Маклакову. В рамках 95 %-го доверительного интервала при измерении ВГД пациенту с ПЭС тонометром Маклакова в одних и тех же условиях одному и тому же пациенту можно получить результат на 8,6 мм рт. ст. выше или на 1,6 мм рт. ст. ниже, чем ВГД по ДКТ.

В группе без ПЭС ВГД по ДКТ в среднем на 4,1 мм рт. ст. ниже, чем ВГД по Маклакову. При этом в рамках 95 %-го доверительного интервала при измерении ВГД пациенту без ПЭС с помощью тонометра Маклакова можно получить результат на 9,6 мм рт. ст. выше или на 1,3 мм рт. ст. ниже, чем ВГД по ДКТ.

ПЭС способствует изменению морфологических свойств роговицы, что проявляется не только снижением плотности клеток во всех слоях роговицы, но и уплотнением боуменовой и десцеметовой оболочек. Влияние биомеханических свойств роговицы на результаты аппланационной тонометрии может стать причиной тонометрической ошибки. Основной вопрос, на который мы искали ответ, был следующим: необходимо ли учитывать наличие ПЭС при измерении ВГД тонометром Маклакова? Тот факт, что биомеханические свойства и толщина роговицы не оказывают влияния на тонометрию при помощи ДКТ, позволил нам использовать этот метод в качестве референтного.

Анализ по Bland – Altman позволяет оценить возможность использования одного метода измерения

вместо другого, а также сравнения результатов, полученных этими методами. Данный анализ показал, что в рамках 95 %-го доверительного интервала при ПЭС при измерении ВГД с помощью Маклакова в одних и тех же условиях одному и тому же пациенту можно получить результат на 8,6 мм рт. ст. выше или на 1,6 мм рт. ст. ниже, чем ВГД по ДКТ, а при отсутствии ПЭС – на

Полученные данные в различных группах

Таблица 2

Table 2

Characteristics of the data obtained in different groups

Показатель	Основная группа (n=126)	Группа контроля (n=104)	Достоверность разницы, p
ВГД по Маклакову, мм рт. ст.	17,9±2,16	16,7±1,94	p=0,08
ВГД по Pascal, мм рт. ст.	14,4±1,9	12,6±2,03	p=0,06
Разница между ВГД, измеренным двумя тонометрами, мм рт. ст.	3,5±1,8	4,1±1,8	p=0,33

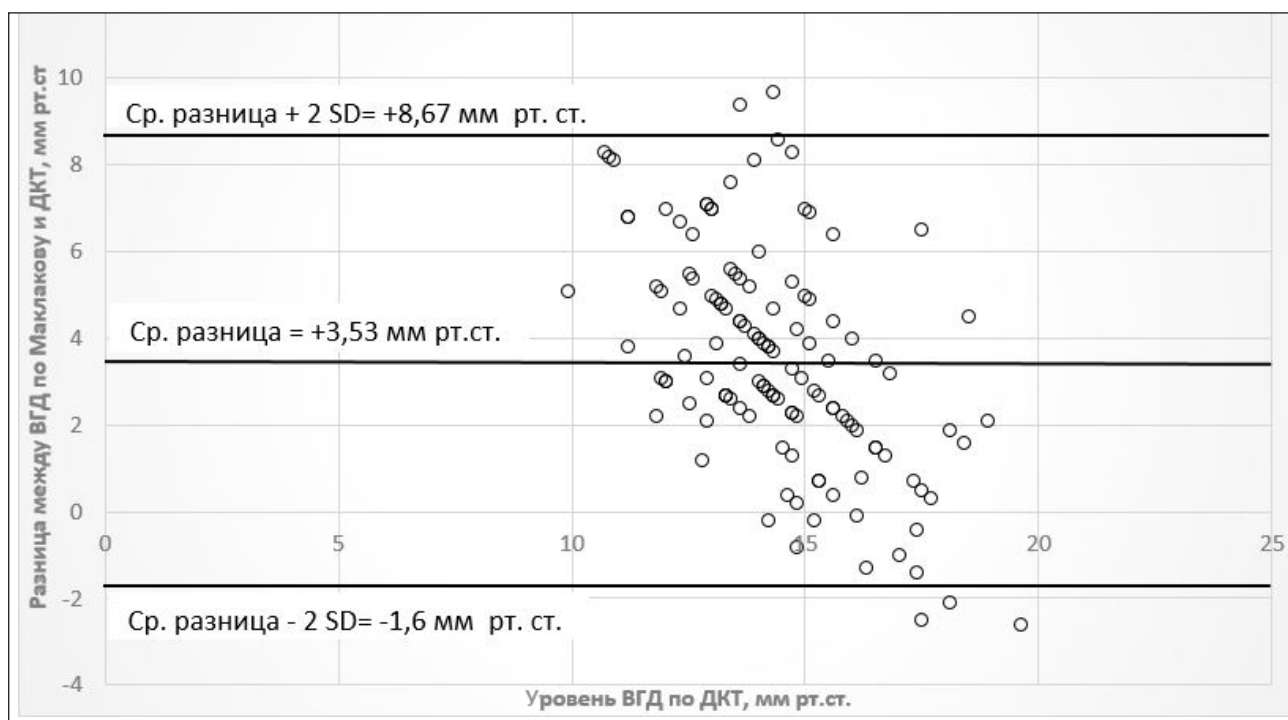


Рис. 2. Результаты анализа согласия между тонометром Маклакова и ДКТ в основной группе
Fig. 2. Results of the analysis of coordination between the Maklakov tonometer and DCT in the main group.
DCT — referencetonometer

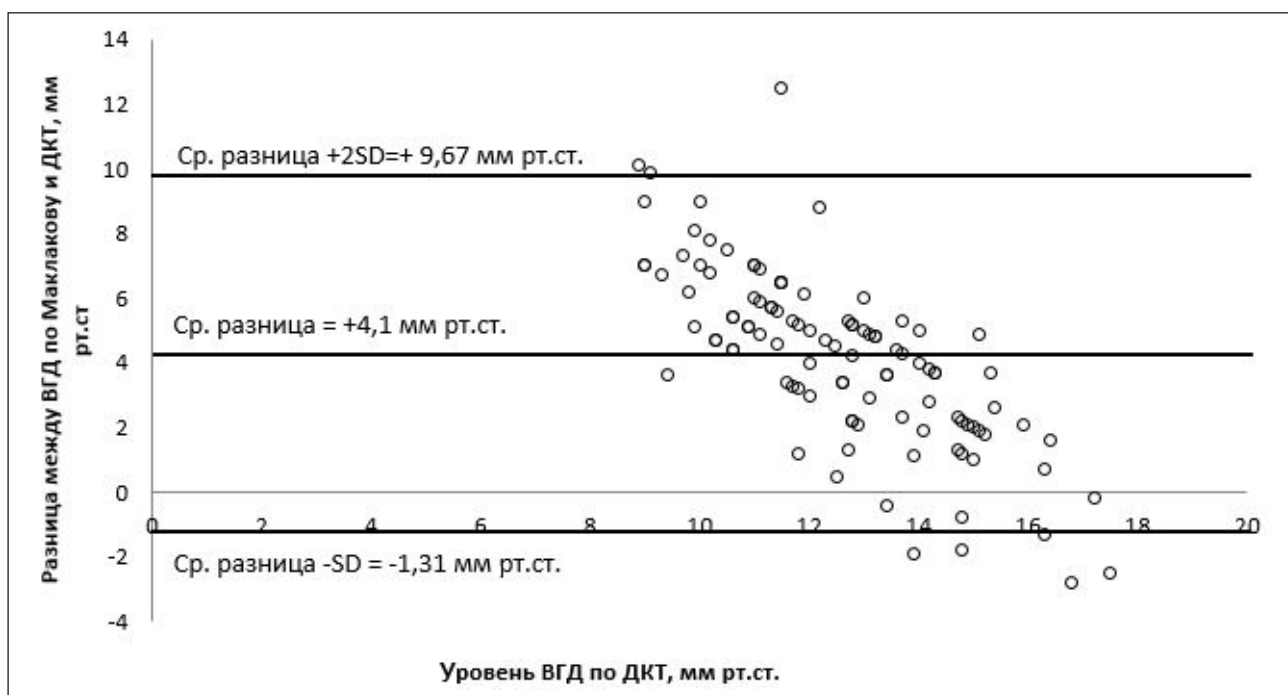


Рис. 3. Результаты анализа согласия тонометром Маклакова и ДКТ в группе контроля
Fig. 3. Results of the analysis of coordination between the Maklakov tonometer and DCT in the reference group.
DCT — reference tonomete

9,6 мм рт. ст. выше или на 3,6 мм рт. ст. ниже. Полученные данные продемонстрировали отсутствие зависимости уровня ВГД, измеренного различными по принципу работы тонометрами, от наличия ПЭС.

ВЫВОДЫ

1. Достоверно различия средней разницы ВГД, измеренного тонометром Маклакова и ДКТ, при ПЭС и без него не выявлено.

2. Достоверного различия согласия между тонометром Маклакова и ДКТ в группах с ПЭС и без него не наблюдается.

3. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии значимого влияния ПЭС на величину тонометрической ошибки при использовании метода Маклакова, связанной с биомеханическими свойствами и толщиной роговицы.

4. При использовании тонометра Маклакова в клинической практике можно не учитывать влияния измененных при ПЭС вязко-эластических свойств и толщины роговицы на результаты измерения ВГД.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bialasiewicz A. A., Wali U., Shenoy R., Al-Saeidi R. Patients with secondary open-angle glaucoma in pseudoexfoliation (PEX) syndrome among a population with high prevalence of PEX. Clinical findings and morphological and surgical characteristics // *Ophthalmologie*. — 2006. — Vol. 102. — P. 1064–1068.
2. Naumann G. O., Schlötzer-Schrehardt U., Kuchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist. Intraocular and systemic manifestations // *Ophthalmology*. — 1998. — P. 951–968.
3. Schlötzer-Schrehardt U., Naumann G. O. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome // *Am. J. Ophthalmol.* — 2006. — P. 921–937.
4. Schlötzer-Schrehardt U., Koca M., Naumann G. O., Volkholz H. Pseudoexfoliation syndrome: ocular manifestation of a systemic disorder // *Arch. Ophthalmol.* — 1992. — № 110. — P. 1752–1756.
5. Andrikopoulos G. K., Mela E. K., Georgakopoulos C. D. et al. Pseudoexfoliation syndrome prevalence in Greek patients with cataract and its association to glaucoma and coronary artery disease // *Eye (Lond.)*. — 2009. — № 23. — P. 442–447.
6. Linner E., Popovic V., Gottfries C.-G. et al. The exfoliation syndrome in cognitive impairment of cerebrovascular or Alzheimer's type // *Acta. Ophthalmol. Scand.* — 2001. — № 79. — P. 283–285.
7. Akarsu C., Unal B. Cerebral haemodynamics in patients with pseudoexfoliation glaucoma // *Eye (Lond.)*. — 2005. — № 19 (12). — P. 1297–1300.
8. Streeten B. W., Li Z.-Y., Wallace R. N. et al. Pseudoexfoliative fibrillography in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome // *Arch. Ophthalmol.* — 1992. — № 110. — P. 1757–1762.
9. Schumacher S., Schlötzer-Schrehardt U., Martus P. et al. Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of the abdominal aorta // *Lancet*. — 2001. — № 357. — P. 359–360.
10. Zheng X., Inoue Y., Shiraishi A. et al. In vivo confocal microscopic and histological findings of unknown bullous keratopathy probably associated with pseudoexfoliation syndrome // *BMC Ophthalmol.* — 2012. — № 12. — P. 17.
11. Hjortdal J. O., Jensen P. K. Extensibility of the normohydrated human cornea // *Acta Ophthalmol. Scand.* — 1995. — № 73. — P. 12–17.

12. Астахов Ю. С., Потемкин В. В. Толщина и биомеханические свойства роговицы: как их измерить и какие факторы на них влияют // *Офтальмолог. ведом.* — 2008. — Т. 1. — № 4.

13. Потемкин В. В. Толщина роговицы как фактор риска первичной открытоугольной глаукомы: дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2009.

14. Kotecha A., White E. T., Shewry J. M. The Relative Effects of Corneal Thickness and Age on Goldmann Applanation Tonometry and Dynamic Contour Tonometry // *Br. Journ. of Ophthalmology*. — 2005. — Vol. 89. — P. 1572–1575.

15. Ahoor M., Sorkhabi R., Najafzadeh F. et al. Corneal Biomechanical Properties in Pseudoexfoliation Syndrome. — 2016. — № 22 (1). — P. 14–20.

16. Oltulu, Refik, Satirtav et al. Characteristics of the cornea in patients with pseudoexfoliation syndrome // *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. — 2015. — № 78 (6). — P. 348–351.

17. Yazgan S., Celik U., Alagöz N., Taş M. Corneal Biomechanical Comparison of Pseudoexfoliation Syndrome, Pseudoexfoliative Glaucoma and Healthy Subjects // *Current Eye Research*. — 2015. — Vol. 40. — Is. 5.

18. Martone G., Casprini F., Traaversi C. et al. Pseudoexfoliation syndrome: in vivo confocal microscopy analysis // *Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2007. — № 35. — P. 582–585.

19. Tomaszewski B. T., Zalewska R., Mariak Z. Evaluation of the Endothelial Cell Density and the Central Corneal Thickness in Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma // *Journ. of Ophthalmology*. — 2014. doi:10.1155/2014/123683.

20. Астахов Ю. С., Акопов Е. Л., Потемкин В. В. Аппланационная и динамическая контурная тонометрия: сравнительный анализ // *Офтальмолог. ведом.* — 2008. — Т. 1. — № 1. — С. 4–11

REFERENCES

1. Bialasiewicz A.A., Wali U., Shenoy R., Al-Saeidi R. Patients with secondary open-angle glaucoma in pseudoexfoliation (PEX) syndrome among a population with high prevalence of PEX. Clinical findings and morphological and surgical characteristics. // *Ophthalmologie* 2006: Vol. 102: 1064-1068.
2. Naumann G.O., Schlötzer-Schrehardt U., Kuchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist. Intraocular and systemic manifestations // *Ophthalmology* 1998: 951-968.
3. Schlötzer-Schrehardt U., Naumann G.O. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. // *Am. J. Ophthalmol.* 2006: 921-937.
4. Schlötzer-Schrehardt U., Koca M., Naumann G.O., Volkholz H. Pseudoexfoliation syndrome: ocular manifestation of a systemic disorder. // *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1752–1756.
5. Andrikopoulos G.K., Mela E.K., Georgakopoulos C.D., Papadopoulos G.E., Damelou A.N., Alexopoulos D.K., Garganis S.P. Pseudoexfoliation syndrome prevalence in Greek patients with cataract and its association to glaucoma and coronary artery disease. // *Eye (Lond)* 2009;23:442–447.
6. Linner E., Popovic V., Gottfries C.-G. et al. The exfoliation syndrome in cognitive impairment of cerebrovascular or Alzheimer's type. // *Acta. Ophthalmol. Scand.* 2001;79: 283–285.
7. Akarsu C, Unal B. Cerebral haemodynamics in patients with pseudoexfoliation glaucoma // *Eye (Lond)*. 2005 Dec; 19(12):1297-300.
8. Streeten B.W, Li Z-Y, Wallace R.N., Eagle R.C., Keshgegian A.A. Pseudoexfoliative fibrillography in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. // *Arch Ophthalmol* 1992; 110:1757–1762.
9. Schumacher S., Schlötzer-Schrehardt U., Martus P., Lang W., Naumann G.O. Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of the abdominal aorta. // *Lancet* 2001;357:359–360.
10. Zheng X, Inoue Y, Shiraishi A, Hara Y, Goto T, Ohashi Y. In vivo confocal microscopic and histological findings of unknown

bullous keratopathy probably associated with pseudoexfoliation syndrome. BMC Ophthalmol. 2012;12:17

11. Hjortdal JO, Jensen PK. Extensibility of the normohydrated human cornea. Acta Ophthalmol Scand 1995;73: 12–17

12. Astakhov Yu. S., Potemkin V.V. The thickness and biomechanical properties of the cornea: how to measure them and what factors affect them / Oftal'mologicheskiedomosti: № 4, 2008

13. Potemkin V.V. The thickness of the cornea as a risk factor for primary open-angle glaucoma, Diss., Cand. St. Petersburg, 2009

14. Kotecha A.; White E.T.; Shewry J.M.; Garway – Heath D.F. The Relative Effects of Corneal Thickness and Age on Goldmann Applanation Tonometry and Dynamic Contour Tonometry// British Journal of Ophthalmology. -2005. – Vol.89.- P.1572-1575

15. Ahoor M, Sorkhabi R, Najafzadeh F, Salimi M, Shahbazi A. Corneal Biomechanical Properties in Pseudoexfoliation Syndrome. 3. 2016; 22 (1) :14-20

16. Oltulu, Refik, Satirtav, Gunhal, Kayitmazbatir, EmineTinkir, Bitirgen, Gulfidan, Ozkagnici, Ahmet, & Karaibrahimoglu, Adnan. (2015). Characteristics of the cornea in patients with pseudoexfoliation syndrome. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, 78(6), 348-351.

17. Yazgan S., Celik U., Alagöz N., and Taş M. Corneal Biomechanical Comparison of Pseudoexfoliation Syndrome, Pseudoexfoliative Glaucoma and Healthy Subjects/ Current Eye Research Vol. 40 ,Iss. 5, 2015

18. Martone G., Casprini F., Traaversi C., Lepri F., Picherri P., Caporossi A. Pseudoexfoliation syndrome: in vivo confocal microscopy analysis. ClinExpOphthalmol. 2007;35:582–585

19. Tomaszewski BT, Zalewska R, Mariak Z. Evaluation of the Endothelial Cell Density and the Central Corneal Thickness in Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma. Journal of Ophthalmology 2014;2014:123683. doi:10.1155/2014/123683.

20. Astakhov Yu. S., Akopov E.L. Potemkin V.V. Applanation and dynamic contour tonometry: a comparative analysis/ Oftal'mologicheskiedomosti1 : № 1, 2008

Дата поступления статьи 22.03.2017

Дата публикации статьи 25.06.2017

Оригинальные работы / Original papers

© А. К. Иорданишвили, А. А. Сериков, А. Р. Фаизов, 2017 г.
УДК 616.742.7:612.821

А. К. Иорданишвили^{1, 2}, А. А. Сериков^{2*}, А. Р. Фаизов²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ЛИЧНОСТНОЕ РЕАГИРОВАНИЕ НА БОЛЕЗНЬ ПРИ ПАРАФУНКЦИИ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ

Резюме

Введение. Особенности личности больного человека играют важную роль в обеспечении эффективного лечения и в профилактике рецидивов различных патологий. Поэтому позиция пациента по отношению к своему здоровью и проводимому лечению, а также к врачам и вспомогательному медицинскому персоналу является важным фактором успешности их реабилитации. Известно, что парафункции жевательных мышц, под которыми понимается повышенная нецелесообразная их активность, встречаются часто. Они плохо поддаются лечению и очень мучительны для больных. Помочь вылечить стоматологического больного может использование психофармакологических и психотерапевтических методов, направленных на изменение отношения пациентов к болезни. Это может изменить реакцию пациента на болезнь и создать реалистические установки на лечение. В то же время изучение отношения стоматологических больных к болезни практически не освещено в доступной отечественной и зарубежной литературе.

Цель — изучение отношения к болезни взрослых людей, страдающих различными формами парафункций жевательных мышц.

Материал и методы. Проведено изучение отношения 29 взрослых людей, страдающих различными формами парафункций жевательных мышц, к болезни. Для определения типа отношения пациента к болезни была использована тестовая клиническая методика ТООЛ (тип отношения к болезни), в которой реализовалась клинико-психологическая типология отношения пациента к болезни, предусматривающая возможность определения одного из 12 типов реагирования.

Результаты исследования. Установлено, что до начала терапии, независимо от возраста лиц, страдающих парафункцией жевательных мышц, чаще наблюдались типы отношения к болезни, при которых отмечено дезадаптивное поведение с преимущественно интрапсихической направленностью реагирования на болезнь, что проявлялось характерными реакциями по типу раздражительной слабости, тревожного, подавленного, угнетенного состояния. Проведенное комплексное лечение с использованием стоматологических лечебно-профилактических мероприятий, упражнений лечебной физкультуры, а также спазмолитика скелетной мускулатуры позволило добиться эффективности лечения, равной 95,8 %. Также удалось изменить у пациентов неадекватные реакции на болезнь, устранить выраженные явления психической дезадаптации, а также создать у больных реалистические установки на лечение, способствовать восстановлению широких социальных связей и активному участию в лечении.

Выводы. Полученные сведения о типе отношения пациентов с такой хронической, тяжелой и мучительной для больных патологией, как парафункции жевательных мышц, имеют прикладное значение, так как достижение положительного лечебного результата и успешная реабилитация возможны только при изменении отношения пациента к болезни, особенно при втором и третьем типе в рамках теста ТООЛ, для чего необходимо привлечение к реабилитации таких пациентов клинического фармаколога или психотерапевта.

Ключевые слова: жевательные мышцы, парафункция жевательных мышц, бруксизм, сжатие зубов, скрежетание зубов, отношение к болезни, личностное реагирование на болезнь

Иорданишвили А. К., Сериков А. А., Фаизов А. Р. Личностное реагирование на болезнь при парафункции жевательных мышц. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017;24(2):52–58. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-52-58.

* Автор для связи: Антон Анатольевич Сериков, ФГБВОУ «ВО ВМедА им. С. М. Кирова» Минздрава России, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Россия, 194044. E-mail: mdgrey@bk.ru

© А. К. Iordanishvili, A. A. Serikov, A. R. Faizov, 2017
UDC 616.742.7:612.821

А. К. Iordanishvili^{1, 2}, А. А. Serikov^{2*}, А. Р. Faizov²

¹ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

² Military medical academy of S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia

PERSONAL RESPONSE TO DISEASE IN PARAFUNCTIONS OF MASTICATORY MUSCLES

Abstract

Introduction. Particularities of personality of a sick person play an important role in providing effective treatment and prevention of relapse in various pathologies. Therefore, the position of the patient in relation to his/her health and ongoing treatment, as well as

to doctors and auxiliary medical personnel are important factors in the success of rehabilitation. Parafunctions of masticatory muscles, which are understood as an impractical inappropriate activity, are known to be often found. They are poorly amenable to treatment and very painful for patients. The use of psychopharmaceutical and psychotherapeutic methods aimed at changing the patient's attitude to the disease can help to cure such dental patient. This can change the patient's response to the disease and create realistic settings for treatment. At the same time, the study of the attitude of dental patients to the disease is practically not covered in the accessible domestic and foreign literature.

The **purpose** of study is research the attitude to the disease of adults suffering from various forms of parafunctions of the masticatory muscles.

Material and methods. The work was carried out to study the attitude of 29 adults suffering from various forms of parafunctions of the masticatory muscles to the disease. To determine the type of attitude to the patient's disease, we used the TOBOL clinical test method (type of attitude to the disease), which implements the clinical and psychological typology of patient attitude and provides for the possibility of defining one of the twelve types of responses.

Results. It was found that before treatment, regardless of age in individuals suffering from parafunction of the masticatory muscles, there were more common types of attitude to the disease, in which the observed maladaptive behavior with predominantly intrapsychic oriented response to the disease manifested the characteristic reactions of the type of irritable weakness, anxiety, depressed and oppressed condition. The performed complex treatment with the use of complex dental treatment and preventive measures, physical therapy exercises and antispasmodic of skeletal muscles allowed to achieve treatment efficiency of 95.8 %. Thus, it changed patients' inadequate response to the disease, eliminated significant signs of mental maladjustment, as well as created realistic attitude to treatment in patients, helped to restore broad social relations and active participation in treatment.

Conclusions. The obtained data about the type of attitude of patients with such chronic, severe and painful pathology as parafunctions of masticatory muscles are of practical value, as the achievement of a positive therapeutic result and successful rehabilitation are possible only if the patient's attitude toward the disease changes, especially in the second and third types in the framework of the test «Type of attitude towards the disease» (TOBOL), therefore the involvement of a clinical pharmacologist or psychiatrist is necessary for rehabilitation of such patients.

Keywords: masticatory muscles, parafunction of chewing muscles, bruxism, teeth compression, teeth grinding, attitude to disease, personal response to the disease

Jordanishvili A. K., Serikov A. A., Faizov A. R. Personal response to disease in parafunctions of masticatory muscles. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(2):52–58. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-52-58.

* **Corresponding author:** Anton A. Serikov. Military medical academy of S. M. Kirov, 6 Lebedeva street, St. Petersburg, Russia, 194044. E-mail: mdgrey@bk.ru

ВВЕДЕНИЕ

Особенности личности больного человека играют важную роль в обеспечении эффективного лечения и в профилактике рецидивов не только при различной психосоматической патологии, но и при стоматологической патологии [1]. Поэтому позиция пациента по отношению к своему здоровью и проводимому лечению, а также к врачам и вспомогательному медицинскому персоналу является важным фактором успешности их реабилитации [2, 3]. Известно, что парафункции жевательных мышц, под которыми понимается повышенная нецелесообразная их активность, напряжение или спазм [4], встречаются часто, плохо поддаются лечению и очень мучительны для больных [5, 6]. Если у взрослых людей распространенность парафункций жевательных мышц составляет в среднем 2,2–6,2 %, то у лиц, имеющих профессиональные вредности, их частота встречаемости значительно возрастает [7, 8]. Так, у летного состава Вооруженных сил страны частота встречаемости парафункций жевательных мышц колеблется от 15,8 до 26,6 % [9]. Имеются известные сложности при лечении пациентов, страдающих парафункциями [2, 4]. Помочь выйти из такого «порочного круга» стоматологическому больному может использование психофармакологических и психотерапевтических методов, направленных на изменение отношения пациентов к болезни [10, 11]. Это может изменить не только реакцию на болезнь, но и создать реалистические

установки на лечение, а также восстановление социальных связей в широком их смысле [10–12], а также профилактику рецидивирования заболеваний, которые у взрослых людей часто характеризуются коморбидностью [10, 13]. В то же время изучение отношения стоматологических больных к болезни практически не освещено в доступной отечественной и зарубежной литературе.

Цель работы состояла в изучении отношения к болезни взрослых людей, страдающих различными формами парафункций жевательных мышц.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находились 29 взрослых мужчин молодого и среднего возраста (от 24 до 42 лет), страдающих парафункцией жевательных мышц в виде бруксизма (скрежетания зубов), проявляющегося чаще в ночное время (21 (72,4 %) человек) и в форме сжатия зубов (8 (27,6 %) человек).

Для определения типа отношения пациента к болезни была использована тестовая клиническая методика ТОБОЛ (тип отношения к болезни), в которой реализовалась клиничко-психологическая типология отношения пациента к болезни, предложенная А. Е. Личко и Н. Я. Ивановым в 1980 г. [7]. Методика предусматривает возможность определения одного из 12 типов реагирования, диагностируемых тестом: сенситивный (С), тревожный (Т), ипохондрический (И), меланхолический (М), апатический (А), неврастенический (Н), эгоцентрический (Э), паранойяльный (П), анозогнозиче-

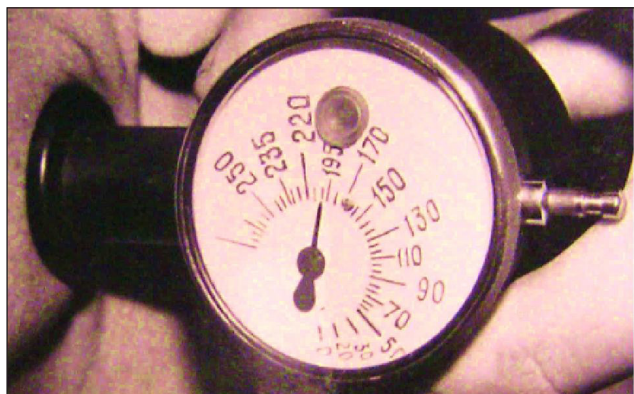


Рис. 1. Выполнение миотонметрии у пациента с парафункцией жевательных мышц
Fig. 1. Execution of myotonometry the patients with a parafunction of the masticatory muscles

ский (З), дисфорический (Д), эргопатический (Р) и гармоничный (Г), которые авторами методики выделены в 3 блока: условно-адаптивный (I), интрапсихически-дезадаптивный (II) и интерпсихически-дезадаптивный (III) [12]. Тип отношения болезни определяли дважды — до начала лечения и после завершения курса лечения.

Комплекс лечебно-профилактических мероприятий предусматривал санацию полости рта, нормализацию окклюзионных взаимоотноше-

ний между рядами челюстей путем устранения преждевременных контактов между зубами челюстей (супраконтакты), выравнивания окклюзионной кривой путем избирательного пришлифовывания зубов (окклюзионная реабилитация), ночного ношения эластичной каппы, изготовленной по общепринятым рекомендациям [4], а также медикаментозной терапии (анксиолитик Афобазол по 10–20 мг 3 раза в день в течение 2–4 недель) и упражнений лечебной физической культуры [9].

При клиническом анализе степени тяжести парафункций жевательных мышц и степени тяжести ее течения использовали общепринятую методику [4]. Клиническую оценку эффективности лечения осуществляли по методике А. К. Иорданишвили и др. [9]. Для уточнения состояния собственно жевательных мышц использовали миотонметрию (рис. 1), которая была также необходима для оценки степени тяжести течения и оценки эффективности проводимого лечения (таблица).

Полученный в результате клинического исследования цифровой материал обработан на ПК с использованием специализированного пакета для статистического анализа — «Statistica for Windows v.6.0». Различия между сравниваемыми группами считались достоверными при $p \leq 0,05$.

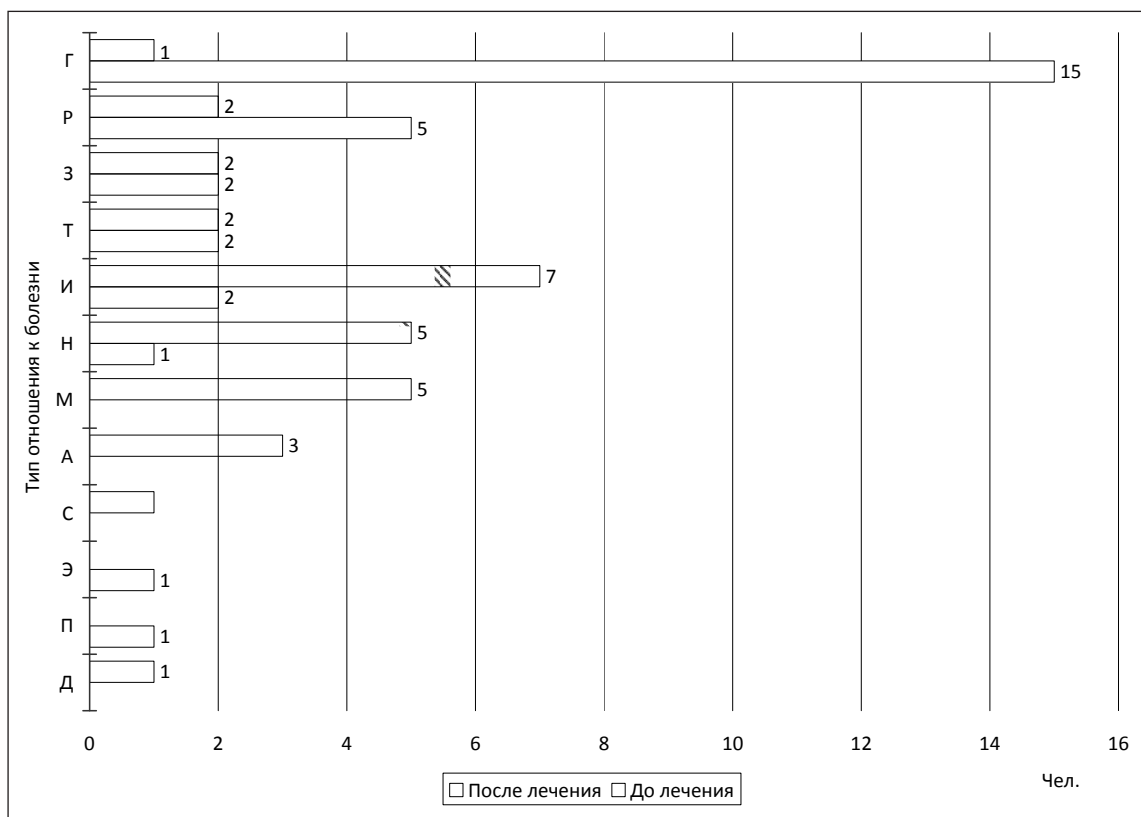


Рис. 2. Частота встречаемости различных типов отношения к болезни среди пациентов, страдающих парафункцией жевательных мышц, до и после лечения
Fig. 2. Incidence of different types of attitude towards the disease among suffering patients with parafunction of the masticatory muscles before and after treatment

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

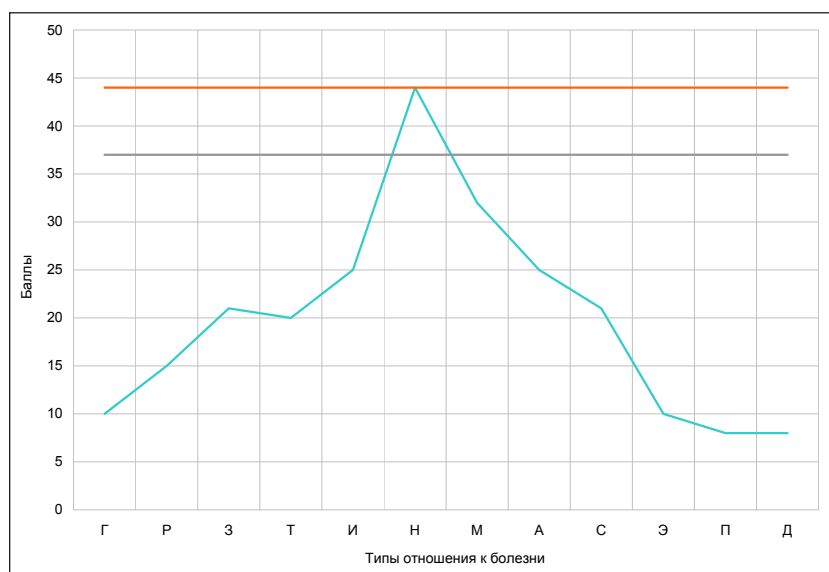
Все пациенты предъявляли жалобы на боль или чувство неловкости в жевательных мышцах. При пальпации жевательных мышц определялись болевые точки, чаще в крыловидных мышцах на балансирующей стороне жевательного аппарата. У 7 человек (24,1 %) диагностирована парафункция средней степени тяжести, у 22 (75,9 %) — легкой степени тяжести. Средний показатели тонуса «покая» и «сжатия» собственно жевательных мышц были незначительно повышены — соответственно до 45–50 и 270–285 г ($p \leq 0,05$) по сравнению с возрастной физиологической нормой [9].

Данные об отношении к болезни, полученные до начала лечения лиц, страдающих парафункциями жевательных мышц, не выявили возрастных различий ($p \geq 0,05$), а также различий с учетом формы парафункций жевательных мышц ($p \geq 0,05$). Поэтому результаты исследования объединены без учета возраста и формы заболевания (рис. 2). Графическое отображение типов отношения к болезни у пациентов, страдающих парафункциями жевательных мышц до лечения, показано на рис. 3.

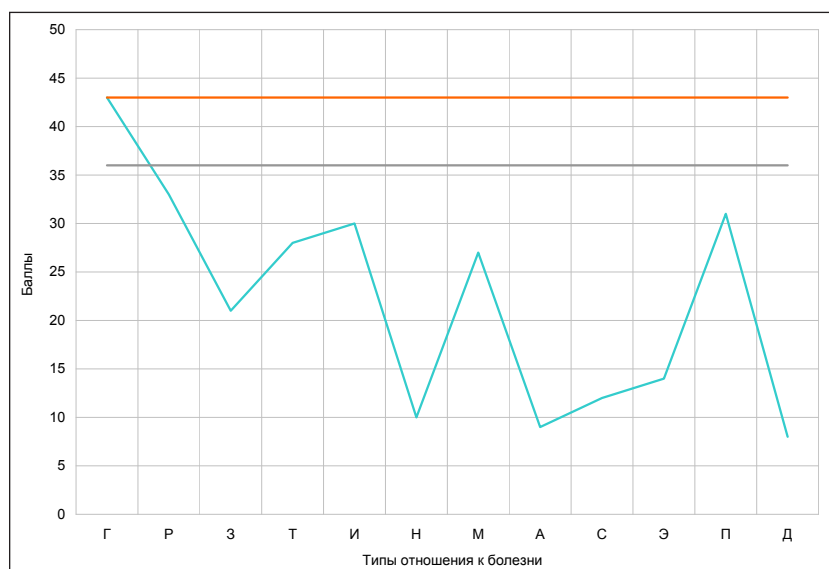
До начала терапии, независимо от возраста, у лиц, страдающих парафункциями жевательных мышц, отмечались типы отношения к болезни, входящие преимущественно во второй блок (75,85 %) ($p \leq 0,05$). При этом отношении к болезни эмоционально-аффективная сфера отношений у таких пациентов проявляется в дезадаптивном поведении, для которого характерны реакции по типу раздражительной слабости, тревожного, подавленного, угнетенного состояния, «ухода» в болезнь или «капитуляции» перед заболеванием. При этом наличие у больных психической дезадаптации в связи с болезнью отличается преимущественно интрапсихической направленностью реагирования на болезнь.

Так, среди типов отношения к болезни у лиц, страдающих парафункциями жевательных мышц (рис. 2), наиболее часто выявлялись ипохондрический (24,11 %), невра-

стенический (17,3 %) и меланхолический (17,3 %), реже — апатический (10,3 %) и тревожный (6,9 %) типы. При этом наличие у пациентов психической дезадаптации в связи с наличием парафункций жевательных мышц отличается преимущественно интрапсихической направленностью реагирования на болезнь. При ипохондрическом типе отношения к болезни у пациентов отмечалось чрезмерное сосредоточение на субъективных и других неприятных ощущениях, связанных с наличием парафункций жевательных мышц, при сочетании желания лечиться и неверия в успех



а



б

Рис. 3. Графическое отображение типов отношения к болезни у пациента К., 39 лет, страдающего бруксизмом: а — до лечения — неврастенический тип отношения к болезни; б — после лечения — гармонический тип отношения к болезни

Fig. 3. Graphical representation of types attitude towards the patient disease K., 39 years, suffering bruxism: а — before the treatment — neurasthenic type of attitude towards the disease; б — after the treatment — harmonic type of attitude towards the disease

Показатели миотонометрии собственно жевательных мышц в процессе комплексного лечения пациентов с парафункцией жевательных мышц, г

Indicators of myotonometry of propermasticatory muscles in the process of complex treatment of patients with parafunction of the masticatory muscles, g

Тонус собственно жевательных мышц	До лечения	После лечения
«Покоя»	53,8±2,11	35,7±2,19*
«Сжатия»	279,4±3,23	219±2,84*

* – значения достоверны по сравнению с показателями до лечения при $p \leq 0,05$.

последнего. Меланхолический тип отношения к болезни характеризовался удрученностью пациентов с бруксизмом или сжатием зубов, неверием их в возможное устранение этой патологии при удовлетворительном самочувствии. При неврастеническом типе отношения к болезни пациенты, страдающие парафункциями жевательных мышц, были раздражительны, нетерпеливы и настаивали на скорейшем начале лечения. Лица с апатическим типом отношения к болезни проявляли некоторое безразличие к своей судьбе, а также возможности и исходу лечения. У таких пациентов отмечалась вялость и апатия в поведении, профессиональной деятельности, а также межличностных отношениях. У лиц с тревожным типом отношения к болезни отмечена жажда получения дополнительной ин-

формации об имеющейся у них патологии и методах ее лечения, а также поиск «авторитета» для «более профессионального» лечения парафункции жевательных мышц.

У 2 (6,9 %) из 29 обследуемых больных, страдающих парафункциями жевательных мышц, типы внутренней картины болезни в рамках теста ТОБОЛ сформировались в 3-й блок. Среди них у 1 (3,45 %) человека определен сенситивный и у 1 (3,45 %) человека – дисфорический (агрессивный) типы отношения к болезни. Для лиц с сенситивным типом отношения к болезни характерна озабоченность возможными неблагоприятными впечатлениями, которые могут произвести на окружающих сведения о его болезни, чрезмерная ранимость, а также колебания настроения, связанные с межличностными контактами. При паранойяльном типе характерна подозрительность и настороженность больных к разговорам о себе, лечению и процедурам. Такие пациенты способны приписывать возможные осложнения лечения или побочные действия лекарственных веществ халатности или злему умыслу врачей и другого медицинского персонала.

У 5 (17,25 %) пациентов, страдающих легкими формами парафункций жевательных мышц, отмечены варианты отношения к болезни в рамках теста ТОБОЛ по 1-му блоку, при которых психическая и социальная адаптация существенно не нарушаются. У 2 (6,9 %) больных отмечен эргопатический

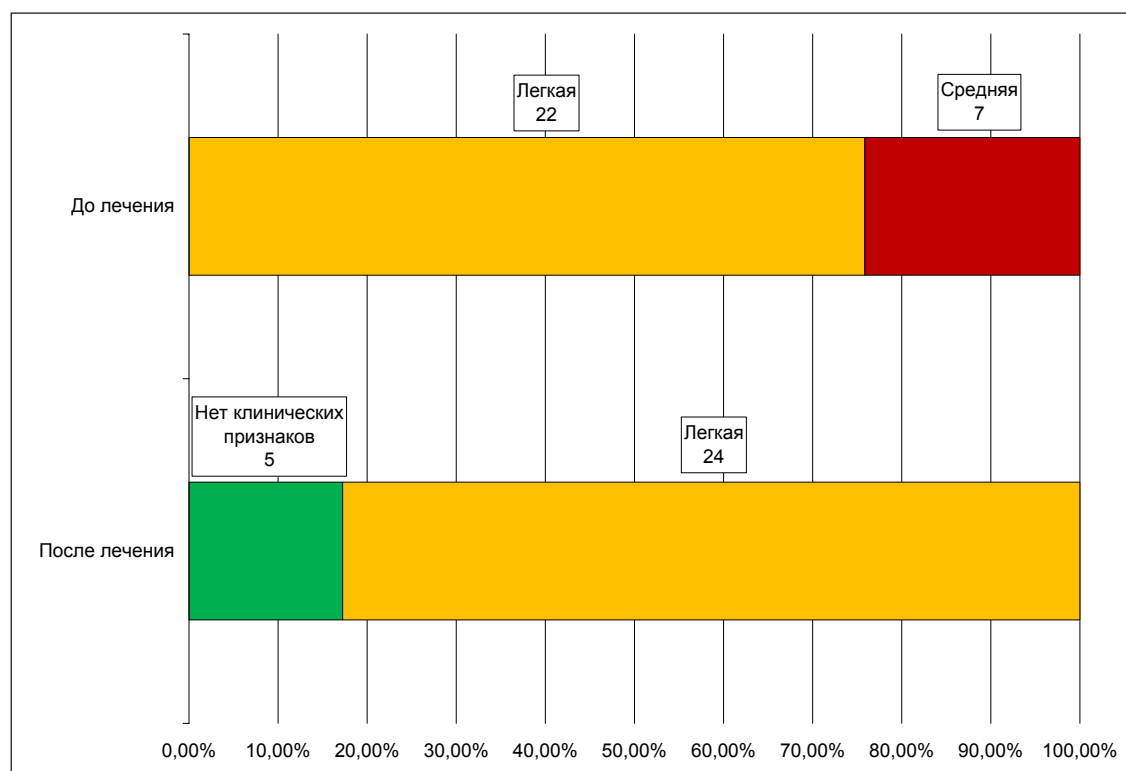


Рис. 4. Характеристика степени тяжести парафункций жевательных мышц у лиц до и после завершения курса комплексной терапии

Fig. 4. Characteristics of the degree of severity of parafunctions of the masticatory muscles in patients before and after completion of the course of complex therapy

тип отношения к болезни, для которого характерно стеничное, подчас одержимое отношение к работе, т. е. «уход от болезни в работу», а также стремление, несмотря на тяжесть заболевания, продолжать свою профессиональную деятельность. У 2 (6,9 %) больных определен анозогнозический тип отношения к болезни, для которого характерно отбрасывание мысли о наличии болезни и возможных ее последствиях, вплоть до отрицания очевидного. У 1 (3,45 %) пациента диагностирован гармонический тип отношения к болезни, для которого характерна оценка своего состояния без склонности преувеличивать его тяжесть, но и без недооценки тяжести болезни. Следует подчеркнуть, что при типах отношения к болезни, входящих в 1-й блок, выраженные явления психической дезадаптации у пациентов отсутствуют. В то же время может отмечаться снижение критичности к своему здоровью, преуменьшение значения заболевания вплоть до полного его вытеснения, иногда проявляющееся поведенческими нарушениями рекомендуемого врачом режима жизни, «уходом» в работу, реже — отрицанием факта заболевания.

Проведенное в течение 30–40 суток лечение позволило у 27 (93,1 %) человек значительно уменьшить клинические проявления парафункций жевательных мышц, а также исключить активные жалобы в связи с рассматриваемым заболеванием. Только у 2 (6,9 %) человек клиническая картина значительно улучшилась, однако сохранились жалобы на незначительную утомляемость жевательной мускулатуры при разговоре или определялись невыраженные симптомы парафункций жевательных мышц, характерные для легкой степени заболевания. Эффективность лечения пациентов составила 95,8 %. У пациентов в основном исчезли жалобы на боль и повышенную утомляемость жевательных мышц при еде и разговоре, а показатели тонуса «покоя» и «сжатия» собственно жевательных мышц нормализовались и находились в пределах физиологической нормы — соответственно до 35 и 215 г ($p \leq 0,05$).

У 2 (6,9 %) пациентов с удовлетворительным результатом лечения (рис. 4), у которых сохранялись незначительные симптомы парафункций жевательных мышц после лечения, определялся тревожный тип отношения к болезни. Среди пациентов с хорошим результатом лечения у 22 (81,5 %) отмечались типы отношения к болезни, входящие по методике ТОБОЛ в 1-й блок (рис. 2). У 3 человек сохранились типы отношения к болезни, входящие во 2-й блок: ипохондрический (2 (7,4 %) человека) и неврастенический (1 (3,7 %) человек) типы. У 2 (7,4 %) человек выявлены типы отношения к болезни, которые не определялись до лечения во всей группе обследованных, — эгоцентрический (1 (3,7 %) человек) и паранойяльный (1 (3,7 %) человек). Для лиц с эгоцентрическим (истероидным) типом отношения

к болезни было характерно выставление напоказ своих страданий, а также поиск выгод в связи с существующим заболеванием. При паранойяльном типе отношения к болезни пациенты считают, что их заболевание является результатом чьего-то злого умысла, часто приписывают имеющуюся у них патологию злему умыслу врачей, обвиняя их и требуя их наказания. Графическое отображение типов отношения к болезни у пациентов, страдающих парафункциями жевательных мышц, после комплексного лечения показано на рис. 3.

ВЫВОДЫ

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что, учитывая наличие трех типов внутренней картины болезни в рамках теста ТОБОЛ, формирующих три блока, больные, страдающие парафункцией жевательных мышц, имеют высокие показатели во 2-м блоке, для которого характерна интрапсихическая направленность личностного реагирования на заболевание, обуславливающая нарушения социальной адаптации пациентов. Проведенное комплексное лечение с использованием стоматологических лечебно-профилактических мероприятий, упражнений лечебной физкультуры и психофармакологического воздействия путем применения спазмолитика скелетной мускулатуры позволило достичь показателя эффективности лечения, равного 95,8 %, а именно — устранить (93,1 %) или уменьшить (3,6 %) активные жалобы у пациентов на наличие у них парафункций жевательных мышц, а также изменить неадекватные реакции пациентов на болезнь, устранить выраженные явления психической дезадаптации, создать у них реалистические установки на лечение, способствовать восстановлению широких социальных связей и активного участия в лечении. Считаем, что полученные сведения о типе отношения пациентов с такой хронической, тяжелой и мучительной для больных патологией, как парафункции жевательных мышц, имеют прикладное значение, так как достижение положительного лечебного результата и успешная реабилитация возможны только при изменении отношения пациента к болезни, особенно при 2-м и 3-м типе в рамках теста ТОБОЛ, для чего необходимо привлечение к реабилитации таких пациентов клинического фармаколога или психотерапевта.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильин Е. П. Психофизиология состояний человека. — СПб.: Питер, 2005. — 412 с.

2. Иорданишвили А. К. Клиническая ортопедическая стоматология. — М.: МедПресс, 2008. — 208 с.
3. Helkimo M. Studies on function and dysfunction of the masticatory system. II. Index for anamnestic and clinical dysfunction and occlusal state // Swed. Dent. J. — 1977. — Vol. 67. — P. 101 — 121. DOI: 10.3109/00016a357409026342.
4. Комплексное лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава у людей старших возрастных групп / А. К. Иорданишвили, В. В. Самсонов, Л. Н. Солдатова, А. А. Поленс // Ин-т стоматол. — 2012. — № 4 (61). — С. 46 — 48.
5. Иорданишвили А. К. Возрастные изменения жевательного-речевого аппарата. — СПб.: Человек, 2015. — 140 с.
6. Helkimo M. Epidemiological surveys of dysfunction of the masticatory system // Temporomandibular Joint and Dysfunction / eds by G. A. Zarb, G. E. Carlsson. — Copenhagen: Munksgaard, 1979. — P. 175 — 192.
7. Иорданишвили А. К., Солдатова Л. Н., Рыжак Г. А. Диагностика и лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц у людей пожилого и старческого возраста. — СПб.: Нордмедиздат, 2011. — 134 с.
8. Martinmäki K., Rusk H., Kooistra L. et al. Intraindividual validation of heart rate variability indexes to measure vagal effects on hearts // Am. Journ. of Physiology. Heart and Circulatory Physiology. — 2006. — Vol. 290 (2). — P. 640 — 647. DOI: 10.1152/ajpheart.00054.2005.
9. Иорданишвили А. К., Овчинников К. А., Солдатова Л. Н. и др. Оптимизация диагностики и оценки эффективности лечения заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц в стоматологической практике // Вестник Северо-Западного гос. мед. ун-та. — 2015. — Т. 7. — № 4. — С. 31 — 37.
10. Заборовский К. А., Лобейко В. В., Иорданишвили А. К. Психофизиологический статус людей пожилого и старческого возраста, страдающих заболеваниями слюнных желез // Человек и его здоровье: Курск. науч.-практ. вестн. — 2014. — № 3. — С. 47 — 54.
11. Судаков К. В. Индивидуальность эмоционального стресса // Журн. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2005. — Т. 105. — № 2. — С. 4 — 12.
12. Личко А. Е., Иванов Н. Я. Медико-психологическое обследование соматических больных // Журн. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1980. — № 8. — С. 1195 — 1198.
13. Farman A. G., Scarfe W. C. The basics of maxillofacial cone beam computed tomography // Seminars in Orthodontics. — 2009. — Vol. 15. — № 1. — P. 2 — 13. DOI: 10.1053/j.sodo.2008.09.001.
2. Iordanishvili A.K. Clinical orthopedic dentistry. - M.: MedPress, 2008; 208. (In Russ.)
3. Helkimo, M. Studies on function and dysfunction of the masticatory system. II. Index for anamnestic and clinical dysfunction and occlusal state / M.Helkimo // Swed. Dent. J. 1977; Vol. 67. 101 — 121. DOI:10.3109/00016a357409026342
4. Iordanishvili A.K. Complex treatment of temporomandibular joint diseases in people of older age groups / A.K. Iordanishvili, V.V. Samsonov, L.N. Soldatova, A.A. Polens // Institute of Stomatology. — 2012;(4):46-48. (In Russ.)
5. Iordanishvili, A.K. Age-related changes in the chewing-speech device. - SPb.: Publishing house «The Man», 2015;140. (In Russ.)
6. Helkimo, M. Epidemiological surveys of dysfunction of the masticatory system / M.Helkimo // Temporomandibular Joint and Dysfunction / Ed. by G.A. Zarb, G.E. Carlsson. — Copenhagen: Munksgaard, 1979;175 — 192.
7. Iordanishvili, A.K. Diagnosis and treatment of temporomandibular joint diseases and chewing muscles in elderly and senile people / AKIordanishvili, LNSoldatova, GAA.Ryzhak. - St. Petersburg: Nordmedizdat, 2011;134. (In Russ.)
8. Martinmäki K., Rusk H., Kooistra L., Kettunen J., Saalas S. Intraindividual validation of heart rate variability indexes to measure vagal effects on hearts // American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology. — 2006; Vol. 290 (2):640 — 647. DOI:10.1152/ajpheart.00054.2005
9. Iordanishvili, A.K. Optimization of diagnosis and evaluation of the effectiveness of treatment of temporomandibular joint diseases and masticatory muscles in dental practice / A.K. Iordanishvili, K.A. Ovchinnikov, L.N. Soldatova, A.A. Serikov, V.V. Samsonov // Bulletin of the North-West State Medical University. — 2015; Vol. 7. (4):31-37. (In Russ.)
10. Zaborovsky, K.A. Psychophysiological status of elderly and senile people suffering from salivary gland diseases / K.A. Zaborovsky, V.V. Lobeyko, A.K. Iordanishvili // Kursk. Scientific and practical herald «Man and his health». 2014;(3):47-54. (In Russ.)
11. Sudakov K.V. Individuality of emotional stress // Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov. — 2005; Vol. 105. (2):4-12. (In Russ.)
12. Lichko A.E., Ivanov N.Y. Medico-psychological examination of somatic patients // Journal of neuropathology and psychiatry. S.S. Korsakov. 1980;(8).1195-1198. (In Russ.)
13. Farman, A.G. The basics of maxillofacial cone beam computed tomography / A.G.Farman, W.C. Scarfe // Seminars in Orthodontics. — 2009. — Vol. 15. (1):2 — 13. DOI: 10.1053/j.sodo.2008.09.001

REFERENCES

1. Ilyin, E.P. Psychophysiology of human states / E.P. Ilyin. - St. Petersburg: Peter, 2005;412. (In Russ.)

Дата поступления статьи 05.05.2017
Дата публикации статьи 25.06.2017

© Коллектив авторов, 2017 г.
УДК 616.1-005.3-036.12-089.843:612.821.1

Р. Ю. Шиндrikov^{1*}, А. А. Великанов², Е. А. Демченко², В. М. Тишкова²,
О. Ю. Щелкова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Министерства образования Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ПЕРИОД ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Резюме

Введение. В многочисленных исследованиях показана роль психологических факторов в развитии, течении, лечении, прогнозе заболеваний сердечно-сосудистой системы, в формировании комплаенса и качества жизни больных. Однако психологические исследования больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в период ожидания трансплантации органа практически не проводились, несмотря на их очевидную необходимость для совершенствования психосоциальной оценки в предоперационном периоде и разработки программ психологического сопровождения. В связи с этим проведено пилотное скрининговое исследование, имеющее целью оценить состояние когнитивной и аффективной сферы, характеристики личности больных ХСН, находящихся в листе ожидания трансплантации сердца, а также взаимосвязь психологических и медико-биологических характеристик больных.

Материал и методы. В СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург) исследованы 30 пациентов с диагнозом ХСН 26. Использовались авторское структурированное интервью и психодиагностические методы «Индекс общего самочувствия» (ВОЗ, 1999), тестовая батарея «Краткое нейропсихологическое обследование когнитивной сферы» (КНОКС), «Шкала самооценки депрессии» (SDS), «Шкала реактивной и личностной тревожности» (STAI), личностный опросник «Большая пятерка» (BIGV). Статистическая обработка данных произведена с помощью U-критерия Манна – Уитни и корреляции Спирмана («SPSS v. 20.0»).

Результаты исследования. Отсутствие нарушений когнитивных функций выявлено у 23 % респондентов, легкая степень когнитивного дефицита – у 60 %, средняя степень – у 17 %. Наиболее низкие средние оценки получены в субтестах КНОКС, отражающих успешность активного внимания, зрительно-пространственной памяти, психомоторики, абстрактного мышления. Средний групповой показатель выраженности депрессии составил $45,9 \pm 7,2$ (нормативный уровень). Детальный анализ показал отсутствие признаков депрессии у 74 % пациентов, субдепрессию – у 23 %, умеренно выраженную депрессию – у 3 %. Во всей выборке преобладал средний уровень ситуативной тревожности ($42,4 \pm 6,8$) и личностной тревожности ($39,7 \pm 8,1$). Согласно полученным данным, в структуре личности пациентов преобладали умеренно выраженные черты экстраверсии. Выявлена связь между показателями КНОКС и продолжительностью ХСН ($r = -0,676, p < 0,001$). Обнаружено статистически значимое снижение общего показателя состояния когнитивных функций у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом по сравнению с пациентами без него ($U = 61$) ($p = 0,033$); показатель депрессии, согласно данным методики SDS, у больных ИБС значимо выше в сравнении с больными с дилатационной кардиомиопатией ($U = 47$) ($p = 0,019$).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, трансплантация сердца, депрессия, тревожность, когнитивная сфера, эмоционально-аффективная сфера, личность

Шиндrikov Р. Ю., Великанов А. А., Демченко Е. А., Тишкова В. М., Щелкова О. Ю. Психологические характеристики больных хронической сердечной недостаточностью в период ожидания трансплантации сердца. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017;24(2):59–65. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-59-65.

* Автор для связи: Роман Ю. Шиндrikov, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра медицинской психологии и психофизиологии, наб. Макарова 6, Санкт-Петербург, Россия, 199034. E-mail: shindrikov@list.ru

© Composite authors, 2017
UDC 616.1-005.3-036.12-089.843:612.821.1

R. Iu. Shindrikov^{1*}, A. A. Velikanov², E. A. Demchenko², V. M. Tishkova²,
O. Iu. Shchelkova¹

¹ St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

² Federal Almazov North-West Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WAITING FOR HEART TRANSPLANTATION

Abstract

Introduction. Numerous studies have established the role of psychological factors in the development, treatment, prognosis of the cardiovascular diseases, as well as in formation of compliance and the quality of patients' lives. However, few of any psychological studies of patients with chronic heart failure (CHF) waiting for transplantation were carried out, despite the obvious need for reliable psychosocial assessments in the preoperative period and development of psychological support programs. In view of the foregoing, a pilot screening study aimed at assessing the state of the cognitive and affective spheres, personal characteristics of patients with CHF waiting for the HT as well as analyzing the relationship between psychological, medical and biological characteristics of patients.

Material and methods. 30 patients with CHF took part in the study at the Federal State-Funded Institution «Federal Almazov North-West Medical Research Centre» (Saint-Petersburg). The authors' structured interviews and psychodiagnostic methods were used in the study: «The index of well-being», (WHO, 1999), «The Brief Neuropsychological Cognitive Examination» (BNCE), «The Zung Self-Rating Depression Scale» (SDS), «The State-Trait Anxiety Inventory» (STAI), «Test the Big Five» (BIG V). Statistical data processing was performed using the Mann – Whitney U criterion and the Spearman correlation (SPSS v. 20.0).

Results. Absence of violations of cognitive functions was revealed in 23 % of respondents, mild degree of cognitive deficiency – in 60 %, average degree – in 17 %. The lowest average scores were obtained in the BNCE subtests, reflecting the success of active attention, visual-spatial memory, psychomotorics, abstract thinking. The average group index of depression was 45.9 ± 7.2 (normative level). A detailed analysis showed that absence of signs of depression occurred in 74 % of patients, subdepression – in 23 %, moderately expressed depression – in 3 %. In the entire sample, the average level of situational anxiety prevailed (42.4 ± 6.8) with personal anxiety (39.7 ± 8.1). According to the averaged scales of the BIG V questionnaire, moderately pronounced extroversion features predominated in the patient's personality structure. The relationship between BNCE indices and duration of chronic HF ($r = -0.676$, $p < 0.001$) was revealed. A statistically significant reduction in the overall level of cognitive function in patients with concomitant diabetes mellitus was found in comparison with patients without it ($U = 61$) at $p = 0.033$; According to the data of SDS depressive symptoms in patients with IHD are more pronounced in comparison with patients with dilated cardiomyopathy $U = 47$ ($p = 0.019$).

Keywords: chronic heart failure (CHF), heart transplantation (HT), depression, anxiety, cognitive sphere, emotional affective sphere, personality

Shindrikov R. Yu., Velikanov A. A., Demchenko E. A., Tishkova V. M., Shchelkova O. Yu. Psychological characteristics in patients with chronic heart failure waiting for heart transplantation. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(2):59–65. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-59-65.

*Corresponding author: Roman Yu. Shindrikov, St. Petersburg University, Makarova street 6, Saint-Petersburg, Russia, 199034. E-mail: shindrikov@list.ru

ВВЕДЕНИЕ

По данным «Естественного движения населения...», в 2016 г. смертность по причине болезней системы кровообращения составила около 47,6 % от общей смертности в России¹. Одно из ведущих мест в системе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает хроническая сердечная недостаточность (ХСН), являющаяся одним из наиболее распространенных клинических исходов большей части кардиоваскулярных заболеваний.

В национальных рекомендациях Общества специалистов по сердечной недостаточности и Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению ХСН данное патологическое состояние определяется как «заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость и снижение физической активности, отеки и др.), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме. Первопричиной является ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем» [1, с. 65]. Трансплантация сердца (ТС) является традиционным методом лечения сердечной недостаточности, устойчивой к медикаментозной терапии на поздних этапах

патогенеза. Данный метод имеет высокую клиническую эффективность и хороший прогноз при корректном выборе показаний к оперативному лечению, однако пересадка сердца, ввиду отсутствия достаточного количества донорских органов, а также высокой стоимости проведения подобных операций, труднодоступна. Из-за этого время ожидания реципиентом трансплантации всегда остается неопределенным, кроме того, ХСН и побочные эффекты медикаментозного лечения негативно сказываются на функционировании большинства органов и систем организма, в том числе и ЦНС, а значит, на всех психических функциях. Определение психического статуса пациента перед занесением в лист ожидания ТС необходимо для своевременной диагностики или прогнозирования психологических состояний, являющихся противопоказаниями к хирургическому вмешательству.

Актуальность исследования психологических характеристик больных ХСН также определяется недостатком эмпирических исследований, охватывающих основные психологические особенности пациентов, ожидающих ТС. Изучение специфики психологических характеристик пациентов позволит усовершенствовать методологию оценки психосоциального статуса пациентов, потенциально значимого для клиники ХСН и качества жизни больных, а также даст теоретическую базу для

¹ Естественное движение населения в разрезе субъектов РФ за январь-декабрь 2016 г. (http://www.gks.ru/free_doc/2016/demo/t3_3.xls).

психологического вмешательства на различных этапах лечения.

В связи с вышесказанным **цель** исследования — изучение когнитивных, эмоционально-аффективных и личностных характеристик больных ХСН в период ожидания ТС, а также их взаимосвязи с медико-биологическими характеристиками больных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика выборки. Выборку исследования составили 30 пациентов с диагнозом ХСН в стадии 2б, находящихся на лечении в ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Из них 28 мужчин (93,3 %) и 2 женщины (6,7 %). Средний возраст пациентов составил $50,4 \pm 11,0$ года. Большинство респондентов имеет высшее образование (66,7 %), состоят в браке (90 %), имеют детей (86,7 %), являются городскими жителями (76,7 %), имеют постоянное место работы (53,3 %).

Анализ медицинской документации и данные интервью позволили выявить несколько основных медико-биологических и клиничко-психологических характеристик пациентов. Все участники исследования больны ХСН 2б, функциональный класс (ФК) IV выявлен у 23,3 %, ФК III — у 73,3 % респондентов, ФК II — у 3,3 %. Коморбидные заболевания, учитываемые в исследовании: сахарный диабет 2-го типа — у 11 пациентов (36,7 %), гипертоническая болезнь сердца в 3-й стадии — у 19 пациентов (63,3 %), инфаркт миокарда в анамнезе — у 29 человек (96,7 %). Этиология ХСН: ишемическая болезнь сердца (66,6 %), дилатационная кардиомиопатия (33,3 %).

По данным клиничко-психологического интервью, большинство пациентов (73,3 %) не имеют жалоб на состояние когнитивной сферы, а также в целом на психологическое состояние. Также большинство (96,7 %) пациентов на момент обследования не имеют текущих психотравмирующих проблем. 56,7 % пациентов отмечают, что поддерживают постоянный контакт с родными и близкими людьми, получают эмоциональную поддержку, участвуют в жизни семьи и общества. Средний показатель индекса хорошего самочувствия (WHO-5) — $55,6 \pm 24$ при максимально возможном показателе 100, что соответствует средним показателям самочувствия.

Критерии включения в выборку. Все респонденты на период начала исследования находились в листе ожидания, либо рассматривались как кандидаты на трансплантацию сердца. Критерии включения получателей в выборку: достижение 18 лет; ХСН в стадии 2б и выше; информированность о необходимости ТС; отсутствие черепно-мозговых травм, ОНМК, психических заболеваний в анамнезе; отсутствие приема наркотических препаратов в течение последних 2 месяцев.

Методы. Для реализации поставленной цели исследования использовались клиничко-психологические и психодиагностические методы. К клиничко-психологическим методам относится структурированное интервью, целью которого является выявление субъективной оценки больного своего соматического и психологического состояния, а также сбор анамнеза и анализ медицинской документации.

Для получения психодиагностических данных использовался комплекс стандартизированных методов. Субъективная оценка общего самочувствия пациента выявлялась с помощью методики «Индекс общего (хорошего) самочувствия» (ВОЗ, 1999); оценка состояния когнитивной сферы пациентов проводилась с помощью методики «Краткое нейропсихологическое обследование когнитивной сферы» (КНОКС) (И. М. Тонконогий, 2010) [2]; оценка выраженности эмоционально-аффективных расстройств производилась с помощью «Шкалы самооценки депрессии» SDS (W. Zung), адаптированной для российской выборки Т. Г. Рыбаковой и Т. И. Балашовой (1988) [3] и «Шкалы реактивной и личностной тревожности» STAI (Ch. D. Spielberger), адаптированной Ю. Л. Ханиным (1976) [4]; личностные особенности пациентов оценивались с помощью тест-опросника «Большая пятерка» (BIG-V), адаптированного Д. П. Яничевым (2006) [5]. Статистическая обработка данных исследования произведена с помощью «SPSS v. 20.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Когнитивная сфера. После психодиагностической оценки основных параметров когнитивного функционирования респондентов, определяемых с помощью отдельных субтестов методики КНОКС, были выявлены следующие особенности выборки больных ХСН. Согласно интеграль-



Рис. 1. Когнитивные нарушения у больных ХСН, ожидающих ТС

Fig. 1. Cognitive impairment in patients with CHF waiting for HT

Корреляции			Давн.ХСН	КНОКС
Ро Спирмана	Давн.ХСН	Козффициент корреляции	1,000	-,676**
		Знач. (2-х сторонняя)	.	,000
		N	30	30
	КНОКС	Козффициент корреляции	-,676**	1,000
		Знач. (2-х сторонняя)	,000	.
		N	30	30

** Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

Рис. 2. Корреляция показателей методики КНОКС у больных с разной продолжительностью ХСН

Fig. 2. Correlation of the parameters of the BNCE method in patients with different duration of CHF

ной оценке методики КНОКС, отсутствие когнитивных нарушений отмечалось почти у одной четверти исследованной выборки ($n = 7$) (рис. 1). Большинство обследованных имеют слабо выраженное когнитивное снижение ($n = 18$): эти лица способны к самообслуживанию, но имеют определенные трудности в решении повседневных задач. Другая часть респондентов имеют среднюю степень когнитивного дефицита ($n = 5$), а значит, могут испытывать более выраженные затруднения в повседневной жизни, обусловленные снижением памяти, внимания, умственной работоспособности, пространственного гнозиса и праксиса.

Более детальный анализ результатов показывает, что основная часть нарушений проявляется во второй части КНОКС, предъявляющей более серьезные требования к когнитивному функционированию по сравнению с первой, более легкой

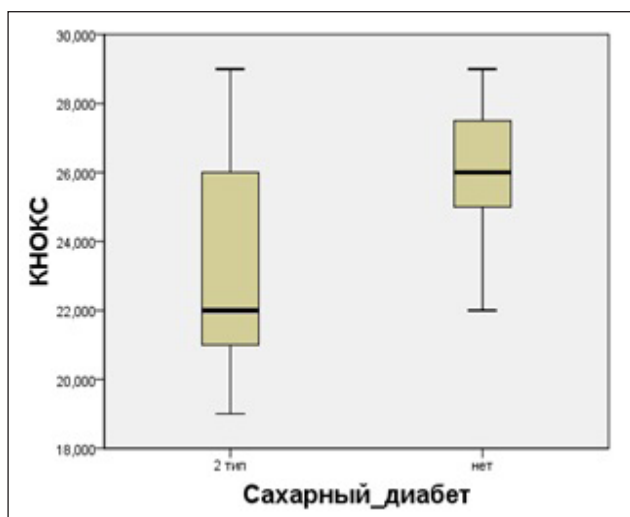


Рис. 3. Сравнение выраженности депрессивной симптоматики у больных ХСН с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа и без него

Fig. 3. Comparison of the severity of depression in patients with CHF with concomitant type 2 diabetes mellitus and without it

частью методики. Наиболее низкие результаты получены пациентами в субтестах «Набор последовательностей» (зрительно-пространственное запоминание и воспроизведение, реципрокная моторная координация), «Нахождение сходства» (логическое мышление, способность отвлекаться от конкретных признаков предметов и явлений и выделить главный, категориальный признак), а также «Внимание» и «Рабочая память».

На следующем этапе, в соответствии с целью исследования, методом парной корреляции между данными нейропсихологического

исследования когнитивной сферы и медико-биологическими характеристиками пациентов была выявлена отрицательная связь интегрального показателя методики КНОКС с продолжительностью ХСН ($r = -0,676$ $p < 0,001$): чем продолжительнее ХСН, тем хуже общее состояние когнитивной сферы пациентов (рис. 2).

При сопоставлении показателей когнитивного функционирования пациентов с ХСН, разделенных по ряду медико-биологических показателей, с помощью U-критерия Манна – Уитни выявлено статистически значимое преобладание общего показателя когнитивных функций в группе больных без сопутствующего сахарного диабета ($n = 19$) по сравнению с пациентами, страдающими сахарным диабетом 2-го типа ($n = 11$) ($U = 61$, $p = 0,033$) (рис. 3).

Эмоционально-аффективная сфера. Показатель выраженности депрессивной симптоматики, оцененный с помощью методики SDS, составил $45,9 \pm 7,2$, что соответствует отсутствию депрессивной симптоматики, однако этот показатель приближается к верхней границе тестовой нормы (50,0). Более дифференцированный анализ данных методики SDS показал, что у большинства пациентов ($n = 22$) не выявляется признаков депрессии и психологических переживаний, обусловленных депрессивным аффектом; незначительные признаки депрессии (субклинический уровень), связанные преимущественно с общим физическим состоянием и реактивно-ситуационными факторами, отмечались у гораздо меньшего числа респондентов ($n = 7$); лишь у 1 пациента тестовый показатель соответствовал умеренно выраженной депрессии. Следует отметить, что полученные в психологическом исследовании результаты соответствуют клинической оценке врачей-кардиологов, так как постановка в лист ожидания ТС исключает наличие выраженных аффективных расстройств.

При сопоставлении подгрупп больных ХСН, разделенных по клиническим (медико-биологи-

ческим) параметрам, обнаружены статистически значимые различия выраженности депрессивной симптоматики у больных ХСН различной этиологии: общий показатель депрессии выше в подгруппе больных ИБС ($n = 20$) по сравнению с подгруппой больных с дилатационной кардиомиопатией ($n = 10$) ($U = 47$, $p = 0,019$) (рис. 4).

Исследование тревожности (методика STAI) показало, что во всей выборке преобладает средний уровень ситуативной тревожности ($42,4 \pm 6,8$) и личностной тревожности ($39,7 \pm 8,1$); это может свидетельствовать о том, что средний уровень тревожности типичен для больных данной когорты.

Индивидуально-личностные особенности. При изучении личностных характеристик больных ХСН (методика BIG-V) получены следующие результаты. По шкале «Экстраверсия» преобладают средние показатели ($n = 17$); по шкале «Самосознание, организованность» преобладают средние показатели ($n = 12$) и показатели ниже среднего ($n = 10$); по шкале «Готовность к согласию, сотрудничество» преобладают показатели ниже среднего ($n = 11$); по шкале «Эмоциональная стабильность» преобладают показатели выше среднего ($n = 10$); по шкале «Личностные ресурсы» — средние показатели ($n = 9$) и показатели ниже среднего ($n = 10$).

Таким образом, можно сделать заключение об относительно гармоничном соотношении отдельных темпераментно-характерологических и поведенческих характеристик в структуре личности больных ХСН при незначительном усилении черт экстраверсии и снижении кооперативности (одновременно — повышении конкурентности, стремления к соперничеству), что в совокупности соответствует классическим представлениям о «поведенческом типе А» [6].

С помощью корреляционного анализа была выявлена взаимосвязь показателя шкалы «Экстраверсия» (методика BIG-V) с показателем методики WHO-5 ($r = 0,437$, $p = 0,016$). Полученный результат свидетельствует о том, что экстраверсия как личностная черта является одним из психологических факторов, взаимосвязанных с субъективной оценкой состояния: чем выше активность, общительность, вовлеченность пациента в социальное взаимодействие, тем лучше он оценивает актуальное физическое и эмоциональное состояние, и, наоборот, чем более интровертирован пациент, тем более мрачно он оценивает настоящее состояние и временную перспективу.

Результаты проведенного пилотного исследования когнитивной сферы больных застойной ХСН позволяют предположить, что выявленные нарушения являются ее закономерным следствием. Это предположение основано на представленных в медицинской и психологической литературе фактах снижения когнитивных функций вследствие нарушений кровообращения головного мозга и ги-

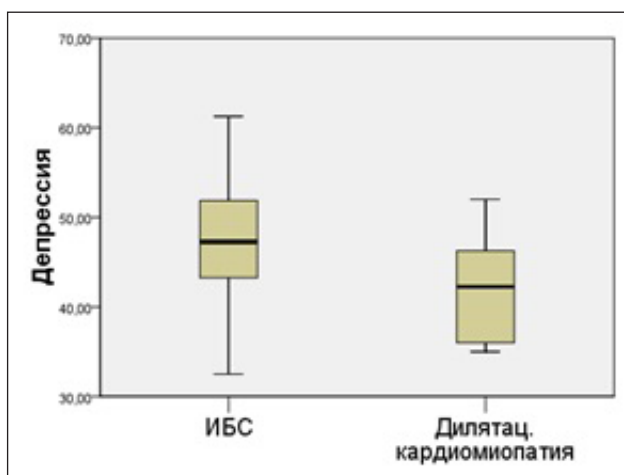


Рис. 4. Выраженность депрессивной симптоматики у пациентов с ХСН различной этиологии

Fig. 4. Severity of depression in patients with CHF of different etiology

поксии. В то же время данных о динамике когнитивных нарушений, ее связи с прогнозом лечения, выживаемостью пациентов и эффективностью послеоперационной реабилитации недостаточно. Большинство исследований, связанных с ТС, описывают период послеоперационной реабилитации или же включают единичные замеры непосредственно перед операцией [7]. Это определяет необходимость изучения динамики когнитивного функционирования больных ХСН в период подготовки к ТС. Настоящее скрининговое исследование может рассматриваться как один из шагов в этом направлении.

Скрининговое исследование 30 больных позволило выделить когнитивные функции, которые вызывают наибольшее затруднение у пациентов с тяжело протекающей ХСН: пространственный анализ и синтез, а также зрительная память, функции активного внимания (концентрация и переключаемость), психомоторные функции, оперативная память; снижен уровень абстрактно-логического мышления. Очевидно, что полученные данные должны уточняться при накоплении эмпирического материала, так как результаты изучения когнитивных функций могут быть учтены при разработке терапевтических программ для данной категории больных.

Полученные результаты показывают также прямую связь дефицита когнитивных функций с продолжительностью болезни: чем дольше длится ХСН, тем более выражено когнитивное снижение, не достигающее, однако, до степени умственного дефекта. Кроме того, была выявлена связь общего показателя успешности когнитивного функционирования с коморбидностью. В частности, показано, что сахарный диабет 2-го типа является дополнительным фактором риска для возникновения когнитивных нарушений при ХСН.

В настоящее время не существует единой точки зрения на роль депрессии и тревоги в клинической динамике ХСН: некоторые исследователи считают эти эмоциональные состояния серьезными факторами риска [8], другие авторы опровергают такие положения [9]. Полученные в настоящем исследовании данные позволяют сделать вывод о наличии взаимосвязи эмоционально-аффективного состояния пациента с этиологической принадлежностью ХСН: у пациентов, страдающих ИБС, уровень депрессивных проявлений выше, чем у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Эти результаты косвенным образом указывают также на связь выраженности аффективных расстройств с длительностью ХСН, объясняющуюся различием течения ИБС и ДКМП. На основании полученных результатов можно утверждать, что так же, как оценка когнитивных функций, оценка эмоционально-аффективного состояния и его динамики должна стать обязательным элементом лечебно-диагностического процесса в период нахождения пациента в листе ожидания ТС. В меньшей степени это относится к устойчивым индивидуально-личностным характеристикам, так как полученная в исследовании взаимосвязь субъективной оценки общего состояния и настроения с типологической характеристикой «экстраверсия/интроверсия» является не только вполне ожидаемой, но и мало поддающейся психологическому вмешательству, в отличие от когнитивных и эмоциональных особенностей, которые вполне могут стать объектом психологической коррекции и реабилитации.

Результаты проведенного исследования показывают, что, несмотря на тяжелую жизненную ситуацию (длительное ожидание операции), у большинства пациентов не наблюдается выраженной депрессивной симптоматики, а также эмоциональных нарушений. Это объясняется, прежде всего, спецификой болезни, а именно — сильной зависимостью пациентов от медицинского сопровождения, хорошей осведомленностью о болезни и постоянным пребыванием в стационаре, что формирует позитивное отношение к операции (не как к угрозе, а как к возможности вернуться к полноценной жизни). Также стоит отметить, что средний уровень как ситуативной, так и личностной тревожности является оптимальным для формирования приверженности лечению: так, высокий уровень тревоги дезорганизует поведение пациента в лечебном процессе, способствует формированию ипохондрических установок, в то время как низкий уровень тревожности связан с недооценкой состояния и нарушением комплаенса.

В заключение необходимо отметить, что в многочисленных исследованиях тревога, депрессия и когнитивные нарушения рассматриваются как факторы риска развития кардиологических нарушений, предикторы эффективности лечения и ре-

билитации [6, 10–12]. Можно предположить, что данные факторы являются предикторами исхода лечения не только на психическом, но и на соматическом уровнях, оказывают влияние на качество жизни, связанное с болезнью, а также отражаются на социальной жизни пациентов. Проверка этих предположений может быть осуществлена в дальнейшем комплексном медико-психологическом исследовании больных ХСН.

ВЫВОДЫ

1. У большинства больных ХСН в стадии 2б проявляются когнитивные нарушения различной степени тяжести. В результате пилотного исследования была выявлена значимая взаимосвязь между нарушениями когнитивной сферы и продолжительностью ХСН. При сопоставлении показателей когнитивного функционирования пациентов с ХСН, разделенных по ряду медико-биологических показателей, было выявлено статистически значимое преобладание общего показателя методики КНОКС в группе больных без сопутствующего сахарного диабета по сравнению с пациентами, страдающими сахарным диабетом 2-го типа.

2. С помощью корреляционного анализа была выявлена взаимосвязь экстраверсии пациентов с общим самочувствием в ходе лечения. Полученный результат свидетельствует о том, что экстраверсия как личностная черта является одним из психологических факторов, взаимосвязанных с субъективной оценкой состояния: чем выше активность, общительность, эмоциональная откликаемость пациента, тем лучше он оценивает актуальное физическое и эмоциональное состояние, и, наоборот, чем более интровертирован пациент, тем негативнее он оценивает настоящее состояние и временную перспективу.

3. Исследование тревожности показало, что во всей выборке преобладает средний уровень ситуативной и личностной. Депрессивная симптоматика выражена только у меньшей части выборки, это может свидетельствовать о том, что высокий уровень тревожности и выраженная депрессия нетипичны для больных данной когорты. Однако при сопоставлении подгрупп больных ХСН, разделенных по клиническим (медико-биологическим) параметрам, обнаружены статистически значимые различия выраженности депрессивной симптоматики у больных ХСН различной этиологии: общий показатель депрессии выше в подгруппе больных ИБС по сравнению с подгруппой больных с дилатационной кардиомиопатией.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. — 2010. — № 2. — С. 64–103.
2. Тонконогий И. М. Краткое нейропсихологическое обследование когнитивной сферы (КНОКС) / под ред. Ю. В. Микадзе. — М.: ПЕР СЭ, 2010. — 69 с.
3. Рыбакова Т. Г., Балашова Т. Н. Клинико-психологическая характеристика и диагностика аффективных расстройств при алкоголизме: метод. реком. — Л.: НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 1988. — 26 с.
4. Ханин Ю. А. Краткое руководство по применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера. — Л., 1976. — 12 с.
5. Яничев Д. П. Когнитивные аспекты самовосприятия личностных черт у пациентов с невротической и неврозоподобной симптоматикой: дис. ... канд. психол. наук. — СПб., 2006. — 156 с.
6. Винокур В. А. Психологические факторы в развитии психосоматических заболеваний. Психодиагностика и психокоррекция. — СПб.: Питер, 2008. — С. 176–204.
7. Vogels R. L. C., Scheltens P., Schroeder-Tanka J. M., Weinstein H. C. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature // Eur. J. Heart Fail. — 2007. — № 9. — P. 440–449. doi:10.1016/j.ejheart.2006.11.001.
8. Pozuelo L., Tesar G., Zhang J. et al. Depression and heart disease: what do we know and where are we headed? // Cleve Clin. J. Med. — 2009. — № 76 (1). — P. 59–67. DOI:10.3949/ccjm.75a.08011.
9. Дробижев М. Ю., Беграмбекова Ю. А., Мареев В. Ю., Кикта С. В. Влияние депрессии и тревоги на клинические исходы у больных ХСН // Сердечная недостаточность. — 2016. — № 17 (2). — С. 91–98. DOI: 10.18087/rhfj.2016.2.2206.
10. Еремина Д. А. Особенности когнитивного функционирования пациентов, подвергшихся прямой реваскуляризации миокарда // Вестник психотерапии. — 2014. — № 51 (56). — С. 34–49.
11. Великанов А. А., Демченко Е. А., Круглова Н. Е., Щелкова О. Ю. Психологические факторы в прогнозе социально-трудовой реабилитации больных ишемической болезнью сердца // Вестник Санкт-Петербург. ун-та. — 2012. — Сер. 12. — Вып. 3. — С. 3–19.
12. Гуреева И. А., Исаева Е. Р. Психологические особенности и отношение к здоровью у пациентов с артериальной гипертензией // Ученые записки ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. — 2015. — Т XXII. — № 4. — С. 95–98.

REFERENCES

1. Mareev V. Iu., Ageev F. T., Arutiunov G. P. (and other) National recommendations RSOC, and SSHF about diagnostics and treatment of Heart Failure (third revision). Heart Failure №2 T.10 2010, p. 64-103 (In Russ.)
2. Tonkonogy I. M. Brief Neuropsychological Cognitive Examination (BNCE). edited by Mikadze. 2010. 69 p. (In Russ.)
3. Rybakova TG, Balashova TN Clinical and psychological characteristics and diagnostics of affective disorders in alcoholism: Methodological recommendations. - L: NIPNI it. V.M. Bekhtereva, 1988. - 26 p. (In Russ.)
4. Khanin Yu. L. A short guide to the use of the scale of reactive and personal anxiety Ch. D. Spielberger. - L., 1976. - 12 p. (In Russ.)
5. Yanichev D. P. Cognitive aspects of self-perception of personality traits in patients with neurotic and neurosis-like symptoms: PhD thesis. SPb., 2006. 156 p. (In Russ.)
6. Vinokur V. A. Psychological factors in the development of psychosomatic diseases. Psychodiagnostics and psychocorrection. - St. Petersburg: Peter, 2008. - Ch. 6. - P. 176-204. (In Russ.)
7. Vogels RLC, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, Weinstein HC. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature. Eur J Heart Fail. 2007;9:440–449. doi:10.1016/j.ejheart.2006.11.001
8. Pozuelo L, Tesar G, Zhang J, Penn M, Franco K, Jiang W. Depression and heart disease: what do we know and where are we headed? Cleve Clin J Med. 2009;76(1):59–67. DOI:10.3949/ccjm.75a.08011
9. Drobizhev M. Yu., Begrambekova Yu. L., Mareyev V. Yu., Kikta S. V. The effect of depression and anxiety on clinical outcomes in patients with CHF. Journal of Heart Failure. 2016; 17 (2): 91-98. (In Russ.) DOI: 10.18087 / rhfj.2016.2.2206
10. Eremina D. A. Features of cognitive functioning of patients undergoing direct myocardial revascularization. Bulletin of Psychotherapy. - 2014. No. 51 (56). Pp. 34-49. (In Russ.)
11. Velikanov AA, Demchenko E. A. Kруглова NE, Shchelkova O. Yu. Psychological Factors in the Forecast of Social and Labor Rehabilitation of Patients with Ischemic Heart Disease. Bulletin of St. Petersburg University. - 2012. - Series 12. - Issue. 3. - P. 3-19. (In Russ.)
12. Gureeva I. L., Isaeva E. R. Psychological characteristics and attitude to health among patients with arterial hypertension. The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. 2015;22(4):95-98. (In Russ.)

Дата поступления статьи 29.04.2017

Дата публикации статьи 25.06.2017

© Коллектив авторов, 2017 г.
УДК [378.180.6:61(071.1):378.146]-036.8:612.821.1

О. В. Тюсова*, Е. Р. Исаева, А. В. Тишков, А. М. Шапоров, О. В. Павлова,
Д. А. Ефимов, Т. Д. Власов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ АКАДЕМИЧЕСКОЙ УСПЕВАЕМОСТИ СТУДЕНТОВ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

Резюме

Введение. Исследование продолжает многолетнюю работу Университета по изучению личностных свойств, особенностей саморегуляции и профессионального самоопределения студентов младших и средних курсов медицинского вуза, целью которой является создание эффективных программ комплексного психологического сопровождения студентов.

Цель исследования заключается в выявлении психологических показателей, являющихся прогностически значимыми критериями, определяющими академическую успеваемость студентов в вузе. Для изучения особенностей профессионального самоопределения, личностных свойств и особенностей саморегуляции студентов были использованы психодиагностические тесты (пятифакторный личностный опросник «Большая пятерка» П. Коста и Р. МакКрае, шкала тревожности Ч. Спилбергера — Ю. Л. Ханина, методика В. И. Моросановой «Стиль саморегуляции поведения») и специально разработанная анкета. В качестве критериев академической успеваемости студентов учитывались средний балл студентов за весь период обучения в вузе, рассчитанный как отношение суммы всех оценок к количеству сданных предметов, количество сессий, сданных без задолженностей, и наличие задолженностей.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 697 студентов III курса ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Психологическое тестирование данной выборки студентов проводилось дважды — на I и III курсе обучения. Для оценки роли психологических показателей в прогнозе академической успеваемости были использованы данные психологического тестирования этой выборки студентов на I курсе.

Результаты исследования. Результаты исследования показали, что предпосылками хорошей успеваемости могут быть низкий уровень тревожности как реакции на ситуацию и способность планировать свои действия для достижения значимых целей, а предпосылками отчисления за неуспеваемость — низкий общий уровень саморегуляции поведения, высокая общительность и низкая организованность и добросовестность.

Выводы. Полученные результаты показывают необходимость дальнейшего углубленного и системного изучения взаимосвязи психологических переменных с успешностью обучения в вузе и дальнейшего поиска критериев прогноза академической успеваемости.

Ключевые слова: академическая успеваемость, прогностические критерии, студенты, медицинский вуз, Россия

Тюсова О. В., Исаева Е. Р., Тишков А. В., Шапоров А. М., Павлова О. В., Ефимов Д. А., Власов Т. Д. Психологические показатели как прогностические критерии академической успеваемости студентов в медицинском вузе. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017;24(2):66 — 72. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-66-72.

* Автор для связи: Ольга В. Тюсова, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: toussova@hotmail.com

© Composite authors, 2017
UDC [378.180.6:61(071.1):378.146]-036.8:612.821.1

O. V. Toussova*, E. R. Isaeva, A. V. Tishkov, A. M. Shaporov, O. V. Pavlova,
D. A. Efimov, T. D. Vlasov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

PSYCHOLOGICAL INDEXES AS ACADEMIC SUCCESS PROGNOSTIC CRITERIA FOR STUDENTS IN THE MEDICAL UNIVERSITY

Abstract

Background. This study contributes to the on-going University research of personal characteristics, self-regulation features and professional self-determination among junior medical students in order to develop an effective complex system of psychological support. The **purpose** of the study was to find psychological criteria that could be significantly prognostic for academic success in the University.

Psychodiagnostic tests (Big Five P. Costa, R. McRae; State — Trait Anxiety Inventory, method of V. I. Morosanova, Style of Self-Regulation Test) and special Survey have been used to study professional self-determination, personal characteristics and self-regulation features. Grade Point Average (GPA) for the study duration, calculated as the ratio of the sum of all ratings for number of passed objects, number of sessions without debts and the existence of debts were taken as academic success criteria.

Materials and methods. The study involved 697 the 3rd year students of «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University». Psychological testing of these students were conducted twice (during the first and the third years of education). The first year psychological test results have been used to search the role of psychological parameters in academic success prognostic criteria.

Results. Lower situational anxiety and ability to program, evaluate and plan actions have been found significant in predicting higher grade point average; lower self-regulation of behavior, lower organization, conscientiousness and extraversion — in predicting expulsion from the University.

Further development. It is important to use the study results in order to develop programs of psychological support and individual approach to students with lower intellectual and personal resources at the beginning but who still would like to complete education.

Conclusions. The received results demonstrate the necessity for further in-depth and consistent study of correlation between psychological variables and academic success, and further search for academic success prognostic criteria.

Key words: academic success, prognostic criteria, students, Medical University, Russia

Toussova O. V., Isaeva E. R., Tishkov A. V., Shaporov A. M., Pavlova O. V., Efimov D. A., Vlasov T. D. Psychological indexes as academic success prognostic criteria for students in the Medical University. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(2):66–72. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-66-72.

* **Corresponding author:** Olga V. Toussova, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: toussova@hotmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Подготовка высококвалифицированных специалистов является одним из факторов повышения благосостояния во многих странах. Рост академических достижений студентов считается одной из основных целей планирования и развития высшего образования. Вместе с тем учет личностных особенностей студентов позволяет подстраивать образовательную среду под студента, тем самым повышая качество образования [1]. На становление специалиста влияет ряд важных факторов, к которым относятся не только особенности учебного процесса, но и профессиональные цели, адаптационные возможности, особенности саморегуляции и личностные характеристики обучающихся [2–4]. В связи с этим изучение личностных ресурсов, формирование профессиональных интересов студентов и адаптация студентов к требованиям вуза являются актуальными задачами современной высшей школы [5–8].

В большинстве исследований «академическая успеваемость» понимается как средний балл студента за все время обучения — GPA (grade point average) [9]. Несмотря на всю популярность среднего балла в исследованиях в области образования, отмечается его несовершенство [10]. Однако, несмотря на все недостатки, этот показатель показал хорошую надежность [11], а также оказался значимо связан с такими переменными, как уровень интеллекта, эффективность в профессиональной деятельности, профессиональный статус и престиж [12–13], продемонстрировав хороший уровень критериальной валидности [14]. Таким образом, несмотря на существующие проблемы, средний балл за все время обучения вполне успешно используется в качестве показателя академической успеваемости в большинстве исследований в области образования.

В нашем исследовании академическая успеваемость анализировалась по трем составляющим: средний балл за время обучения, количество сессий, сданных без задолженностей, и наличие задолженностей за время обучения.

Прогностические критерии академических достижений студентов, основанные на психологических показателях, традиционно подразделялись на когнитивные и личностные факторы. До недавнего времени главным условием успешности обучения считались когнитивные факторы, однако результаты исследований последних лет показали важность изучения личностных свойств, влияющих на академические достижения [15–17].

Целью исследования являлось выявление психологических показателей, являющихся прогностически значимыми критериями, определяющими академическую успеваемость студентов.

Для реализации поставленной цели были определены задачи исследования:

- 1) обобщить данные по академической успеваемости студентов III курса за весь период обучения в вузе;
- 2) соотнести психологическое тестирование, проведенное на I курсе, с данными по академической успеваемости по итогам 4 сессий;
- 3) выявить прогностически значимые психологические показатели способности к обучению в вузе и академической успеваемости.

Данное исследование продолжает многолетнюю работу кафедры общей и клинической психологии Университета по изучению социально-демографических характеристик, личностных свойств, особенностей саморегуляции и профессионального самоопределения студентов младших и средних курсов медицинского вуза, целью которой является создание эффективных программ комплексного психологического сопровождения студентов.

Таблица 1
Результаты психологического тестирования студентов на I и III курсе

Table 1

Results Psychological Testing for Students of the 1-st and 3-rd years

Параметр, баллы	I курс		III курс	
	средн. знач. (M)	стд. откл. (SD)	средн. знач. (M)	стд. откл. (SD)
Ситуативная тревожность	27,34	11,82	35,86	10,73
Личностная тревожность	43,59	10,98	41,73	9,91
Планирование	6,28	1,94	6,47	1,82
Моделирование	5,61	1,76	5,04	1,64
Программирование	6,30	1,77	6,17	1,56
Оценивание результатов	6,21	1,51	5,83	1,62
Гибкость	6,33	1,66	6,24	1,62
Самостоятельность	5,05	2,23	5,38	2,10
Общий уровень саморегуляции	31,25	5,78	30,67	5,06
Экстраверсия	22,20*	3,85	51,40*	9,11
Организованность/ добросовестность	29,36*	7,34	57,30*	9,82
Сотрудничество	32,94*	16,04	55,16*	10,33
Эмоциональная стабильность	26,40*	10,77	46,56*	12,06
Личностные ресурсы	30,03*	8,34	57,21*	7,87

* – на I и III курсе использовались разные модификации теста «Большая пятерка».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 438 студентов лечебного факультета и 259 студентов стоматологического факультета III курса Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова в возрасте от 19 до 27 лет. Участие в исследовании было добровольным и конфиденциальным. Психологическое тестирование данной выборки студентов проводилось дважды – на I и III курсе обучения.

Для оценки роли психологических показателей в прогнозе академической успеваемости были использованы данные психологического тестирования этой же выборки студентов на I курсе.

Для обобщения данных по академической успеваемости студентов за 2 года (4 сессии) обучения нами были разработаны следующие критерии:

- 1) средний балл студентов за весь период обучения в вузе, рассчитанный как отношение суммы всех оценок к количеству сданных предметов;
- 2) количество сессий, сданных без задолженностей (1 – 4);
- 3) наличие задолженностей:
 - 0 – нет ни в одну сессию;
 - 1 – хотя бы одна сессия сдана с задолженностями;
 - 2 – отчисление за академическую неуспеваемость;
 - 3 – отчисление по иной причине.

Для изучения социально-демографических характеристик и особенностей профессионального самоопределения использовалась специально разработанная анкета; для изучения личностных свойств использовались пятифакторный личностный опросник (тест «Большая пятерка» П. Коста и Р. МакКрае) и шкала ситуативной и личностной тревожности Ч. Спилбергера – Ю. Л. Ханина; для изучения особенностей саморегуляции – методика В. И. Моросановой «Стиль саморегуляции поведения». Исследование было проведено осенью 2013 г. с использованием дистанционной программы обучения и осенью 2015 г. с использованием компьютерной программы тестирования «Практика МГУ» на той же выборке студентов.

Статистическое описание данных приводилось в виде M (SD), т. е. среднее значение и стандартное отклонение для нормальных выборок и Med (25 %; 75 %), т. е. медиана, 25-й и 75-й проценти

для выборок, не согласованных с нормальным распределением. Для номинальных и порядковых данных приводилась доля или процентное соотношение встречаемых значений параметра. Различия между двумя выборками с измеряемыми параметрами определялись при помощи критерия Стьюдента или рангового критерия Манна – Уитни. Проверка нормальности согласованности проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка. При проверке гипотез критический уровень значимости принимали равным 0,05, при этом в случае множественных сравнений учитывалась поправка Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Социально-демографические характеристики, особенности профессионального самоопределения и психологический портрет студентов медицинского вуза

Большинство студентов медиков составили девушки – 69 % выборки. До поступления в вуз 57 % студентов проживали в других регионах страны. В настоящее время 34 % студентов проживают в общежитии, 33 % студентов проживают с родителями, 16 % студентов снимают жилье. 2 % студентов состоят в официальном браке, 3 % живут в гражданском браке. Дети есть у 1 % студентов. Совмещают учебу с работой 20 % студентов. Оце

Таблица 2

Сравнение психологических показателей студентов в зависимости от среднего балла за весь период обучения

Table 2

Comparison of psychological testing results by Grade Point Average (GPA)

Психологический показатель	Средний балл		Р-значение по критерию Манна–Уитни
	75 и более	менее 75	
	Med (25 %; 75 %)	Med (25 %; 75 %)	P
Экстраверсия	22 (19; 24)	22 (20; 25)	0,39
Организованность	31 (26; 35)	30 (26; 33)	0,32
Сотрудничество	34 (30; 38)	33 (30; 37)	0,06
Эмоциональная стабильность	26 (21; 30)	26 (21; 30)	0,63
Личностные ресурсы	32 (27; 35)	30 (27; 36)	0,25
Ситуативная тревожность	25 (18; 35)	27 (19; 35)	0,019
Личностная тревожность	44 (36; 50)	44 (38; 52)	0,57
Планирование	6 (5; 8)	7 (5; 8)	0,18
Моделирование	6 (4; 7)	6 (5; 7)	0,61
Программирование	7 (5; 8)	6 (5; 7)	0,003
Оценивание результатов	6 (5; 7)	6 (5; 7)	0,65
Гибкость	7 (5; 8)	7 (5; 8)	0,22
Самостоятельность	6 (5; 7)	5 (3; 7)	0,11
Общий уровень саморегуляции	32 (28; 35)	32 (28; 35)	0,85

нивают свои материальные условия как удовлетворительные и хорошие 88 % студентов.

Врачей среди родственников не имеют 46 % студентов; у 15 % есть близкие родственники врачи; родились в семьях, где оба родителя связаны с медициной, 6 % студентов; родились в семье с династией врачей — 7 %. В целом по выборке можно отметить, что 75 % студентов самостоятельно сделали выбор своей будущей профессии, в 20 % случаев в выборе помогли родители. Если бы снова пришлось выбирать профессию, то 79 % студентов все равно поступили бы в ПСПбГМУ. Однако 14 % студентов поступили бы в немедицинский вуз. В дальнейшем 69 % студентов планируют работать врачами, 25 % планируют совмещать науку и практику.

Результаты психологического тестирования студентов, проведенного на I и III курсе, приведены в табл. 1.

Анализ ситуативной тревожности (табл. 1) выявил ее нормативные показатели ($M = 27,34$ на I курсе, $M = 35,86$ на III курсе) с тенденцией к росту ситуативной тревожности на III курсе в пределах умеренных значений, что может свидетельствовать о закономерно происходящей возрастной коррекции самооценки у студентов I курса и об осознании необходимости справляться с возрастающими учебными нагрузками. Личностная тревожность находится в границах умеренных значений ($M = 43,59$ на I курсе и $M = 41,73$ на III курсе).

Изучение стиля саморегуляции поведения студентов-медиков на I и III курсах с помощью опросника саморегуляции (табл. 1) выявило средний уровень саморегуляции с тенденцией к высокому ($M = 31,25$ и $M = 30,67$ соответственно). Средний уровень был выявлен по всем шкалам опросника. Это может свидетельствовать о достаточной адекватности и гибкости реагирования на изменение условий при достижении цели.

Анализ личностных особенностей студентов на I курсе по тесту «Большая пятерка» (модификация — 30 вопросов) (табл. 1) выявил наличие низких показателей по шкале «Экстраверсия» ($M = 22,20$) и средних показателей по шкалам «Добросовестность» ($M = 29,36$), «Сотрудничество» ($M = 32,94$), «Эмоциональная стабильность» ($M = 26,40$) и «Личностные ресурсы» ($M = 30,03$). На III курсе тестирование проводилось с использовани-

ем модификации теста из 75 вопросов; были выявлены средние показатели по шкалам «Экстраверсия» ($M = 51,40$) и «Нейротизм/эмоциональная стабильность» ($M = 46,56$), показатели выше среднего по шкалам «Сотрудничество» ($M = 55,16$), «Самоконтроль/добросовестность» ($M = 57,30$) и «Личностные ресурсы» ($M = 57,21$). В целом это указывает на то, что студенты-медики на протяжении двух лет обучения характеризуются стабильностью личностной структуры и обладают такими чертами личности, как общительность, склонность к сотрудничеству, умеренная тревожность, сознательность, добросовестность и открытость новому опыту.

Взаимосвязь успеваемости с личностными характеристиками

Группы студентов с различной успеваемостью были проанализированы в отношении их личностных особенностей. Сравнение студентов по психологическим показателям в зависимости от уровня академической успеваемости приведено в табл. 2; 3.

Установлены следующие статистически значимые различия по психологическим показателям студентов (тестирование на I курсе) в зависимости от уровня академической успеваемости (критерий Манна — Уитни, критический уровень значимости менее 0,05):

Сравнение психологических показателей студентов в зависимости от отчисления за неуспеваемость

Таблица 3

Table 3

Comparison of psychological testing results by students dismissed for low achievements

Психологический показатель	Не отчисленные	Отчисленные	Р-значение по критерию Манна-Уитни
	Med (25 %; 75 %)	Med (25 % 75 %)	P
Экстраверсия	22 (20; 24)	23 (20; 26)	0,025
Организованность	31 (27; 34)	28 (24; 33)	0,023
Сотрудничество	34 (30; 37)	33 (29; 27)	0,08
Эмоциональная стабильность	26 (21; 30)	26 (21; 29)	0,17
Личностные ресурсы	31 (27; 36)	31 (26; 35)	0,66
Ситуативная тревожность	25 (18; 35)	27 (19; 38)	0,13
Личностная тревожность	44 (37; 50)	45 (36; 52)	0,80
Планирование	7 (5; 8)	6 (4; 7)	0,003
Моделирование	6 (5; 7)	5 (4; 7)	0,008
Программирование	7 (5; 8)	6 (4; 7)	0,003
Оценивание результатов	7 (6; 7)	6 (5; 7)	0,005
Гибкость	7 (5; 8)	6 (5; 7)	0,047
Самостоятельность	5 (3; 7)	5 (4; 7)	0,91
Общий уровень саморегуляции	32 (28; 36)	30 (25; 34)	5,6·10⁻⁵

— студенты, набравшие высокий (>75) средний балл за все 4 семестра обучения, имели более низкие показатели ситуативной тревожности (25 (18; 35) и 27 (19; 35)) и более высокие показатели по шкале «Программирование» Опросника саморегуляции (7 (5; 8) и 6 (5; 7));

— отчисленные за неуспеваемость студенты имели более высокие значения по шкале «Экстраверсия» (23 (20; 26) и 22 (20; 24)), более низкие значения по шкале «Организованность/Добросовестность» (28 (24; 33) и 31 (27; 34)) опросника «Большая пятерка», более низкий общий уровень саморегуляции поведения (30 (25; 34) и 32 (28; 36)), включая шкалы «Планирование», «Моделирование», «Программирование», «Оценивание результатов» и «Гибкость поведения» Опросника саморегуляции.

Таким образом, проведенный анализ различий в сравниваемых группах позволяет предположить, что предпосылками хорошей успеваемости могут быть низкий уровень тревожности как реакции на ситуацию и способность планировать свои действия для достижения значимых целей, а предпосылками отчисления за неуспеваемость — низкий общий уровень саморегуляции поведения, высокая общительность и низкая организованность и добросовестность.

Большинство студентов ПСПбГМУ им. И. П. Павлова составляют иногородние студенты

(57 %), что требует повышенного и пристального внимания многих учебных структур и специалистов, в том числе психологов, к оказанию своевременной помощи в формировании успешной адаптации студентов к социально-экономическим, климатическим условиям жизни и культурным традициям Санкт-Петербурга.

Большинство поступивших студентов (79 %) оказались устойчивы в выборе своей профессии, несмотря на все трудности обучения в медицинском вузе, и при необходимости вновь поступили бы в ПСПбГМУ; 69 % студентов планируют работать врачами. Учитывая это, необходимо уже на ранних этапах профессионального самоопределения проводить профориентационную работу как с абитуриентами, так и со студентами.

Низкая организованность и добросовестность, низкий общий уровень саморегуляции и высокая общительность оказались психологическими критериями, значимо связанными с отчислением из вуза.

Поэтому можно предположить, что высокая организованность и добросовестность, высокий уровень саморегуляции поведения (способность планировать поступки, прогнозировать последствия и оценивать результаты своих действий) и ориентированность на себя в большей степени, чем на общение с другими, — те личностные черты, которые могут стать залогом успешного обучения в медицинском вузе.

Низкая тревожность как реакция на ситуацию, способность планировать свои действия оказались прогностически важными критериями хорошей успеваемости в медицинском вузе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты в целом согласуются с данными отечественных исследований [8] и показывают необходимость более углубленного и системного изучения взаимосвязи психологических переменных с успешностью обучения в вузе и дальнейшего поиска критериев прогноза академической успешности. Психодиагностические тесты, направленные на изучение личностных качеств и особенностей саморегуляции, в данном исследовании показали свою прогностическую ценность в отношении анализа критериев обучения в медицинском вузе. Необходимо дальнейшее изучение академической успеваемости студентов на старших курсах для подтверждения значимости выявленных прогностических критериев.

Дальнейший психологический мониторинг и тестирование студентов I курса позволят выявлять так называемую «группу риска» среди студентов, у которых при поступлении выявлены более слабые личностные ресурсы, но при этом высоко желание состояться в профессии врача. Для таких студентов целесообразно разрабатывать программы психологического сопровождения, подключать к более тесному взаимодействию с ними кураторов групп, чтобы своевременно выявлять и преодолевать трудности в обучении и быстрее адаптировать студентов к условиям обучения в медицинском вузе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исаева Е. Р. Новое поколение студентов: новые проблемы и новые подходы к обучению // Современное образование: содержание, технологии, качество: Материалы XIX Международ. науч.-метод. конф., 24 апр. 2013 г. — СПб.: СПбГЭТУ «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина), 2013. — С. 15–17.
2. Тюсова О. В., Лебедева Г. Г., Исаева Е. Р. Психолого-педагогические технологии обучения в формировании профессиональных компетенций будущего врача // Инновации в здоровье нации: Материалы Всеросс. науч.-практ. конф. с международ. участием. — СПб., 2013. — С. 349.
3. Тюсова О. В., Шапоров А. М., Павлова О. В. и др. Социально-психологические особенности и профессиональная направленность студентов медицинского вуза // Ученые записки Санкт-Петербург. гос. мед. ун-та им. акад. И. П. Павлова. — 2015. — Т. XXII. — № 4. — С. 51–54.
4. Павлова О. В., Шапоров А. М., Исаева Е. Р., Тюсова О. В. Профессиональная направленность и личностные особенности студентов медицинского вуза // Психология — наука будущего: Материалы VI Международ. конф. молодых ученых. М., 19–20 нояб. 2015 г. / под ред. А. Л. Журавлева, Е. А. Сергиенко. — М.: Ин-т психологии РАН, 2015. — С. 334–338.
5. Афонькина Ю. А. Становление профессиональной направленности в развитии человека. — Мурманск: МГПИ, 2001. — 180 с.
6. Исаченкова Л. Б. Учебная мотивация студентов географического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова // Вестник Москов. ун-та. Сер. 20: Педагог. образование. — 2010. — № 2. — С. 37–49.
7. Копысова Л. А. Психолого-педагогические основы развития мотивации профессиональной деятельности обучающихся в вузах // Вестник СПбГУ. — Сер. 12. — 2010. — Вып. 2. — С. 305–310.
8. Кочергина Е. В., Най Дж. В. К., Орёл Е. А. Факторы «Большой пятерки» как психологические предикторы академической успеваемости студентов вузов // Психолог. исслед. — 2013. — Т. 6. — № 27. — С. 4.
9. Kuncel N. R., Crede M., Thomas L. L. The validity of self-reported grade point averages, class ranks, and test scores: A metaanalysis and review of the literature // Review of Educational Research. — 2005. — № 75. — P. 63–82.
10. Johnson V. E. An alternative to traditional GPA for evaluating student performance // Statistical Science. — 1997. — № 12. — P. 251–269.
11. Bacon D. R., Bean B. GPA in research studies: An invaluable but neglected opportunity // Journ. of Marketing Education. — 2006. — № 28. — P. 35–42.
12. Strenze T. Intelligence and socioeconomic success: A metaanalytic review of longitudinal research // Intelligence. — 2007. — № 35. — P. 401–426.

13. Roth P. L., BeVier C. A., Schippman J. S. et al. Meta-analysing the relationship between grades and job performance // Journal of Applied Psychology. — 1996. — № 81. — P. 548–556.

14. Poropat A. E. A Meta-Analysis of the Five-Factor Model of Personality and Academic Performance // Psychological Bulletin. — 2009. — Vol. 135. — № 2. — P. 322–338.

15. Гордеева Т. О., Кузьменко Н. Е., Леонтьев Д. А. и др. Индивидуально-психологические особенности и проблемы адаптации студентов: отличаются ли победители олимпиад от остальных? // Современные тенденции развития естественнонаучного образования: фундаментальное университетское образование / под общей ред. акад. В. В. Лунина. — М.: Изд-во МГУ, 2010. — С. 92–102.

16. Гордеева Т. О., Леонтьев Д. А., Осин Е. Н. Вклад личностного потенциала в академические достижения // Личностный потенциал: структура и диагностика / под ред. Д. А. Леонтьева. — 2011. — С. 642–668.

17. Гордеева Т. О., Осин Е. Н., Кузьменко Н. Е. и др. Об эффективности двух систем зачисления абитуриентов в химические вузы: дальнейший анализ проблемы // Личностный потенциал: структура и диагностика / под ред. Д. А. Леонтьева. — 2011. — С. 404–423.

REFERENCES

1. Isaeva E.R. Novoe pokolenie studentov: novye problemy i novye podkhody k obucheniuyu. // Materialy XIX mezhdunarodnoi nauchno-metodicheskoi konferentsii «Sovremennoe obrazovanie: sodержanie, tekhnologii, kachestvo», 24 aprelya 2013g. - SPb: Izd-vo SPbGETU «LETI» im. V.I. Ul'yanova (Lenina), 2013. - s.15-17.
2. Toussova O.V., Lebedeva G.G., Isaeva E.R. Psikhologo-pedagogicheskie tekhnologii obucheniya v formirovaniі professional'nykh kompetentsii budushchego vracha. // Materialy vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Innovatsii v zdorov'e natsii». SPb, 2013. - S.349.
3. Toussova O.V., Shaporov A.M., Pavlova O.V., Lebedeva G.G., Isaeva E.R. Sotsial'no-psikhologicheskie osobennosti i professional'naya napravlennost' studentov meditsinskogo vuza // Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im.akad. I.P.Pavlova. — Tom XXII, №4, 2015. — Izd-vo SPbGMU, 2015. — s. 51-54.
4. Pavlova O.V., Shaporov A.M., Isaeva E.R., Toussova O.V. Professional'naya napravlennost' i lichnostnye osobennosti studentov meditsinskogo vuza // Psikhologiya — nauka budushchego: Materialy VI Mezhdunarodnoi konferentsii molodykh uchenykh. 19–20 noyabrya 2015 goda, Moskva / Pod red. A. L. Zhuravleva, E. A. Sergienko. — M.: Izd-vo «Institut psikhologii RAN», 2015. — c.334-338.
5. Afon'kina Yu. A. Stanovlenie professional'noi napravlenosti v razvitii cheloveka / Yu. A. Afon'kina. — Murmansk: MGPI, 2001. — 180 s.
6. Isachenkova L.B. Uchebnaya motivatsiya studentov geograficheskogo fakul'teta MGU imeni M.V. Lomonosova // Vestnik Moskovskogo universiteta. — Ser.20. Pedagogicheskoe obrazovanie. — 2010. - №2. — S.37 -49.
7. Kopysova L.A. Psikhologo-pedagogicheskie osnovy razvitiya motivatsii professional'noi deyatel'nosti obuchayushchikhsya v vuzakh // Vestnik SPbGU. — Ser.12. 2010. Vyp.2. — s.305 — 310.
8. Kochergina E.V., Nai Dzh.V.K., Orel E.A. Faktory «Bol'shoi pyaterki» kak psikhologicheskie prediktory akademicheskoi uspevaemosti studentov vuzov // Psikhologicheskie issledovaniya. 2013. T. 6, № 27. S. 4. <http://psystudy.ru>
9. Kuncel, N. R., Crede, M., & Thomas, L. L. (2005). The validity of self-reported grade point averages, class ranks, and test scores: A metaanalysis and review of the literature. Review of Educational Research, 75, 63–82.

10. Johnson, V. E. (1997). An alternative to traditional GPA for evaluating student performance. *Statistical Science*, 12, 251 – 269.
11. Bacon, D. R., & Bean, B. (2006). GPA in research studies: An invaluable but neglected opportunity. *Journal of Marketing Education*, 28, 35 – 42.
12. Strenze, T. (2007). Intelligence and socioeconomic success: A metaanalytic review of longitudinal research. *Intelligence*, 35, 401 – 426.
13. Roth, P. L., BeVier, C. A., Schippman, J. S., & Switzer, F. S., III (1996). Meta – analysing the relationship between grades and job performance. *Journal of Applied Psychology*, 81, 548 – 556.
14. Poropat, A. E. (2009) A Meta-Analysis of the Five-Factor Model of Personality and Academic Performance. *Psychological Bulletin* Vol. 135, No. 2, 322 – 338.
15. Gordeeva T. O., Kuz'menko N. E., Leont'ev D. A., Osin E. N., Ryzhova O. N., Demidova E. D. Individual'no-psikhologicheskie osobennosti i problemy adaptatsii studentov: otlichayutsya li pobediteli olimpiad ot ostal'nykh? // *Sovremennye tendentsii razvitiya estestvennonauchnogo obrazovaniya: fundamental'noe universitetskoe obrazovanie* / Pod obshchei red. akademika V.V. Lunina. Moskva: Izd-vo MGU, 2010. С. 92 – 102.
16. Gordeeva T.O., Leont'ev D.A., Osin E.N. Vklad lichnostnogo potentsiala v akademicheskie dostizheniya. // *Lichnostnyi potentsial: struktura i diagnostika* / Pod red. D.A. Leont'eva, 2011. С. 642 – 668.
17. Gordeeva T.O., Osin E.N., Kuz'menko N.E., Leont'ev D.A., Ryzhova O.N., Demidova E.D. Ob effektivnosti dvukh sistem zachisleniya abiturientov v khimicheskie vuzy: dal'neishii analiz problemy. // *V kn.: Lichnostnyi potentsial: struktura i diagnostika* / Pod red. D.A. Leont'eva, 2011. С. 404 – 423.

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;
- в помощь клиническому врачу;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов;

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

• Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное слепое рецензирование, которое предполагает, что ни рецензент, ни автор не знают друг друга) материалов, соответствующих ее тематике, с целью их экспертной оценки.

• Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи.

• Один из рецензентов является членом редколлегии журнала. После получения двух положительных рецензий статья рассматривается на заседании редколлегии, с обязательным участием члена редколлегии, рецензировавшего статью. По итогам обсуждения выносится решение о публикации статьи, отклонении, или ее доработке под руководством назначенного члена редакционной коллегии. В случае расхождения оценки статьи внешним рецензентом и членом редколлегии может быть назначено дополнительное рецензирование.

• 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.

• Редакция обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

• Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

• Статьи публикуются в журнале бесплатно.

ИНДЕКСИРОВАНИЕ

Публикации в журнале «Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» входят в системы расчетов индексов цитирования авторов и журналов. «Индекс цитирования» — числовой показатель, характеризующий значимость данной статьи и вычисляющийся на основе последующих публикаций, ссылающихся на данную работу.

Журнал индексируется в системах:

• Российский индекс научного цитирования — библиографический и реферативный указатель, реализованный в виде базы данных, аккумулирующий информацию о публикациях российских ученых в российских и зарубежных научных изданиях. Проект РИНЦ разрабатывается с 2005 г. компанией «Научная электронная библиотека» (elibrary.ru). На платформе elibrary к 2012 г. размещено более 2400 отечественных журналов;

• Академия Google (Google Scholar) — свободно доступная поисковая система, которая индексирует полный текст научных публикаций всех форматов и дисциплин. Индекс Академии Google включает в себя большинство рецензируемых online журналов Европы и Америки крупнейших научных издательств.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf. Наилучший формат *.rtf, так как в нем исключается конфликт между различными версиями программы MS Word).

2. Объем полного текста рукописи должен составлять примерно 0,5 авторского листа (20 000 знаков).

3. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы — 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «найти и заменить»).

4. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

• Авторы статьи. При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П. С., Петров С. И., Сидоров И. П.).

• Название учреждения. Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

• Русскоязычная аннотация должна быть (если работа оригинальная) структурированной: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 200 — 300 слов. В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (анг.) или: [http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19\(psc.\)](http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19(psc.))

• Название статьи.

• Ключевые слова. Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском.

В основу настоящих требований положен House Style Guide МАИК, полностью ознакомиться можно по ссылке: <http://www.maik.ru/ru/translation/hsg/>;

- Abstract. Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка;

- Article title. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию;

Название статьи на английском языке рекомендуем давать с прописных букв (кроме предлогов и союзов): Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review;

- Author names. ФИО необходимо писать в соответствие с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Ivan I. Ivanov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN;

- Affiliation. Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий российских учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru;

- Key words. Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH);

- Полный текст (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion — Введение, Методы, Результаты и Обсуждение) с выделением соответствующих разделов;

- Благодарности на русском языке (в этом разделе должны быть указаны люди, которые помогали в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется);

- Благодарности на английском языке (Acknowledgements);

- Информация о конфликте интересов (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, дополнительные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи;

- Список литературы (и перевод).

Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (digital object identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте <http://search.crossref.org>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические

ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

Внимание, НЕ ЦИТИРУЮТСЯ:

- тезисы, учебники, учебные пособия. Материалы конференций могут быть включены в список литературы только в том случае, если они доступны, обнаруживаются поисковыми системами;

- статистические сборники (указываются в постраничных сносках);

- диссертации без депонирования не указываются вообще!

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

Примеры оформления:

Дулаев А. А., Цег А. Н., Усубалиев А. Н., Ильющенко К. Г., Муштин Н. Е. Результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава при переломах вертельной области бедренной кости у пациентов пожилого возраста. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2016;23(1):54–58.

Aleksandr K. Dulaev, Aleksandr N. Tsed, Kutmunaly T. Usubaliev K.N., Konstantin G. Iljushchenko, Nikita E. Mushtin Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I P Pavlova. 2016;23(1):54–58. (In Russ.)

- References (список литературы на английском языке).

Внимание! Все имена авторов русскоязычных источников пишем на транслите в системе «BSI», а имена авторов иностранных источников — на английском. Название русскоязычных журналов на английском должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале. Указывать всех авторов. Менять очередность авторов в изданных источниках не допускается. В начале пишется фамилия автора, затем — инициалы.

При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names/Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, присылаемой в редакцию журнала;

- Таблицы должны быть выполнены в программе MS Word. Их следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четкие обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Названия таблиц желательно переводить на английский;

- Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подписью. Кроме того, для каждого рисунка должен быть предоставлен отдельный файл того программного обеспечения, в котором рисунок был выполнен (*.png, *.xls, *.cdr и т. п.). Ссылки на рисунки в тексте обязательны. Подписи к рисункам необходимо переводить на английский;

• Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpg, *.tif, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображении нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (*пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович*).

5. Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

6. Сопроводительные документы. При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо). Сопроводительное письмо должно содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

7. Письмо-сопровождение, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов "название статьи" в неограниченном количестве экземпляров в журнале "Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова", включая электронную версию журнала».

МАТЕРИАЛЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ СЛЕДУЕТ ЗАГРУЖАТЬ НА САЙТ ЖУРНАЛА

Информация по заполнению электронной формы для отправки статьи в журнал подробно описана на сайте <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8,
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Редакция журнала «Ученые записки СПбГМУ».

телефон: 338-70-07
факс: 8 (812) 338-70-07
e-mail: nauka@spb-gmu.ru
<http://www.sci-notes.ru>

Главный редактор — академик РАН, профессор С. Ф. Багненко
Зам. главного редактора — профессор Э. Э. Звартау
Зам. главного редактора — чл.-корр. РАН, профессор Ю. С. Полушин

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 РИЦ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Адрес: 193089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8
Телефон: (812) 338-66-77
Факс: (812) 338-66-77

REGULATIONS FOR AUTHORS

The «The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University» («The Scientific Notes 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 Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science the journal «Notes 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.

The journal offers the following sections:

- editorials;
- original papers;
- reviews and lectures;
- discussions;
- practical guidelines
- brief information;
- history and present day events;
- historical calendar;
- information on the schedule of conferences, symposia, and congresses.

PEER REVIEW PROCESS

• Editorial staff provides expert analysis (double blind review, implying that neither author nor reviewer know each other) of the materials, going with its subject for the purpose of its expert analysis.

• All the readers are acknowledged specialists in the subject of reviewed materials and have had publications on the subject of reviewed article during the last 3 years.

• One of the readers is a member of editorial board of the journal. Having received two appreciations, the article was considered at the meeting of editorial board with obligatory participation of the member of editorial board who reviewed the article. Following the results of the discussion a decision is made about the publication of the article, its rejection or its adaptation under the guidance of appointed member of editorial board. In case of discrepancy of evaluation of the article by the external reviewer and the member of the editorial board, additional peer review can be set up.

• Pursuant to written reviews and conclusion of the Editorial board the manuscript is accepted for printing, sent to the author (coauthors) for adaptation or rejected.

• In case of refusal in publication of the article the editorial staff sends a reasoned refusal to the author.

• The Editorial staff will send copies of the reviews to the Ministry of Education and Science of the Russian Federation in case of corresponding inquiry sent to the editorial staff of the journal.

- Reviews are kept in the publishing house for 5 years.
- Articles are published in the journal free of charge.

INDEXATION

Articles in «The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University» are included into systems of settlements of citation indexes of authors and journals. «Citation index» is an index number, characterizing significance of this article, which can be calculated based on following publications, referring to this paper.

The journal is indexed in several systems:

Russian Scientific Citation Index (RSCI) — a database, accumulating information on papers by Russian scientists, published in native and foreign titles. The RSCI project is under development since 2005 by «Electronic Scientific Library» foundation

(elibrary.ru). Over 2400 of national journals had been published on platform elibrary by 2012.

Google Academy (Google Scholar) is a freely accessible web search engine that indexes the full text of scholarly literature across an array of publishing formats and disciplines. The Google Scholar index includes most peer-reviewed online journals of Europe and America's largest scholarly publishers, plus scholarly books and other non-peer reviewed journals.

AUTHOR GUIDELINES

Preparing the manuscript, authors are kindly requested to adhere to the following regulations based on the «Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals», developed by the International Committee of Medical Journal Editors:

1. Manuscript requirements. We accept submissions strictly online, via the form available at our website.

Please upload your manuscript as a Microsoft Office Word document (*.doc, *.docx and *.rtf formats).

2. Length of the manuscript should not exceed 0,5 of authors sheet (20 000 characters).

3. Text formatting. Lettering in Times New Roman is preferable in all cases (font size 12 pt with 1.0 line spacing and 2 cm margins). Kindly refrain from using underlining in your document (italic and bold formatting is acceptable). You should delete all recurrent gaps and odd line breaks (in automatic mode by means of service Microsoft Word «find and replace»).

4. File structure. The journal editorial board prefers to receive a manuscript as a single complete file with all figures, tables and any additional supplemental materials. Please organize your text according to the following template:

- Writing an abstract;
- Article title. Best article titles bear short, clear and distinctive messages;
- Authors and their affiliated institutions, linked by superscript numbers, should be listed beneath the title on the opening page of the manuscript. Please provide us with: names, affiliations and scientific degrees for all authors; contact information (an e-mail address) for all authors (an e-mail address for corresponding author will be published in open access to facilitate contact with your team);
- Abstract of an original study should start with some brief background information and statement of the study's AIMS, followed by MATERIALS & METHODS and finishing with the RESULTS. The closing sentence should outline the main CONCLUSIONS of the study in the most comprehensible terms. Please note that your abstract should be within 200 – 300 words;
- Choice of keywords. MeSH (Medical Subject Headings) thesaurus is a preferred source for choosing keywords. Please make sure to add 3 to 10 concise and accurate keywords, preferably chosen from the MeSH (Medical Subject Headings) thesaurus.

The body of the text should start with a brief introduction, describing the paper's significance. In the case of an original study, the body of the paper should follow a common structured approach to the description of the studies aim, its materials, methods and results, as well as Discussion and Conclusions sections.

Acknowledgements section may be presented in Russian, English or both languages. It should comprise the following:

Clarification regarding any potential or actual conflicts of interest of the authors. Any affiliations, financial relations, financial or political interests in the manuscript as a whole or in part, including employment and other liabilities that may result in withholding or deliberate corruption of data or adversely influenced interpretation, are considered a conflict of interest and must be explicitly stated as such. Please note that conflicts of interest do not impede a publication, though failure to disclose one does.

A brief list of funding sources for the results reported in the paper, as well as the publication process itself (e.g. a commercial organization, a foundation or government grant, etc.).

An optional note describing the roles or responsibilities of the authors. You may also place here an acknowledgment for any individuals or organizations that assisted in your work.

– List of references should be organized according to the guidelines by U.S. National Information Standards Organization NISO Z39.29-2005 [R2010]) in Vancouver style. For detailed instructions on bibliographic formatting, see «References list guidelines». The following are the principle points you should be aware of while preparing your manuscript for submission:

References should be numbered in the order in which they are cited.

Important! The following materials are NOT QUOTED:

– theses, textbooks, teaching guides. Materials of conferences can be included into the references only if they are available and can be found by search systems;

– statistic digests (indicated in page-by-page footnotes);

– Dissertations without depositing are not indicated at all!

The sources in the references can be printed (published, edited by polygraphic means) and Internet versions (books, having ISBN, or articles from periodicals, having ISSN).

Number of references is limited to 60 for literature reviews, and to 20 for original studies and lectures.

Within the body of the text references should be provided in Arabic numerals enclosed in square brackets.

A complete list of all authors should be presented in every bibliographical entry. Please put an «et al.» notation after the third name if cited paper has more than 4 authors. Do not shorten titles of your citations. Shortened journal titles should correspond to the MedLine catalogue. If the journal is not indexed by MedLine, please provide its full title.

• Enumerate your tables, give those a heading and clearly marked columns that would be easy to read and comprehend. Please make sure that table data is in line with the numbers in the body of the text (but does not simply duplicate them).

• Reduce graphical material to minimum (unless the nature of your study dictates otherwise). Photographs should be rich in contrast, illustrative artwork – clear and of high resolution (dpi). Pictures, screenshots and other not drawn illustrations should

be submitted as separate files via our web form in *.jpg, *.bmp or *.gif formats. The absolute minimum for acceptable resolution is 300 dpi, though higher is preferable. Do keep in mind that image files should be tagged with numbers corresponding to the enumeration within the manuscript. In addition, file description should provide the caption of your image as it would appear in the paper (exp.: Fig. 1. Elliott Proctor Joslin, M.D. (1869 – 1962)).

Graphs should be labeled on the ordinate and abscissa with the parameter or variable being measured, the units of measure, and the scale.

Units should be metric and follow SI convention.

Kindly take care to provide references to all of your supplementary materials (tables, graphs, etc.) within the body of the text.

5. Ethics statement. In accordance with COPE (Committee on Publication Ethics) guidance authors must provide an ethics statement if the study made use of human or vertebrate animal subjects and/or tissue. Approval from the relevant body is required for studies involving: humans (live or tissue), including studies that are observational, survey-based, or include any personal data; animals (live or tissue), including observational studies; non-commercial cell lines.

6. Supporting documents. The journal editorial board requires authors to submit a scanned copy of a cover letter from their institution in *.pdf format. We expect a cover letter to summarize concisely why your paper is a valuable addition to the scientific literature and briefly relate your study to previously published work. Cover letter should be authenticated by seal and be signed by the head of your institution and by all of your co-authors. We require a separate letter for each of the affiliations declared in the manuscript.

7. Covering letter, signed by each author: «Hereby I confirm cession of rights for publication of the article Full name of the authors "name of the article" in unrestricted number of copies in the journal "The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University", including Internet version of the journal».

Using the WEB-form to submit a manuscript. Indexing in Russian and international databases requires certain metadata to be provided for your paper.

SOFT COPIES OF MATERIALS SHOULD BE UPLOADED TO THE WEBSITE OF THE JOURNAL

Information of filling in of electronic form for sending article to the journal can be found on the website <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, St. Petersburg, 6-8 Lev Tolstoy str.,
Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg
State Medical University
Editorial Office of the journal «The Scientific Notes of IPP-SPSMU»

Tel.: 7 (812) 338-70-07
Fax: 7 (812) 338-70-07
e-mail: nauka@spb-gmu.ru
<http://www.sci-notes.ru>

Editor-in-chief – *S. F. Bagnenko*, MD, PhD, DMSc, academician of RAMS, professor
Deputy Editors – *E. E. Zvartau*, MD, PhD, DMSc, professor
Deputy Editors – *Yu. S. Polushin*, MD, PhD, DMSc, professor, corresponding member of RAS

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 26.06.2017 Формат бумаги 60×90^{1/8}.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 9,75. Тираж 1000 экз. № 244/17.
РИЦ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8.
© УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2017