

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 · № 3 · 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

Витрицук 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

Толоян 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

Обзоры и лекции

Е. Л. Назарова, В. И. Шардаков

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ
В РАЗВИТИИ ГЕМОБЛАСТОЗОВ 7

А. Н. Плеханов, Т. А. Епифанова

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭЛЕКТРОХИРУРГИИ ПРИ ВЛАГАЛИЩНОЙ ГИСТЕРЭКТОМИИ 22

Организация здравоохранения

А. А. Лобжанидзе, Б. Л. Цивьян

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ СТАЦИОНАРЗАМЕЩАЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЙ
В ПРАКТИКЕ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ЖЕНЩИНАМ
С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ СФЕРЫ 28

С. В. Серафимов

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА ВРАЧЕЙ-ОФТАЛЬМОЛОГОВ
О МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОМ ОСНАЩЕНИИ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ 35

Оригинальные работы

О. М. Распопова, Л. Б. Митрофанова, Б. Э. Гальковский, У. А. Цой, Е. Н. Гринева, А. А. Пальцев, В. Р. Родичкина

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ФАКТОРА
ТРАНСКРИПЦИИ *NEUROD1* В РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА 40

А. А. Скоромец, И. С. Луцкий

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА НА ФОРМИРОВАНИЕ РАННИХ ПРИЗНАКОВ
ЦЕРЕБРАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИЗУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСА
ИНТИМА-МЕДИА СОННЫХ АРТЕРИЙ 48

В. Н. Трезубов, О. А. Волковой, Е. А. Булычева, А. В. Кончаковский, Ю. В. Алпатьева

ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ОПТИМИЗАЦИИ ИМПЛАНТАЦИОННОГО
ПРОТЕЗИРОВАНИЯ И ОТНОШЕНИЕ ИХ К РЕЗУЛЬТАТАМ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО
ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ (социологическое исследование) 56

Н. Д. Ёлшин, А. Б. Чухловин, Н. А. Кузубова, И. А. Шаханова, О. Н. Титова

РОЛЬ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ 65

В помощь практическому врачу

А. А. Яковлев, Е. С. Тарабанова, А. Г. Смочилин, Р. А. Гапешин, М. В. Яковлева

ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С МОНОКЛОНАЛЬНОЙ
ГАММАПАТИЕЙ НЕУСТАНОВЛЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ: описание клинического случая
и обзор литературы 71

Неофидов Н. А., Краснов В. С., Родионова О. В., Бубнова Е. В., Тотолян Н. А.

ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, АССОЦИИРОВАННОЕ С АНТИ-RO/SS-A- И АНТИ-LA/SS-B-
АНТИТЕЛАМИ: клинические наблюдения и обзор литературы 82

CONTENTS

Reviews and lectures

- E. L. Nazarova, V. I. Shardakov
ROLE OF POLYMORPHISMS OF TOLL-LIKE RECEPTORS SIGNALING PATHWAY GENES
IN THE DEVELOPMENT OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES 7
- A. N. Plekhanov, T. A. Epifanova
USING ELECTROSURGERY DURING VAGINAL HYSTERECTOMY 22

Health care organization

- A. A. Lobganidze, B. L. Tsivyan
THE EFFECTIVENESS OF THE IMPLEMENTATION OF TECHNOLOGY SUBSTITUTING INPATIENT
TREATMENT DURING THE MEDICAL CARE PROVISION TO WOMEN WITH BENIGN
GYNECOLOGICAL NEOPLASMS 28
- S. V. Seraphimov
RESULTS OF THE SURVEY CONDUCTED AMONG OPHTHALMOLOGISTS ON THE ISSUE
OF EQUIPMENT OF MEDICAL INSTITUTIONS WITH OPHTHALMOLOGY DEVICES 35

Original papers

- O. M. Raspopova, L. B. Mitrofanova, B. E. Galkovsky, U. A. Tsoy, E. N. Grineva, A. A. Palcev, V. R. Rodichkina
CLINICAL AND MORPHOLOGICAL RESEARCH INTO THE ROLE OF THE TRANSCRIPTION
FACTOR NEUROD1 IN VARIOUS TYPES OF PITUITARY ADENOMAS 40
- A. A. Skoromec, I. S. Lutskiy
THE EFFECT OF CHRONIC STRESS IN DEVELOPMENT OF THE FIRST SIGNS OF CEREBRAL
ATHEROSCLEROSIS BASED ON THE RESEARCH INTO THE INTIMA MEDIA COMPLEX
OF CAROTID ARTERY 48
- V. N. Trezubov, O. A. Volkovoy, E. A. Bulycheva, A. V. Konchakovskiy, Ju. V. Alpatyeva
PATIENTS' LIFE QUALITY DYNAMICS UPON OPTIMIZING THE IMPLANT PROSTHODONTICS
AND THEIR ATTITUDE TO THE RESULTS OF DENTAL ORTHOPAEDIC TREATMENT
(sociologic analysis) 56
- N. D. Elshin, A. B. Chukhlovin, N. A. Kuzubova, I. A. Shakhanova, O. N. Titova
A ROLE OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME IN CHRONIC OBSTRUCTIVE
PULMONARY DISEASE 65

Practical guidelines

- A. A. Yakovlev, E. S. Tarabanova, A. G. Smochilin, R. A. Gapeshtin, M. V. Yakovleva
PARAPROTEINEMIC POLYNEUROPATHY ASSOCIATED WITH MONOCLONAL GAMMOPATHY
OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE: clinical case description and literature review 71
- N. A. Neofidov, V. S. Krasnov, O. V. Rodionova, E. V. Bubnova, N. A. Totolyan
THE NEUROLOGICAL DISORDERS ASSOCIATED WITH THE ANTI-RO/SS-A- AND ANTI-LA/SS-B-
ANTIBODIES: case presentations with the literature review 82



© Е. Л. Назарова, В. И. Шардаков, 2017 г.
УДК 616.155.1-007.1:575.15

Е. Л. Назарова*, В. И. Шардаков

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров, Российская Федерация

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РАЗВИТИИ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

РЕЗЮМЕ

Большинство гемобластозов характеризуется aberrantным функционированием иммунной системы. Проведенные исследования указывают на важную роль в возникновении злокачественных заболеваний гемопоэтической системы генетических факторов, одними из которых являются гены внутриклеточных сигнальных путей, особенно тех, которые вовлечены в реализацию противоопухолевого иммунного ответа. В обзоре представлены обобщенные данные, касающиеся исследований полиморфизма генов молекул сигнальных путей Толл-подобных рецепторов, чья роль в развитии и течении различных типов гемобластозов считается доказанной.

Ключевые слова: лимфома, лейкоз, множественная миелома, Толл-подобные рецепторы, полиморфизм генов

Назарова Е. Л., Шардаков В. И. Роль полиморфизма генов сигнальных путей Толл-подобных рецепторов в развитии гемобластозов. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017; 24 (3): 7–21. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-7-21.

* **Автор для связи:** Елена Львовна Назарова, ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», ул. Красноармейская, д. 72, г. Киров, Россия. E-mail: nazarova@niigpk.ru.

© E. L. Nazarova, V. I. Shardakov, 2017
UDC 616.155.1-007.1:575.15

E. L. Nazarova*, V. I. Shardakov

Federal State Budget Institution of Science «Kirov Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical-Biological Agency», Russia

ROLE OF POLYMORPHISMS OF TOLL-LIKE RECEPTORS SIGNALING PATHWAY GENES IN THE DEVELOPMENT OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

ABSTRACT

Most hematological malignancies are characterized with aberrant functioning of the immune system. The conducted studies indicate an important role in the development of malignant hematopoietic diseases arising from genetic factors, including the genes of intracellular signalling pathways, especially those involved in the implementation of an antitumor immune response. The review presents aggregated data on polymorphism studies of the toll-like receptors signalling pathway molecules of genes whose role in the development and course of various types of hematological malignancies is considered to be proven.

Keywords: lymphoma, leukemia, multiple myeloma, toll-like receptors, gene polymorphism

Nazarova E. L., Shardakov V. I. Role of Polymorphisms of Toll-like Receptors Signaling Pathway Genes in the Development of Hematological Malignancies. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(3):7–21. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-7-21.

* **Corresponding author:** Elena L. Nazarova, Federal State Budget Institution of Science «Kirov Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical-Biological Agency», Russia, Krasnoarmeyskaya street, 72, Kirov, Russia. E-mail: nazarova@niigpk.ru.

Субстратом заболеваний системы крови являются гемопоэтические клетки, находящиеся на различных стадиях дифференцировки, которая генетически строго регламентирована. В эпоху расшифровки генома достигнут фундаментальный прогресс в понимании основных механизмов патогенеза гемобластозов, позволяющий сделать

шаг в направлении развития персонализированной медицины [1]. Паттерн-распознающие рецепторы — это первое звено в сложном механизме распознавания «своего» и «чужого» генетического материала, где в качестве последнего могут выступать опухолевые клетки и молекулы, образующиеся в процессе их жизнедеятельности

и гибели [2]. Среди этих рецепторов наиболее хорошо изученными являются Толл-подобные рецепторы (TLRs – toll-like receptors), которые у человека представлены 10 изоформами [3]. Они представляют собой трансмембранные протеины I типа с внеклеточным доменом в виде лейцин-богатых повторов (LRR – leucine-rich repeats) и цитоплазматическим доменом, гомологичным рецептору интерлейкина (IL – interleukin) 1 [2]. Для большинства из них установлены лиганды, а также молекулярные компоненты путей сигнальной трансдукции, приводящие к активации факторов транскрипции, которые ответственны за регуляцию определенного набора генов иммунного ответа [3]. Изучено четыре адапторных белка, взаимодействующих с TIR (Toll/interleukin-1 receptor)-доменами TLRs: MYD88 (myeloid differentiation primary response protein), MAL/TIRAP (MYD88 adapter-like/toll-interleukin 1 receptor (TIR) domain containing adaptor protein), TRIF (TIR-domain containing adaptor-inducing interferon- β protein) и TRAM (translocating chain-associating membrane protein) [4, 5]. Эти адапторные белки обеспечивают проведение сигналов с TLRs, IL1R и IL18R путем гомофильного взаимодействия с TIR-доменами рецепторов, с одной стороны, и доменами смерти серин-треониновых протеиназ IRAK (interleukin-1 receptor-associated kinase), TBK1 (TANK-binding kinase 1) – с другой. Благодаря этим адапторным протеинам формируются межбелковые контакты в проксимальных частях путей сигнальной трансдукции, которые завершаются активацией соответствующих транскрипционных факторов (NF- κ B – nuclear factor κ B), IRFs (interferon regulatory factors) и т. д.), транслоцирующихся из цитоплазмы в ядро и взаимодействующих со специфическими

сайтами в области промоторов и энхансеров генов иммунного ответа, ответственных за синтез белков и пептидов, вовлеченных в той или иной степени в иммунный ответ организма [3, 4]. Было высказано предположение, что именно активация NF- κ B является важным условием для роста и прогрессирования опухолей, которая реализуется передачей сигналов через различные адаптеры [5–7]. В большинстве случаев при связывании лиганда с TLRs инициируется внутриклеточная передача сигналов посредством включения цитоплазматического адаптера MYD88 (рис. 1).

После стимуляции TLRs MYD88 встраивается в активированный рецепторный комплекс в качестве гомодимера и образует комплекс с IRAK4, что способствует активации киназ IRAK1 и IRAK2. IRAK1 затем приводит к запуску TRAF6 (TNF-receptor-associated factor) 6 и катализирует полиубиквитинирование киназы MAP3K (mitogen activated protein kinase) 7, которая, в свою очередь, фосфорилирует IKK β (каталитический компонент мультибелкового комплекса IKK) и запускает активацию NF- κ B [1].

Исследования с использованием метода секвенирования нового поколения (next-generation sequencing – NGS) выявили мутации гена MYD88 при ряде злокачественных новообразований гемопоэтической системы, большинство из которых представлено опухолями лимфатической системы [1, 5]. Продукт гена MYD88 – белок, состоящий из N-концевого домена смерти, участка связывания и C-концевого TIR-домена, который обеспечивает контакт с TIR-доменами TLRs после активации ими процесса передачи сигнала. Почти все мутации гена MYD88 при В-клеточных опухолях затрагивают TIR-домен. Хотя существует много разнообразных мутаций гена MYD88, наиболее распространенным является замещение L265P [8]. Мутация MYD88 L265P встречается в 90–100 % макроглобулинемии Вальденстрема (WM – Waldenstrom macroglobulinemia), ~50 % IgM-секретирующей моноклональной гаммапатии неясного значения (MGUS – monoclonal gammopathy of undetermined significance), ~30 % диффузной В-крупноклеточной лимфомы из активированных В-клеток (ABC DLBCL – activated B-cell type of diffuse large B-cell lymphoma), ~10 % лимфомы маргинальной зоны селезенки (SMZL – splenic marginal zone lymphoma), 2–10 % хронического лимфолейкоза (CLL – chronic lymphocytic leukemia), 69 % случаев кожной диффузной В-крупноклеточной лимфомы (CBCL – cutaneous diffuse large B cell lymphoma) и 38 % первичной лимфомы центральной нервной

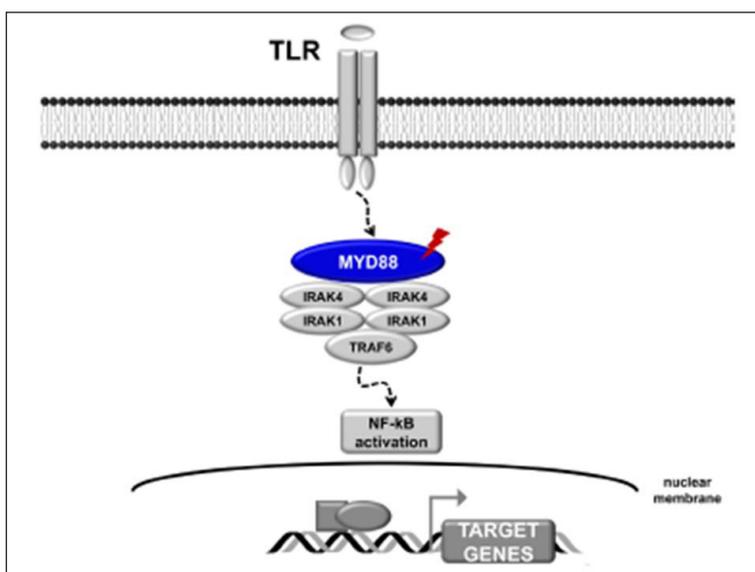


Рис. 1. Путь передачи сигналов TLRs с участием адапторных белков [1]
 Fig. 1. The path of TLRs signaling with the participation of adapter proteins [1]

системы (PCNSL – primary central nervous system lymphoma) [1, 2]. В целом мутации MYD88 обнаружены в 22 % случаев лимфоидных опухолей в соответствии с базой данных COSMIC (Catalog of somatic mutations in cancer, Sanger Institute, UK) [5]. ABC DLBCL, особенно агрессивный подтип DLBCL, чей патогенез базируется на постоянно активированном NF- κ B, часто содержит мутации MYD88. Так, 39 % образцов опухоли имели мутации MYD88, и 29 % из них заключались в единичной замене нуклеотида лейцина на пролин в положении 265 (L265P). Изучение клеточных линий лимфомы с нокаутом shRNA (small hairpin RNA) MYD88 выявило, что мутации MYD88 являются ключевыми для выживания этих клеток и для высокой транскрипционной активности фактора NF- κ B [2]. Мутация L265P, так же, как и другие MYD88-мутации, кластеризована в эволюционно-консервативной β -петле TIR-домена, которая предназначена для изменения структуры MYD88 в целях обеспечения спонтанного и независимого от активации его взаимодействия с IRAK4 и IRAK1. В клетках В-лимфоидных опухолей, содержащих мутации MYD88, отмечается постоянный измененный транспорт в ядро сигнального комплекса, который включает в себя фосфорилированный IRAK1, что приводит к конститутивной активации NF- κ B [1, 2], увеличению пролиферативного потенциала опухолевых клеток и продолжительности их жизни. Мутация L265P влияет не только на повышенную активность NF- κ B, но и на усиленную передачу сигнала комплексом JAK-STAT3 (Janus kinase-signal transducer and activator of transcription 3), а также на продукцию таких провоспалительных цитокинов, как IL-6, IL-10 и интерферон (IFN – interferon)- β . Синтез этих цитокинов дополнительно активирует передачу сигнала JAK-STAT3, увеличивая выживаемость клеток лимфомы (рис. 2) [2, 9].

Злокачественные В-клетки способны манипулировать различными сигнальными путями, которые являются основными для поддержания нормального гомеостаза В-лимфоцитов. Многие из этих путей передачи сигнала способствуют постоянной активации NF- κ B. NF- κ B включает в себя небольшое семейство факторов транскрипции, в том числе членов NF- κ B/Rel (reticuloendotheliosis viral oncogene homolog) – RelA, RelB, c-Rel, NF- κ B B1 и NF- κ B B2. Эти белки в цитоплазме неактивны за счет их ассоциации с ингибирующим протеином – I κ B β . Передача сигналов NF- κ B может происходить по классическому и альтернативному путям (рис. 3*).

Классический путь передачи сигналов NF- κ B активируется рядом триггеров при стимуляции рецепторов фактора некроза опухоли (TNF – tumor necrosis factor). Начальный сигнальный каскад вовлекает TRAF5 и TRAF6, которые активируют се-

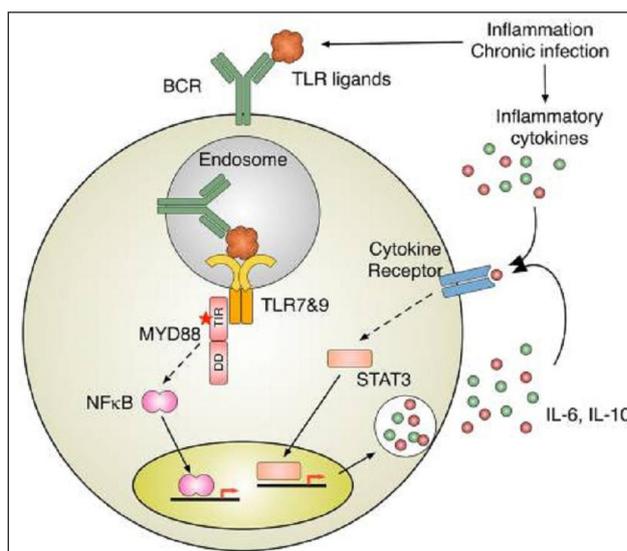


Рис. 2. Индукция активации В-клеток [2]
Fig. 2. Induction of B-cell activation [2]

рин-треонинкиназу MAP3K7, фосфорилирующую киназу IKK β (IKK β). Этот путь может быть заблокирован на данном этапе белком TNFAIP3 (TNF alpha induced protein 3), который способствует инактивации передачи сигнала через нарушение убиквитинилирования IKK β и TRAF6. Активированная IKK β фосфорилирует I κ B β -протеин, индуцируя его многократное убиквитинилирование и последующую деградацию в протеасомах. После деградации I κ B β высвобождается цитоплазматический транскрипционный фактор NF- κ B, который затем транслоцируется в ядро, где он регулирует синтез генов [1].

Альтернативный путь NF- κ B связан с рецепторами CD40 и BAFF (B-cell activating factor). После связывания с рецептором разрушается негативный регуляторный комплекс TRAF3/MAP3K14-TRAF2/BIRC3 (Baculoviral IAP Repeat Containing 3), что способствует цитоплазматическому высвобождению и стабилизации MAP3K14 – основной активирующей киназы альтернативного пути передачи сигнала NF- κ B. Стабилизированный MAP3K14 активирует IKK α -киназу, которая, в свою очередь, непосредственно фосфорилирует NF- κ B/p100, вызывая частичный протеолиз частицы p100 в p52 в протеасомах. Белок p52 димеризуется с RelB для транслокации в ядро, где он регулирует транскрипцию генов [1].

Обнаружена также связь между развитием злокачественных заболеваний системы крови и мутациями каскада генов ERK1/2 (extracellular signal – regulated kinases 1/2) MAPK (рис. 4) [5]. Пути передачи сигнала TLRs на рис. 4 схематично разделены на три секции: верхняя включает в себя сенсоры, центральная является общей для

* Цветное исполнение рис. 3–5 см. на сайте: <http://www.sci-notes.ru/jour/index>. – Ред.

MYD88-зависимой передачи сигналов, нижняя — нисходящие эффекторные пути. Продукты генов, которые часто мутируют при лимфоидных новообразованиях, выделены желтым цветом в верхней и центральной частях или зеленым — в эффекторных путях. В центральной части серые кружки представляют собой цепочки убиквити-на, связанные через лизин, а бледно-желтые шестиугольники — линейные убиквитиновые цепи. В клетках культуры НЕК293 (human embryonic kidney 293) найдена неоднородная экспрессия MYD88 [L265P], приводящая к фосфорилированию ERK1/2 MAPK в дополнение к активации NF-κB. Более того, эта активация зависит от протеинкиназы TPL2 (tumor promoting locus 2, также известной как MAP3K8 или COT), расположенной ниже комплекса ИКК. Запуск ERK1/2 приводит к активации MYC (avian myelocytomatosis viral oncogene homolog) и hnRNPA1 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1) — двух белков, способствующих образованию злокачественных лимфоидных новообразований. Предполагают, что TLRs-опосредованная активация

ERK1/2 через TPL2 может быть одним из путей онкогенеза. Передача сигнала киназами MAPK также может быть важным фактором развития опухолей. Интересно, что все семь генов, идентифицированных как несущие мутации с порогом, превышающим частоту встречаемости 0,25 %, являются частью эффекторных путей TLRs и могут быть связаны с ERK1/2 MAPK-путями. В связи с обнаружением мутаций в сетях передачи сигнала TLRs была сформулирована следующая гипотеза: ингибирование активации ERK1/2 MAPK нарушает трансформацию лимфоцитов в зависимости от активации MYD88. Постоянная активность ERK является отличительной чертой многих злокачественных В-клеточных новообразований. Удивительно, но восходящие сигналы, регулирующие активацию ERK в В-клетках, плохо изучены. Активация ERK1/2 может происходить по классическому пути RAS-RAF-MKK1/2 в ответ на активацию фактора роста. Однако ERK1/2 может также активироваться и другим сигнальным путем, через активацию TPL2. Активация TPL2 требует фосфорилирования

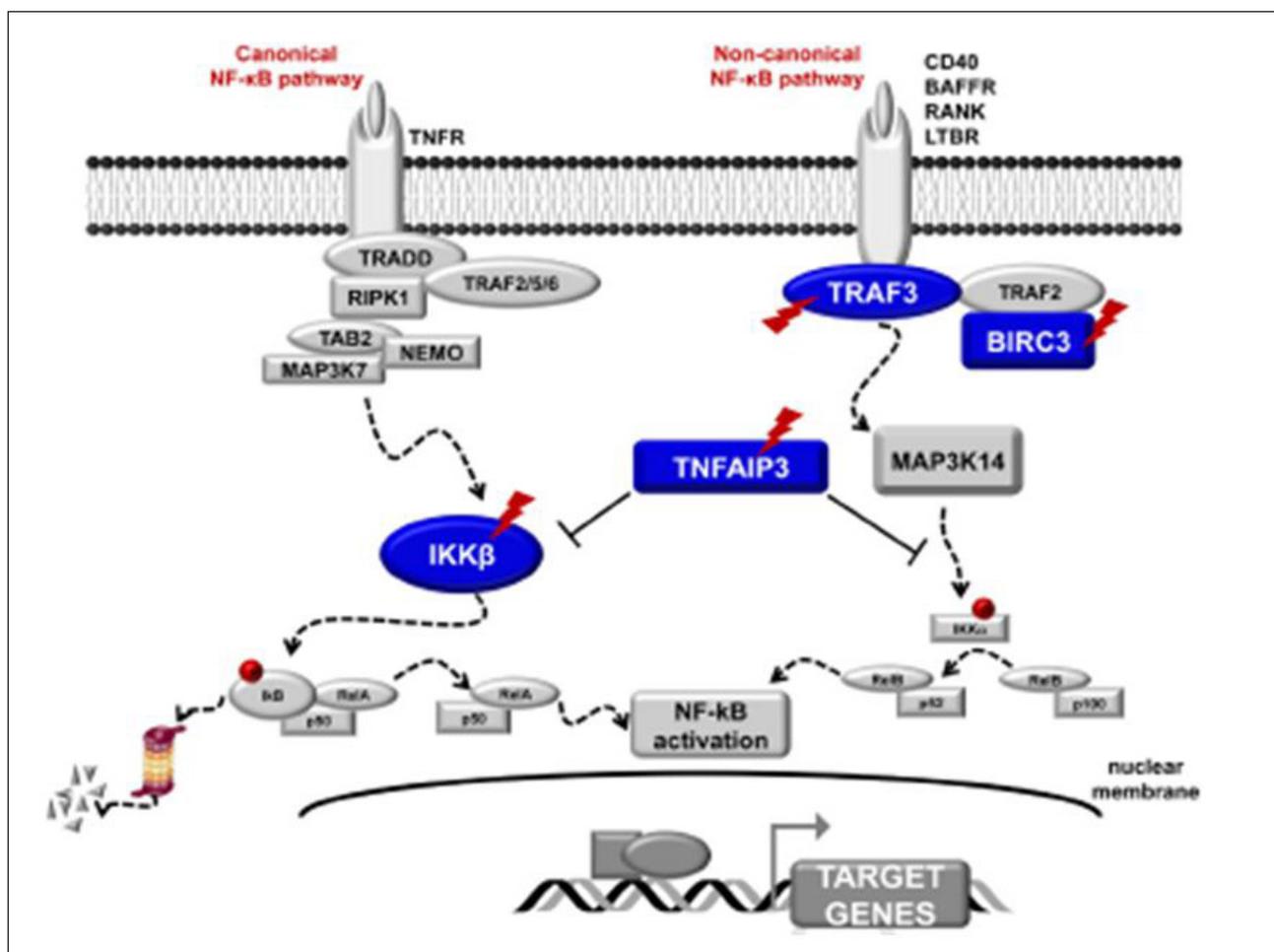


Рис. 3. Классический и альтернативный пути передачи сигналов NF-κB. Гены классического и альтернативного путей NF-κB, имеющие соматические мутации при В-клеточных опухолях, выделены синим цветом и отмечены стрелкой [1]
 Fig. 3. Canonical and non-canonical pathways of NF-κB signaling. Genes of the canonical and non-canonical NF-κB pathways with somatic mutations in B-cell lymphoid malignancies are highlighted in blue and marked with an arrow [1]

новообразований TLRs-опосредованная активация провоспалительной передачи сигнала MYD88 связана с формированием и ростом опухоли, тогда как активация IFN типа I через адаптер TRIF – с развитием противоопухолевого иммунитета [5]. Отсутствие мутаций описано для TRIF и TRAM, участвующих в передаче сигналов IFN I типа. Эти мутации могут действовать в ассоциации с MYD88 в целях передачи сигнала на поверхность клетки вместо эндосом посредством уменьшения взаимодействия с TRAF3. Две из описанных мутаций TRAF3 представляют собой делеции целого гена, еще две – формирование преждевременного стоп-кодона, который, вероятно, благоприятен для MYD88-зависимой передачи сигналов [5].

Ранее опубликованные экспериментальные данные показали важный вклад MYD88-опосре-

дованной передачи сигналов в развитие ряда злокачественных В-клеточных опухолей. Кроме того, путь ERK1/2 MAPK выступает как потенциальный ключевой эффекторный путь образования опухолей посредством активации MYC и hnRNPA1. Общий результат этой TLRs-опосредованной передачи сигналов, по меньшей мере, в два раза способен увеличивать пролиферацию клеток посредством активации MYC и анаэробного гликолиза, а также усиливать провоспалительную передачу сигнала, в частности, экспрессию TNF α , которая необходима для поддержания изменений в микроокружении опухоли, обеспечивающих ее рост [5].

Таким образом, однонуклеотидные полиморфизмы (SNP – single nucleotide polymorphism) в генах молекул сигнальных путей TLRs могут приводить к аминокислотным заменам, наруша-

Связь между полиморфизмом генов молекул сигнальных путей TLR и риском развития гемобластозов
The relationship between gene polymorphism of TLR signaling pathway molecules, and the risk of hematological malignancies

Тип гемобластоза	Ген, кластер генов	SNP ID	Размер выборки (соотношение больных/группы сравнения)	Достоверность различий при наличии ассоциаций	
NHL	TRAF1	rs4836834	458/484	p = 0,03 [11]	
		rs2269059	458/484	p = 0,0007 [11]	
		rs3761846	458/484	p = 0,02 [11]	
	NFKBIL1	rs2857605	1946/1808	p = 0,0005 [12]	
		rs2239707	1946/1808	p = 0,0005 [12]	
		rs2230365	1946/1808	p = 0,0005 [12]	
DLBCL	NFKB1	rs1585215	157/435	p = 0,044 [13]	
		IRF4	1946/1808	p = 0,0026 [12]	
	IRF4	rs12211228	545/1808	p = 0,0100 [12]	
CLL/SLL	MYD88	rs38182641	155/н/д	p = 0,023 [14]	
	TRAF1	rs4836834	126/484	p = 0,0001 [11]	
	IRF4	rs12211228	156/1808	p = 0,0408 [12]	
HL	MYD88	rs38182641	310/н/д	p < 0,001 [9]	
			19/587	p < 0,001 [15]	
	NF κ B1	rs1020759	100/100	p < 0,01 [16]	
		rs1585215	473/373	p < 0,001 [17]	
MM	TRAF3	rs12147254	252/275	p < 0,001 [18]	
		rs11160707	252/275	p = 0,018 [18]	
		rs11160707	252/275	p = 0,028 [18]	
	NFKB1A	rs3138054	157/196	p = 0,042 [19]	
		NFKB1-94	rs28362491	146/150	p = 0,042 [20]
		NFKB2	rs12769316	252/275	p = 0,020 [18]
WM	MAL	rs1056890	252/275	p = 0,037 [18]	
		rs1316873	103/475	p = 0,0207 [21]	
		MYD88	н/д	969/1160	p = 0,006 [22]
AML	MYD88	rs38182641	30/72	p < 0,001 [7]	
AML	TRAF3	rs12147254	62/126	p = 0,0392 [23]	

Примечание: н/д – нет данных.

ющим функцию белка или его сплайсинг, изменять структуру энхансерных последовательностей во время сплайсинга, влиять на стабильность мРНК. SNPs способны повреждать связывание факторов транскрипции, изменяя эффективность энхансерных или супрессорных элементов, а также структуру иницирующих кодонов трансляции, что приводит к ослаблению регуляции транскриптов «дикого» типа [4]. В контексте сигнальных путей TLRs различные SNPs, затрагивающие сигнальные молекулы, влияют на функцию TLRs — индукции адекватного иммунного ответа — и коррелируют с различным риском возникновения злокачественных заболеваний [10].

Цель данного обзора — оценка влияния полиморфизмов генов, кодирующих молекулы сигнальных путей TLRs, на риск развития гемобластозов (таблица).

При анализе опубликованных научных работ установлено, что большая часть из них посвящена изучению SNPs в генах TLRs-сигнальных путей у больных неходжкинскими лимфомами (NHL). NHL представляют собой гетерогенную группу злокачественных опухолей, развитие которых тесно связано с иммунной дисфункцией. Учитывая значительный объем данных об участии иммунной системы в развитии NHL, представлялось важным изучить характерные вариации в генах иммунного ответа и их сигнальных путей, чтобы понять механизм, лежащий в основе патогенеза лимфом. Большая роль в этом процессе отводится цитокинам, которые участвуют в регуляции дифференцировки клеток, их пролиферации, смерти, а также в реализации воспалительных реакций и иммунном ответе. Влиянию иммунной регуляции, в которой очень важную роль играет функциональный статус NF-κB, чрезвычайно подвержены уровни цитокинов. Непосредственные мишени NF-κB-зависимых провоспалительных цитокинов, например, TNFα, как правило, являются рецепторами, которые, в свою очередь, активируют NF-κB. Помимо участия в опухолевом росте, активированный NF-κB может ингибировать апоптоз клеток, индуцированный TNFα [13]. Среди генов, кодирующих белки сигнальных путей TLRs, в развитии NHL выявлено участие некоторых из них, например, три из пяти исследованных полиморфных локусов гена TRAF1 (rs4836834, rs2269059, rs3761846). Ген TRAF1 локализован на хромосоме 9q33-q34 и кодирует одноименный белок, который совместно с TRAF2 образует гетеродимерный комплекс, необходимый для TNF-α-опосредованной активации MAPK8/JNK (c-Jun N-terminal kinase) и NF-κB; этот комплекс также участвует в передаче антиапоптотических сигналов от рецепторов семейства TNF. Усиленная экспрессия TRAF1 наблюдается не только при NHL в целом, но и при CLL в частности [11]. Найдена связь между мутационным статусом гена

NFKBIL1 в локусах rs2857605, rs2239707, rs2230365 и риском развития NHL. Ген NFKBIL1 кодирует белок IKBL1, который считается отрицательным регулятором активации NF-κB. NFKBIL1 расположен на хромосоме 6p21.3 рядом с генами TNF и LTA, роль полиморфизма которых в развитии NHL хорошо известна. Среди генов, индуцируемых NF-κB, также найдена ассоциация между развитием NHL и мутациями гена IRF4 (rs12211228), кодирующего активатор транскрипции, который объединяется с промотором MHC I класса и энхансером легкой цепи лямбда-иммуноглобулина. IRF4 имеет решающее значение при переключении классов иммуноглобулинов и созревании антител. Его экспрессия отменяет образование зародышевого центра путем связывания с BCL6 (B-cell lymphoma 6 protein), таким образом подавляя его. Мыши с нокаутом гена IRF4 не способны генерировать продукцию антител или формировать противоопухолевый иммунный ответ [12]. В свою очередь, X. Gu et al. [13] обнаружили ассоциацию полиморфизма гена NF-κB1 в локусе rs1585215 с риском развития NHL в китайской популяции Хан, т. е. неопластический процесс, ведущий к развитию NHL, может быть узурпирован нарушениями в сигнальных путях TLRs для поддержания прогрессирования злокачественного процесса, что предполагает открытие новых терапевтических мишеней [24].

Принятая в настоящее время молекулярная таксономия DLBCL различает три основных подтипа лимфомы по источнику клеток: В-клеток герминального происхождения (GCB), активированных В-клеток (ABC) и, особый тип, — первичную медиастинальную В-клеточную лимфому (PMBL). Подтип DLBCL из активированных В-клеток (ABC DLBCL) остается наименее курабельной формой этой злокачественной опухоли, несмотря на последние достижения в ее терапии, которая эффективна менее чем в 40 % случаев [14]. Примечательно, что 29 % случаев ABC DLBCL содержат одинаковую аминокислотную замену — L265P в TIR-домене MYD88 при эволюционно-инвариантном остатке в его гидрофобном ядре (рис. 5) [14, 25].

На рис. 5 схематично изображены домены и основные мутации гена MYD88 при DLBCL. Каждый ромб обозначает расположение мутации пропор-

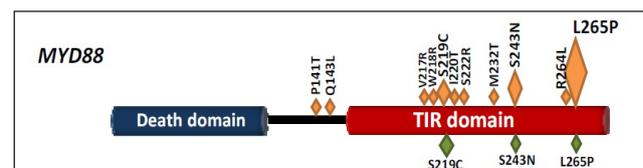


Рис. 5. Структура гена MYD88 с соматическими мутациями, обнаруженными в клетках DLBCL [25]

Fig. 5. Structure of the MYD88 gene with somatic mutations detected in DLBCL cells [25]

ционально ее встречаемости при ABC- (оранжевый) или GCB-подтипах (зеленый) DLBCL [25]. Исследование РНК-интерференции показало, что MYD88 и связанные с ним киназы IRAK1 и IRAK4 являются крайне важными для выживания клеток при ABC DLBCL [14, 25]. Клетки, несущие мутацию L265P при ABC DLBCL, имеют более длительные сроки выживания. Мутантный аллель проявляется усилением функции гена и поддерживает выживание опухолевых клеток путем спонтанной сборки белкового комплекса, содержащего IRAK1 и IRAK4, что приводит к активации киназы IRAK4, фосфорилированию IRAK1, передаче сигналов NF-κB, JAK-киназной активации STAT3 и секреции IL-6, IL-10 и IFN-β [12, 26]. Следовательно, путь передачи сигнала MYD88 является неотъемлемой частью патогенеза ABC DLBCL [12]. Антиапоптотический путь передачи сигналов NF-κB при ABC DLBCL тоже постоянно активирован вследствие онкогенных мутаций CARD11 (caspase recruitment domain family member 11) или постоянной активации B-клеточного рецептора, дополненной ингибированием гена A20 [14, 26]. Клетки при ABC DLBCL используют передачу сигнала JAK-киназами для активации транскрипционного фактора STAT3 — пути, который синергичен NF-κB в обеспечении выживаемости клеток [14]. В целом мутации в сигнальных путях, приводящих к активации NF-κB, были обнаружены в 63 % случаев ABC DLBCL и в 31 % GCB-DLBCL [26]. Низкая частота мутаций в гене MYD88, наблюдаемая в корейской популяции больных DLBCL, отражает возможные межэтнические различия [25]. Среди генов пути NF-κB ген TNFAIP3, являющийся негативным регулятором передачи сигналов NF-κB, параллельно обнаруживается в неактивном состоянии ~ в 30 % случаев ABC DLBCL вследствие мутаций и/или делеций. Генетические модификации TNFAIP3 при ABC DLBCL обуславливают раннюю физиологическую активацию передачи сигналов NF-κB, которая, в свою очередь, обладает онкогенными свойствами, ингибируя апоптоз и способствуя пролиферации клеток [1]. Найдена достоверная корреляция между риском развития DLBCL и полиморфным статусом гена IRF4 в локусе rs12211228 [12]. На сегодняшний день опубликованы результаты полноэкзомного секвенирования приблизительно 220 случаев DLBCL и родственных ей подтипов, которые полностью определили генетический ландшафт DLBCL путем выявления рекуррентных одиночных нуклеотидных вариантов (SNV). Несмотря на колоссальную генетическую гетерогенность, лежащую в основе DLBCL, несколько повторяющихся мутаций представляют особый интерес, потому что они встречаются в так называемых «лекарственных» мишенях и выраженно коррелируют с противоопухолевым ответом на таргетную терапию. Эти повторяющиеся мутации активируются прямо или

косвенно, приводя к запуску путей, включающих в себя передачу сигнала B-клеточным рецептором (BCR), TLRs-, NF-κB-, PI3K- и MAP-киназами или более глобальные эпигенетические модификации [25]. Исследования по поиску геномных изменений NGS пока не закончены. В отчете American Society of Hematology в 2013 г. указано, что пациенты с DLBCL, у которых найдена мутация MYD88, значительно старше тех, у кого нет этой мутации, что согласуется с более высокой частотой обнаружения L265P в случаях ABC DLBCL и ростом доли случаев ABC DLBCL параллельно увеличению возраста больных. Установлено, что экспрессия белка MYD88, независимо от статуса гена MYD88, может быть связана с рецидивом опухоли и сокращением продолжительности ремиссий. Белок MYD88, обнаруживаемый с помощью иммуногистохимии, гиперэкспрессирован приблизительно в 40 % случаев DLBCL и, главным образом, при подтипе ABC и локализован в цитоплазме клеток лимфомы. Поскольку мутации гена MYD88 вызывают усиление функции гена, они являются потенциальными терапевтическими мишенями для новых лекарственных препаратов, часть из которых уже прошла тестирование и может быть использована для лечения DLBCL. К ним относятся ингибиторы группы киназ IRAK и средства, блокирующие передачу сигнала BCR. Перспективные стратегии лечения также включают в себя препараты, нацеленные на белки-медиаторы передачи сигнала и гомодимеризацию MYD88, например, TAK1 [25].

Мутации MYD88 обнаруживаются с высокой частотой при новообразованиях, расположенных в иммунопривилегированных экстранодальных областях. Так, мутация MYD88 в положении L265P наблюдается в 68 % случаев первичной тестикулярной лимфомы [25].

Недавние данные NGS, полученные при FL и впоследствии при трансформированной FL (t-FL), дают представление об онкогенных соматических явлениях, которые могут способствовать преобразованию FL в агрессивную DLBCL. Среди этих соматических мутаций появление MYD88 SNV может быть ключевым, так как они наблюдаются исключительно при t-FL, но не в исходной FL, указывая на возможную роль активации MYD88 во время процесса трансформации клеток опухоли в более злокачественный ее вариант [25].

В последние пять лет геном клеток при CLL тщательно изучен с использованием метода NGS [27]. Мутационный статус варибельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов (IGHV) остается одним из самых важных прогностических молекулярных маркеров CLL на протяжении длительного времени [15]. Однако недавно появились новые, перспективные гены-кандидаты, описанные у пациентов с CLL. Первые научные отчеты, полученные при NGS, показали повторяющиеся

соматические мутации во множестве генов, среди которых наиболее часто упоминались гены TP53, SF3B1, NOTCH1, MYD88 и ATM [9, 15, 26–29]. В гене MYD88 встречалась мутация p.Leu265Pro, локализованная в 5-м экзоне [8, 30]. Мутантный аллель MYD88mut часто обнаруживался у пациентов, имеющих к тому же del(13q) и IGHVmut, и был связан с низкой экспрессией CD38 и ZAP70 [22, 31–33]. В целом MYD88mut выявлялся у больных с более индолентным течением CLL. MYD88mut также был найден при варианте CLL с преобладанием пролимфоцитов [22]. В клетках CLL с мутациями MYD88 выявлена активация эффекторных молекул – STAT3 и p65-субъединицы NF-κB. Стимуляция рецептора к IL-1 и TLRs в клеточных линиях CLL приводила к секреции IL-6, хемокиновых лигандов 2, 3 и 4 (CCL2, CCL3, CCL4) и антагонистов IL-1R; в клеточных линиях с мутациями с MYD88 эта секреция была значительно выше, чем в клетках без мутаций MYD88 [9]. Эти цитокины и хемокины привлекают к клеткам CLL макрофаги и Т-лимфоциты, таким образом создавая ниши, обеспечивающие жизнеспособность опухолевых клеток [33]. Мутации в генах MyD88 при CLL встречались чаще всего у молодых больных (83 % в возрасте ≤50 лет). Так, в исследованиях A. Martinez-Trillos et al. [15] найдено присутствие мутаций в генах TLR/MyD88-пути у 3,9 % пациентов с CLL. Из них у 82,6 % выявлена мутация гена MyD88 (в 4,4 % – параллельно с мутацией гена IRAK1), у 8,7 % – мутация гена TLR2 (в 4,4 % случаев – параллельно с мутацией гена TLR6), у 4,4 % – мутация гена IRAK1 и у 4,4 % – гена TLR5. При наличии мутаций в комплексе генов TLR/MyD88 у больных CLL параллельно отмечена чрезмерная экспрессия генов пути NF-κB, более высокая частота мутаций генов варибельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов, более низкая экспрессия CD38 и ZAP-70 и более продолжительный период общей выживаемости (ОВ) (10-летняя ОВ: 100 % против 62 %; $p=0,002$), а в подгруппе пациентов ≤50 лет – 100 % против 70 %, $p=0,02$. ОВ у больных CLL с мутациями генов TLR/MyD88 сходна с таковой у здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Следовательно, мутации гена MYD88 характеризуют специфическую клиническую подгруппу пациентов молодого возраста в дебюте заболевания, с мутированными генами IGHV и ожидаемой выживаемостью, сходной по возрастным и гендерным характеристикам с соответствующим периодом у здоровых лиц [8, 15, 30]. Считается, что мутации MYD88 при CLL (L265P) потенциально могут поддаваться терапевтическому воздействию через прямое ингибирование комплекса MYD88-IRAK посредством применения ингибиторов протеасом или путем торможения тирозинкиназы Брутона [34]. J. R. Cherhan et al. [11] нашли, что среди генов, кодирующих белки сигнальных путей TLRs, мута-

ции в гене TRAF1 (rs4836834) также ассоциировались с увеличением риска развития CLL. Обнаружена связь между мутационным статусом гена IRF4 в локусе rs12211228 и риском развития CLL [12]. При анализе большой когорты из 969 пациентов с CLL выявлено, что присутствие мутантного аллеля в гаплотипе гена MYD88 связано с мутированным статусом генов тяжелой цепи иммуноглобулинов. При CLL передача сигналов NF-κB, как правило, активируется посредством специфических взаимодействий между защитными факторами микроокружения и клетками CLL. При CLL альтернативный путь NF-κB задействует CD40- и BAFF-рецепторы. После связывания с рецептором негативный регуляторный комплекс TRAF3/MAP3K14-TRAF2/BIRC3 альтернативной передачи сигналов NF-κB нарушается, способствуя высвобождению в цитоплазму и стабилизации MAP3K14, центральной активирующей киназы альтернативного пути передачи сигнала NF-κB. Стабилизированная MAP3K14 активирует киназу IKKα, которая, в свою очередь, непосредственно фосфорилирует NF-κB/p100, вызывая частичный протеолиз частицы p100 в p52 при помощи протеасом. Белок p52 образует димер с RelB для транслокации в ядро, где он регулирует транскрипцию генов. Ген BIRC3, который взаимодействует с негативным регуляторным комплексом TRAF3/MAP3K14-TRAF2/BIRC3 альтернативного пути передачи сигналов NF-κB, мутирует примерно в 2 % случаев CLL. На биохимическом уровне мутация BIRC3 вызывает сокращение С-терминального RING-домена белка BIRC3, у которого E3-убиквитинлигазная активность необходима для выключения MAP3K14 через деградацию в протеасомах, что приводит к постоянной альтернативной активации NF-κB. С клинической точки зрения, мутации BIRC3 определяют генетическую подгруппу случаев, характеризующихся низким риском развития заболевания [8]. Однако ген BIRC3, который часто изменяет свой статус при CLL вследствие мутаций, делеций или их комбинаций, вносит вклад в формирование агрессивного течения болезни и резистентность к химиотерапии. Определение участия BIRC3 в развитии CLL также важно для выяснения молекулярной биологии делеции 11q22-q23. Фактически, несмотря на то, что ген ATM (ataxia telangiectasia mutated) рассматривается как соответствующий этой хромосомной аномалии, биаллельная инактивация ATM с делецией 11q22-q23 не превышает ~30 % случаев CLL. На основании этого, наряду с ATM, ген BIRC3 был предложен в качестве второго опухолевого супрессора, расположенного в области 11q22-q23, который картирован центрально на расстоянии 6Mb по отношению к локусу ATM [1]. NF-κB-эпсилон (NFKB1E) относится к семейству ингибирующих белков IκB и препятствует активации NF-κB посредством удержания в цитоплазме

Rel-белков. Ген NFKB1E повреждается в результате рекуррентной делеции размером 4 пар оснований в 5 % случаев CLL. Мутация NFKB1E приводит к сокращению белка, уменьшает ингибирующее взаимодействие с фактором транскрипции Rel и усиливает активацию NF-κB. Клиническое значение мутаций NFKB1E еще предстоит уточнить, поскольку увеличение частоты их выявления на продвинутых этапах CLL позволяет предположить их вовлечение в прогрессирование заболевания [8].

Среди В-клеточных опухолей SMZL связана с конститутивной передачей сигналов NF-κB. При SMZL активация NF-κB запускается генетическими нарушениями, затрагивающими ключевые регуляторы как классического (TNFAIP3 и IKKB), так и альтернативного (BIRC3, TRAF3, MAP3K14) путей передачи сигналов. Мутации, делеции или их комбинации гена BIRC3 наблюдаются ~ в 10 % случаев SMZL. Инактивирующие мутации BIRC3 представлены в основном нарушениями рамки сдвига или нечувствительными заменами, вызывающими усечение С-концевого RING (really interesting new gene) — домена белка BIRC3, чья E3-убиквитинлигазная активность необходима для направления MAP3K14 в сторону протеасомной деградации. Помимо BIRC3, при SMZL мутирует и другой компонент негативного регуляторного комплекса TRAF3/MAP3K14-TRAF2/BIRC3 альтернативной передачи сигнала — TRAF3. Мутации гена TRAF3 встречаются ~ в 5 % случаев SMZL и представлены инактивирующими мутациями, вызывающими элиминацию С-концевого MATH (merpin and TRAF homology) — домена белка, который обеспечивает докинг-сайт для MAP3K14 и необходим для вовлечения MAP3K14 в деградацию BIRC3. На основании этих данных можно сделать вывод о том, что последовательность мутаций BIRC3 и TRAF3 при SMZL приводит к стабилизации MAP3K14 в цитоплазме и постоянной активации альтернативной передачи сигналов NF-κB. Определение BIRC3-инактивирующих мутаций при SMZL указывает на вариации гена BIRC3 в качестве типичного механизма развития лимфом из В-клеток маргинальной зоны. Фактически разрушение RING-домена BIRC3, которое при SMZL является результатом инактивирующих мутаций, при экстранодальной лимфоме маргинальной зоны вызвано t(11;18). Данная транслокация наблюдается у 45 % больных и приводит к образованию комбинированного белка BIRC3/MALT1, в котором отсутствует RING-домен BIRC3 [1, 26]. Геномный анализ с использованием подходов NGS выявил множественные мутации в сигнальном пути NF-κB, который активирован в 58 % случаев SMZL [26].

Среди генов, кодирующих белки сигнальных путей TLRs, при MM отмечена связь повышения риска развития данного заболевания с мутациями гена TRAF3 [18]. TRAF3 является предполагаемой

убиквитинлигазой, которая может ингибировать передачу сигнала по классическому или альтернативному пути NF-κB, через изменение деградации NF-κB-индуцирующей киназы при прямом связывании с этой киназой или при воздействии на другие члены семейства TRAF [35]. Ген TRAF3 выступает в качестве гена-супрессора опухолей, который инактивируется чаще, чем любые другие известные при MM [18]. В результате проведенных исследований отмечено, что мутации в локусе rs12147254 гена TRAF3, аллель А и специфический гаплотип 1 гена TRAF3 [GAACAG] связаны с уменьшением риска развития MM, тогда как гаплотип 4 гена TRAF3 [GGACAG] в том же локусе ассоциировался с повышенным риском развития заболевания. Хотя SNP rs12147254 находится в области интрона гена, такой полиморфизм может влиять на функцию гена через промоторную область, сайты сплайсинга или интронную микроРНК. Генотипы GA + AA гена TRAF3 в локусе rs11160707 связаны со значительно лучшей выживаемостью больных без признаков прогрессирования заболевания [18]. J. J. Kears et al. [35] сообщили о том, что у пациентов с низким уровнем TRAF3 отмечался лучший ответ на бортезомиб и более длительный период выживаемости без прогрессирования, предполагая, что постоянная активация альтернативного пути NF-κB через инактивацию TRAF3 может коррелировать с более высокой чувствительностью к препарату. Исследованиями T. Bagratuni et al. показано, что вариант S180L гена TIRAP был ассоциирован с усиленной продукцией провоспалительных цитокинов (TNF, IFN-γ, IL6, IL10) и индукцией передачи сигналов NF-κB по сравнению с носителями аллеля «дикого» типа. Поскольку NF-κB действует как ключевой компонент выживаемости клеток MM, полагают, что различный ответ вследствие мутаций TIRAP может играть важную роль в исходе заболевания либо путем индукции резистентности к препарату, либо — создания более благоприятного провоспалительного микроокружения [36]. Мутации в локусе rs3138054 гена NFKB1A в позиции + 1678 у больных MM ассоциировались с повышенным риском развития заболевания [19], а продолжительность периода ОБ напрямую зависела от наличия мутаций в гене NFKB2. Так, при носительстве гаплотипов GA + AA в локусе rs12769316 отмечался длительный период ОБ, тогда как у пациентов с генотипами СТ + ТТ в локусе rs1056890 — более короткая ОБ. Примечательно, что rs12769316 находится в области промотора гена, а rs1056890 — в 3'UTR-нетранслируемой области. Предполагается, что они могут регулировать передачу сигналов NF-κB посредством избыточной экспрессии NF-κB2 [18]. Эффективность ингибиторов протеасом, специфичных для классического и альтернативного путей NF-κB, уже изучена при MM. Альтернативный путь NF-κB-активации при MM

преимущественно регулируется контролем преобразования NF-κB2 (p100) в активную изоформу p52. NFκB2 считается важным и необходимым геном для развития и функционирования целого ряда органов и клеточных линий, как показали исследования у генетически модифицированных мышей с выключенной или измененной функцией NF-κB2 [35]. Исследование полиморфизма ins/delATTG гена NFκB1-94 при мультивариантном анализе Кокса выявило, что аллель дикого типа ins был связан с более длительными периодами до начала лечения ($p = 0,01$) и ОВ ($p = 0,0084$) при сравнении групп пациентов, пролеченных с помощью IFN-α и других лекарственных препаратов. Эти результаты могут указывать на то, что эффект лечения IFN-α зависит от функционального статуса NF-κB и SNP в гене NFκB1 у больных ММ. Полиморфизм в виде инсерции/делеции четырех оснований найден в промоторной области гена NFκB1, кодирующего оба фактора транскрипции NF-κB — p50 и p105. Аллель, содержащий делецию, в меньшей степени способен связывать факторы транскрипции и продуцирует более низкие уровни транскрипции в репортерных системах люциферазы. Следовательно, носители del-аллеля имеют более низкие уровни NF-κB. У человека IFN и NF-κB являются центральными регуляторами апоптоза и роста клеток, влияющими на функции иммунной системы. Нормальная функция NF-κB необходима для реализации врожденного и адаптивного иммунитета, поэтому больные с ММ, получающие лечение IFN-α с неизменным уровнем NF-κB, имеют значительно более продолжительный период ОВ. Предполагается, что полиморфизм NFκB1-94 ins/delATTG является основой отбора пациентов с ММ, у которых поддерживающая терапия IFN-α после высокодозной химиотерапии может быть успешной [20]. Поскольку опухолевые клетки часто используют NF-κB для установления резистентности к противоопухолевым лекарственным препаратам и ионизирующему облучению, основные молекулы сигнальных путей NF-κB являются молекулярными мишенями для разработки лекарственных препаратов в целях лечения ММ [18]. Изучение сигнального пути NF-κB при ММ представляет собой особый интерес, поскольку считается, что он является мишенью двух терапевтических препаратов для лечения данного заболевания. Велкейд (бортезомиб) относится к ингибиторам протеасом, который, как полагают, воздействует на комплекс NF-κB/IκB путем ингибирования белка деградации протеасом — IκBa. Показано, что талидомид ингибирует связывание NF-κB с ДНК и в высоких концентрациях препятствует активности киназы IκB. Влияние на активацию NF-κB любым из этих механизмов приводит к усилению апоптоза, поэтому вариации в комплексе генов NF-κB могут сказываться на эффективности ответа на лечение. SNPs

в гене IκBa (NFκBIA) действуют на экспрессию и функцию кодируемых ими белков. В частности, аллельные различия в промоторе и 3'UTR-нетранслируемом регионе гена NFκBIA могут изменять экспрессию IκBa, нарушая формирование комплекса с NF-κB, регулировать рост клеток и препятствовать их апоптозу. В промоторной области гена IκBa имеются три консенсусных мотива связывания NF-κB (κB1, κB2, κB3), с помощью которых NF-κB осуществляет автоматическое регулирование по типу обратной связи при его активации. Изменение одного из этих или других сайтов связывания транскрипционных факторов может снижать уровень IκBa и повышать устойчивость клеток к апоптозу. Ключевые сайты, необходимые для индукции и базальной деградации IκBa, находятся в 5'- и 3'UTR-регионах NFκBIA соответственно и также могут играть важную роль в регулировании уровня белка IκBa. Считается, что полиморфизм гена NFκBIA может быть важен для прогнозирования развития ММ и эффективности лечения, так как продукт гена NFκBIA, IκBa, связывается с NF-κB, препятствуя его активации, участвующей в развитии резистентности к апоптозу. Это может иметь особое значение для пациентов, получающих велкейд, талидомид или ревлимид, которые действуют на комплекс NF-κB/IκBa [19].

Следовательно, при В-клеточных опухолях в основном мутации MYD88 приводят к неконтролируемому образованию комплекса MYD88/IRAK, что влечет за собой привлечение TRAF6, постоянное фосфорилирование TAK1 и, в конечном счете, повышение активности NF-κB и секреции цитокинов, обеспечивая преимущество в пролиферации и выживании опухолевых клеток [8, 30].

Лимфома Ходжкина (HL) — относительно редкая злокачественная опухоль, этиология которой сложна и плохо изучена. HL является одним из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований у детей и молодых людей, поэтому исследование факторов риска развития HL, в том числе генетических, в целях разработки мер первичной профилактики является важной задачей здравоохранения [17]. E. T. Chang et al. [17] сравнили в общей сложности 20 SNPs в семи генах у 473 больных HL и 373 здоровых лиц и обнаружили, что полиморфизм гена NF-κB1 (rs1585215) был связан с повышенным риском развития заболевания. У носителей генотипов AG и GG этот риск был, соответственно, в 2,1 и 3,5 раза выше, чем у пациентов с гаплотипом AA. Поскольку передача сигналов NF-κB включает в себя каскад взаимодействующих белков, генетические вариации в любом из кодирующих их генов могут влиять на активность NF-κB и, как следствие, на развитие HL [17].

Макроглобулинемия Вальденстрема (WM) является IgM-секретирующей лимфоплазмочитарной лимфомой [7, 25]. Описание семейных случаев WM

наталкивает исследователей на мысль об участии в ее патогенезе генетических факторов. IgM-моноклональная гаммапатия неизвестного значения (MGUS) может предшествовать развитию WM с вероятностью прогрессирования в MM от 1,5 до 3 % в год. Онкогенные события, ответственные за прогрессирование IgM-MGUS в WM, до настоящего времени полностью не раскрыты. В работе S. P. Treon et al. [7] среди пациентов с WM в позиции 38182641 на хромосоме 3p22,2 идентифицирована соматическая мутация (T→C) гена MYD88 в локусе L265P, которая выявлена у 91 % пациентов с WM [7]. Таким образом, MYD88 L265P является часто встречающейся мутацией у пациентов с WM, которая может быть использована для дифференциальной диагностики данного заболевания от других В-клеточных неоплазий [7, 37]. В нормальных клетках после стимуляции рецепторов TLRs и IL1R MYD88 включается в активированный рецепторный комплекс в виде гомодимера и образует комплекс с IRAK4, что приводит к активации IRAK1 и IRAK2. TRAF6 затем активируется IRAK1 с последующим фосфорилированием IκBα и активацией NF-κB. При WM показано, что подавление передачи сигналов MYD88 при наличии мутаций в этом гене снижало активность NF-κB и выживаемость клеток [7]. MYD88 является ключевым связующим белком для TLR7-, 8- и 9-сигнальных путей. На сегодняшний день олигонуклеотид IMO-8400, предназначенный для ингибирования TLR7, 8 и 9, находится в I/II фазе клинических испытаний у пациентов с рецидивом или рефрактерным течением WM (№ NCT02092909 на clinicaltrials.gov) [25].

Острый миелоидный лейкоз (AML) связан с вовлечением в опухолевый процесс клеток миелоидного ростка гемопоэза. Этиология этого заболевания гетерогенна и комплексна, но общепризнано, что генетические факторы играют не последнюю роль в развитии AML. Исследования при AML показывают, что NF-κB влияет на процесс возникновения патологического процесса путем прямого действия на клетки и косвенно — посредством двунаправленного перекрестного реагирования между опухолевыми и соседними стромальными клетками. Более того, конститутивная активация NF-κB при его ядерной локализации была обнаружена в первичных клетках AML у человека. Как известно, NF-κB может активироваться двумя различными сигнальными путями — классическим и альтернативным. Оба пути не существуют независимо друг от друга и имеют тесную связь. Факторы, связанные с TRAFs, особенно с TRAF3, по-видимому, важны для одновременной регуляции этих двух путей активации NF-κB [24]. При исследовании полиморфизма rs12147254 гена TRAF3 при AML установлено, что он влияет на развитие и прогрессирование заболевания. В частности, вариант А гена TRAF3 в локусе rs12147254 наблюдался чаще всего у па-

циентов с рецидивирующим течением процесса, в то время как гомозиготы AA ассоциировались с 2,8-кратно повышенным риском развития AML [9].

Таким образом, полученные к настоящему времени данные о связи полиморфизма молекулы генов сигнальных путей TLRs с риском развития гемобластозов в большинстве случаев являются довольно убедительными, но все же требуют подтверждения в дальнейших исследованиях.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

- Rossi D., Ciardullo C., Gaidano G. Genetic aberrations of signaling pathways in lymphomagenesis: revelations from next generation sequencing studies // *Seminars in Cancer Biology*. — 2013. — № 23 (6). — P. 422–430. doi: 10.1016/j.semcancer.2013.04.002.
- Toll-like receptors and cancer: MYD88 mutation and inflammation // J. Q. Wang, Y. S. Jeelall, L. L. Ferguson, K. Horikawa // *Frontiers in Immunology*. — 2014. — № 5. — P. 367. doi: 10.3389/fimmu.2014.00367.
- Кокряков В. Н. *Очерки о врожденном иммунитете*. — СПб.: Наука, 2006. — 261 с.
- Kutikhin A. G. Association of polymorphisms in TLR genes and in genes of the Toll-like receptor signaling pathway with cancer risk // *Human Immunology*. — 2011. — № 72 (11). — P. 1095–1116. doi: 10.1016/j.humimm.2011.07.307.
- Rousseau S., Martel G. Gain-of-function mutations in the Toll-like receptor pathway: TPL2-mediated ERK1/ERK2 MAPK activation, a path to tumorigenesis in lymphoid neoplasms? // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. — 2016. — № 4. — P. 50. doi: 10.3389/fcell.2016.00050.
- TLR-2 gene polymorphisms and susceptibility to cancer: evidence from meta-analysis // X. Q. Wang, L. Liu, Y. Liu, K. Zhang // *Genetic testing and molecular biomarkers*. — 2013. — P. 1–9. doi: 10.1089/gtmb.2013.0246.
- Treon S. P., Xu L., Yang G. et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia // *The New Engl. Journ. of Med.* — 2012. — № 367 (9). — P. 826–833. doi: 10.1056/NEJMoa1200710.
- Rossi D., Gaidano G. The clinical implications of gene mutations in chronic lymphocytic leukaemia // *Br. Journ. of Cancer*. — 2016. — № 114 (8). — P. 849–854. doi: 10.1038/bjc.2016.78.
- Puente X. S., Pinyol M., Quesada V. et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia // *Nature*. — 2011. — № 475 (7354). — P. 101–105. doi: 10.1038/nature10113.
- Ntoufa S., Vilia M. G., Stamatopoulos K. et al. Toll-like receptors signaling: A complex network for NF-κB activation in B-cell lymphoid malignancies // *Seminars in Cancer Biology*. — 2016. — № 39. — P. 15–25. doi: 10.1016/j.semcancer.2016.07.001.
- Cerhan J. R., Ansell S. M., Fredericksen Z. S. et al. Genetic variation in 1253 immune and inflammation genes and risk of non-Hodgkin lymphoma // *Blood*. — 2007. — № 110 (13). — P. 4455–4463. doi: 10.1182/blood-2007-05-088682.
- Wang S. S., Purdue M. P., Cerhan J. R. et al. Common gene variants in the tumor necrosis factor (TNF) and TNF receptor superfamilies and NF-κB transcription factors and non-Hodgkin

lymphoma risk // PLoS One. — 2009. — № 4 (4). — P. e5360. doi: 10.1371/journal.pone.0005360.

13. Gu X., Shen Y., Fu L. et al. Polymorphic variation of inflammation-related genes and risk of non-Hodgkin lymphoma for Uygur and Han Chinese in Xinjiang // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. — 2014. — № 15 (21). — P. 9177–9183. doi: http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.21.9177.

14. Ngo V. N., Young R. M., Schmitz R. et al. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma // Nature. — 2011. — № 470 (7332). — P. 115–119. doi: 10.1038/nature09671.

15. Martinez-Trillos A., Pinyol M., Navarro A. et al. Mutations in TLR/MYD88 pathway identify a subset of young chronic lymphocytic leukemia patients with favorable outcome // Blood. — 2014. — № 123 (24). — P. 3790–3796. doi: 10.1182/blood-2013-12-543306.

16. Monroy C. M., Cortes A. C., Lopez M. S. et al. Hodgkin disease risk: role of genetic polymorphisms and gene–gene interactions in inflammation pathway genes // Molecular Carcinogenesis. — 2011. — № 50 (1). — P. 36–46. doi: 10.1002/mc.20688.

17. Chang E. T., Birmann B. M., Kasprzyk J. L. et al. Polymorphic variation in NFKB1 and other aspirin-related genes and risk of Hodgkin lymphoma // Cancer epidemiology, biomarkers & prevention. — 2009. — № 18 (3). — P. 976–986. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1130.

18. Du J., Huo J., Shi J. et al. Polymorphisms of nuclear factor- κ B family genes are associated with development of multiple myeloma and treatment outcome in patients receiving bortezomib-based regimens // Haematologica. — 2011. — № 96 (5). — P. 729–737. doi: 10.3324/haematol.2010.030577.

19. Spink C. F., Gray L. C., Davies F. E. et al. Haplotypic structure across the I κ Ba gene (NFKBIA) and association with multiple myeloma // Cancer Letters. — 2007. — № 246 (1–2). — P. 92–99. doi: 10.1016/j.canlet.2006.02.001.

20. Vangsted A. J., Klausen T. W., Gimsing P. et al. A polymorphism in NFKB1 is associated with improved effect of interferon- α maintenance treatment of patients with multiple myeloma after high-dose treatment with stem cell support // Haematologica. — 2009. — № 94 (9). — P. 1274–1281. doi: 10.3324/haematol.2008.004572.

21. Purdue M. P., Lan Q., Menashe I. et al. Variation in innate immunity genes and risk of multiple myeloma // Journal of Hematology & Oncology. — 2011. — № 29 (1). — P. 42–46. doi: 10.1002/hon.954.

22. Jeromin S., Weissmann S., Haferlach C. et al. SF3B1 mutations correlated to cytogenetics and mutations in NOTCH1, FBXW7, MYD88, XPO1 and TP53 in 1160 untreated CLL patients // Leukemia. — 2014. — № 28 (1). — P. 108–117. doi: 10.1038/leu.2013.263.

23. Rybka J., Gezburka K., Wrobel T. et al. Variations in genes involved in regulation of the nuclear factor - κ B pathway and the risk of acute myeloid leukaemia // Int. Journ. of Immunogenetics. — 2016. — № 43 (2). — P. 101–106. doi: 10.1111/iji.12255.

24. Carvalho A., Cunha C., Almeida A. J. et al. The rs5743836 polymorphism in TLR9 confers a population-based increased risk of non-Hodgkin lymphoma // Genes & Immunity. — 2012. — № 13 (2). — P. 197–201. doi: 10.1038/gene.2011.59.

25. Bohers E., Mareschal S., Bertrand P. et al. Activating somatic mutations in diffuse large B-cell lymphomas: lessons from next generation sequencing and key elements in the precision medicine era // Leukemia & Lymphoma. — 2015. — № 56 (5). — P. 1213–1222. doi: 10.3109/10428194.2014.941836.

26. Vaqu e J. P., Martínez N., Batlle-López A. et al. B-cell lymphoma mutations: improving diagnostics and enabling targeted therapies // Haematologica. — 2014. — № 99 (2). — P. 222–231. doi: 10.3324/haematol.2013.096248.

27. Gutierrez R., Robbe P., Clifford R. et al. Presence of multiple recurrent mutations confers poor trial outcome of relapsed/re-

fractory CLL // Blood. — 2015. — № 126 (18). — P. 2110–2117. doi: 10.1182/blood-2015-05-647578.

28. Mullighan C. G. Genome sequencing of lymphoid malignancies // Blood. — 2013. — № 122 (24). — P. 3899–3907. doi: 10.1182/blood-2013-08-460311.

29. O'Neill L. A., Bowie A. G. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signaling // Nature Reviews Immunology. — 2007. — № 7 (5). — P. 353–364. doi: 10.1038/nri2079.

30. Ghia P., Rosenquist R. Prognostic relevance of MYD88 mutations in CLL: the jury is still out // Blood. — 2015. — № 126 (8). — P. 1043–1044. doi: 10.1182/blood-2015-05-648634.

31. Zenz T., Mertens D., Küppers R. et al. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia // Nature Reviews Cancer. — 2010. — № 10 (1). — P. 37–50. doi: 10.1038/nrc2764.

32. Zenz T., Mertens D., Stilgenbauer S. Biological diversity and risk-adapted treatment of chronic lymphocytic leukemia // Haematologica. — 2010. — № 95 (9). — P. 1441–1443. doi: 10.3324/haematol.2010.027151.

33. Мутации генов при хроническом лимфолейкозе: новые аспекты патогенеза, открытые с помощью технологий полногеномного секвенирования / Н. А. Северина, Б. В. Бидерман, Е. А. Никитин, А. Б. Сударигов // Гематол. и трансфузиол. — 2014. — № 59 (3). — С. 40–48.

34. Landau D. A., Wu C. J. Chronic lymphocytic leukemia: molecular heterogeneity revealed by high-throughput genomics // Genome Medicine. — 2013. — № 5 (5). — P. 47. doi: 10.1186/gm451.

35. Keats J. J., Fonseca R., Chesi M. et al. Promiscuous mutations activate the noncanonical NF- κ B pathway in multiple myeloma // Cancer Cell. — 2007. — № 12 (2). — P. 131–144. doi: 10.1016/j.ccr.2007.07.003.

36. Bagratuni T., Terpos E., Eleutherakis-Papaikovou E. et al. TLR4/TIRAP polymorphisms are associated with progression and survival of patients with symptomatic myeloma // Br. Journ. of Haematology. — 2016. — № 172 (1). — P. 44–47. doi: 10.1111/bjh.13786.

37. Poulain S., Herbaux C., Bertrand E. et al. Genomic studies have identified multiple mechanisms of genetic changes in Waldenström macroglobulinemia // Cl. Lymphoma, Myeloma & Leukemia. — 2013. — № 13 (2). — P. 202–204. doi: 10.1016/j.clml.2013.02.008.

REFERENCES

1. Rossi D., Ciardullo C., Gaidano G. Genetic aberrations of signaling pathways in lymphomagenesis: revelations from next generation sequencing studies. Seminars in Cancer Biology. 2013;23(6):422-430. doi: 10.1016/j.semcancer.2013.04.002.

2. Wang J.Q., Jeelall Y.S., Ferguson L.L., Horikawa K. Toll-like receptors and cancer: MYD88 mutation and inflammation. Frontiers in Immunology. 2014;5:367. doi: 10.3389/fimmu.2014.00367.

3. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. СПб.: Наука; 2006. 261 с.

Vladimir N. Kokrjakov. Essays on innate immunity. SPb.: Nauka; 2006. 261 p. (In Russ.)

4. Kutikhin A.G. Association of polymorphisms in TLR genes and in genes of the Toll-like receptor signaling pathway with cancer risk. Human Immunology. 2011;72(11):1095-1116. doi: 10.1016/j.humimm.2011.07.307.

5. Rousseau S., Martel G. Gain-of-function mutations in the Toll-like receptor pathway: TPL2-mediated ERK1/ERK2 MAPK activation, a path to tumorigenesis in lymphoid neoplasms? Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2016;4:50. doi: 10.3389/fcell.2016.00050.

6. Wang X.Q., Liu L., Liu Y., Zhang K. TLR-2 gene polymorphisms and susceptibility to cancer: evidence from meta-analysis. Genetic testing and molecular biomarkers. 2013;00(00):1-9. doi: 10.1089/gtmb.2013.0246.

7. Treon S.P., Xu L., Yang G., Zhou Y., Liu X., Cao Y., Sheehy P., Manning R.J., Patterson C.J., Tripsas C., Arcaini L., Pinkus G.S., Rodig S.J., Sohani A.R., Harris N.L., Laramie J.M., Skifter D.A., Lincoln S.E., Hunter Z.R. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *The New England Journal of Medicine*. 2012;367(9):826-833. doi: 10.1056/NEJMoa1200710.
8. Rossi D., Gaidano G. The clinical implications of gene mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Cancer*. 2016;114(8):849-854. doi: 10.1038/bjc.2016.78.
9. Puente X.S., Pinyol M., Quesada V., Conde L., Ordóñez G.R., Villamor N., Escaramis G., Jares P., Beà S., González-Díaz M., Bassaganyas L., Baumann T., Juan M., López-Guerra M., Colomer D., Tubío J.M., López C., Navarro A., Tornador C., Aymerich M., Rozman M., Hernández J.M., Puente D.A., Freije J.M., Velasco G., Gutiérrez-Fernández A., Costa D., Carrió A., Gujjarro S., Enjuanes A., Hernández L., Yagüe J., Nicolás P., Romeo-Casabona C.M., Himmelbauer H., Castillo E., Dohm J.C., de Sanjosé S., Piris M.A., de Alava E., San Miguel J., Royo R., Gelpí J.L., Torrents D., Orozco M., Pisano D.G., Valencia A., Guigó R., Bayés M., Heath S., Gut M., Klatt P., Marshall J., Raine K., Stebbings L.A., Futreal P.A., Stratton M.R., Campbell P.J., Gut I., López-Guillermo A., Estivill X., Montserrat E., López-Otín C., Campo E. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*. 2011;475(7354):101-105. doi: 10.1038/nature10113.
10. Ntoufa S., Vilia M.G., Stamatopoulos K., Ghiac P., Muzio M. Toll-like receptors signaling: A complex network for NF- κ B activation in B-cell lymphoid malignancies. *Seminars in Cancer Biology*. 2016;39:15-25. doi: 10.1016/j.semcancer.2016.07.001.
11. Cerhan J.R., Ansell S.M., Frederickson Z.S., Kay N.E., Liebow M., Call T.G., Dogan A., Cunningham J.M., Wang A.H., Liu-Mares W., Macon W.R., Jelinek D., Witzig T.E., Habermann T.M., Slager S.L. Genetic variation in 1253 immune and inflammation genes and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007;110(13):4455-4463. doi: 10.1182/blood-2007-05-088682.
12. Wang S.S., Purdue M.P., Cerhan J.R., Zheng T., Menashe I., Armstrong B.K., Lan Q., Hartge P., Krickler A., Zhang Y., Morton L.M., Vajdic C.M., Holford T.R., Severson R.K., Grulich A., Leaderer B.P., Davis S., Cozen W., Yeager M., Chanock S.J., Chatterjee N., Rothman N. Common gene variants in the tumor necrosis factor (TNF) and TNF receptor superfamilies and NF- κ B transcription factors and non-Hodgkin lymphoma risk. *PLoS One*. 2009;4(4):e5360. doi: 10.1371/journal.pone.0005360.
13. Gu X., Shen Y., Fu L., Zuo H.Y., Yasen H., He P., Guo X.H., Shi Y.W., Yusufu M. Polymorphic variation of inflammation-related genes and risk of non-Hodgkin lymphoma for Uygur and Han Chinese in Xinjiang. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(21):9177-9183. doi: http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.21.9177.
14. Ngo V.N., Young R.M., Schmitz R., Jhavar S., Xiao W., Lim K.H. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. *Nature*. 2011;470(7332):115-119. doi: 10.1038/nature09671.
15. Martínez-Trillos A., Pinyol M., Navarro A., Aymerich M., Jares P., Juan M., Rozman M., Colomer D., Delgado J., Giné E., González-Díaz M., Hernández-Rivas J.M., Colado E., Rayón C., Payer A.R., Terol M.J., Navarro B., Quesada V., Puente X.S., Rozman C., López-Otín C., Campo E., López-Guillermo A., Villamor N. Mutations in TLR/MYD88 pathway identify a subset of young chronic lymphocytic leukemia patients with favorable outcome. *Blood*. 2014;123(24):3790-3796. doi: 10.1182/blood-2013-12-543306.
16. Monroy C.M., Cortes A.C., Lopez M.S., D'Amelio Jr. A.M., Etzel C.J., Younes A., Strom S.S., El-Zein R.A. Hodgkin disease risk: role of genetic polymorphisms and gene-gene interactions in inflammation pathway genes. *Molecular Carcinogenesis*. 2011;50(1):36-46. doi: 10.1002/mc.20688.
17. Chang E.T., Birman B.M., Kasperzyk J.L., Conti D.V., Kraft P., Ambinder R.F., Zheng T., Mueller N.E. Polymorphic variation in NFKB1 and other aspirin-related genes and risk of Hodgkin lymphoma. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2009;18(3):976-986. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1130.
18. Du J., Huo J., Shi J., Yuan Z., Zhang C., Fu W., Jiang H., Yi Q., Hou J. Polymorphisms of nuclear factor- κ B family genes are associated with development of multiple myeloma and treatment outcome in patients receiving bortezomib-based regimens. *Haematologica*. 2011;96(5):729-737. doi: 10.3324/haematol.2010.030577.
19. Spink C.F., Gray L.C., Davies F.E., Morgan G.J., Bidwell J.L. Haplotypic structure across the I κ Ba gene (NFKB1A) and association with multiple myeloma. *Cancer Letters*. 2007;246(1-2): 92-99. doi: 10.1016/j.canlet.2006.02.001.
20. Vangsted A.J., Klausen T.W., Gimsing P., Andersen N.F., Abildgaard N., Gregersen H., Vogel U. A polymorphism in NFKB1 is associated with improved effect of interferon- α maintenance treatment of patients with multiple myeloma after high-dose treatment with stem cell support. *Haematologica*. 2009;94(9):1274-1281. doi: 10.3324/haematol.2008.004572.
21. Purdue M.P., Lan Q., Menashe I., Zheng T., Zhang Y., Yeager M., Hosgood H.D. 3rd, Zahm S.H., Chanock S.J., Rothman N., Baris D. Variation in innate immunity genes and risk of multiple myeloma. *Journal of Hematology & Oncology*. 2011;29(1):42-46. doi: 10.1002/hon.954.
22. Jeromin S., Weissmann S., Haferlach C., Dicker F., Bayer K., Grossmann V., Alpermann T., Roller A., Kohlmann A., Haferlach T., Kern W., Schnittger S. SF3B1 mutations correlated to cytogenetics and mutations in NOTCH1, FBXW7, MYD88, XPO1 and TP53 in 1160 untreated CLL patients. *Leukemia*. 2014;28(1):108-117. doi: 10.1038/leu.2013.263.
23. Rybka J., Gezbura K., Wrobel T., Wysoczanska B., Stefanko E., Kuliczkowski K., Bogunia-Kubik K. Variations in genes involved in regulation of the nuclear factor - κ B pathway and the risk of acute myeloid leukaemia. *International Journal of Immunogenetics* 2016;43(2):101-106. doi: 10.1111/iji.12255.
24. Carvalho A., Cunha C., Almeida A.J., Osório N.S., Saraiva M., Teixeira-Coelho M., Pedreiro S., Torrado E., Domingues N., Gomes-Alves A.G., Marques A., Lacerda J.F., da Silva M.G., Gomes M., Pinto A.C., Torres F., Rendeiro P., Tavares P., Di Ianni M., Medeiros R., Heutink P., Bracci P.M., Conde L., Ludovico P., Pedrosa J., Maciel P., Pitzurra L., Aversa F., Marques H., Paiva A., Skibola C.F., Romani L., Castro A.G., Rodrigues F. The rs5743836 polymorphism in TLR9 confers a population-based increased risk of non-Hodgkin lymphoma. *Genes & Immunity*. 2012;13(2):197-201. doi: 10.1038/gene.2011.59.
25. Bohers E., Mareschal S., Bertrand P., Viailly P.J., Dubois S., Maingonnat C., Ruminy P., Tilly H., Jardin F. Activating somatic mutations in diffuse large B-cell lymphomas: lessons from next generation sequencing and key elements in the precision medicine era. *Leukemia & Lymphoma*. 2015;56(5):1213-1222. doi: 10.3109/10428194.2014.941836.
26. Vaqué J.P., Martínez N., Batlle-López A., Pérez C., Montes-Moreno S., Sánchez-Beato M., Piris M.A. B-cell lymphoma mutations: improving diagnostics and enabling targeted therapies. *Haematologica*. 2014;99(2):222-231. doi: 10.3324/haematol.2013.096248.
27. Guéze R., Robbe P., Clifford R., de Guibert S., Pereira B., Timbs A., Dilhuydy M.S., Cabes M., Ysebaert L., Burns A., Nguyen-Khac F., Davi F., Véronèse L., Combes P., Le Garff-Tavernier M., Leblond V., Merle-Béral H., Alsolami R., Hamblin A., Mason J., Pettitt A., Hillmen P., Taylor J., Knight S.J., Tournilhac O., Schuh A. Presence of multiple recurrent mutations confers poor trial outcome of relapsed/refractory CLL. *Blood*. 2015;126(18):2110-2117. doi: 10.1182/blood-2015-05-647578.
28. Mullighan C.G. Genome sequencing of lymphoid malignancies. *Blood*. 2013;122(24):3899-3907. doi: 10.1182/blood-2013-08-460311.

29. O'Neill L.A., Bowie A.G. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. *Nature Reviews Immunology*. 2007;7(5):353-364. doi: 10.1038/nri2079.
30. Ghia P., Rosenquist R. Prognostic relevance of MYD88 mutations in CLL: the jury is still out. *Blood*. 2015;126(8):1043-1044. doi: 10.1182/blood-2015-05-648634.
31. Zenz T., Mertens D., Küppers R., Döhner H., Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nature Reviews Cancer*. 2010;10(1):37-50. doi: 10.1038/nrc2764.
32. Zenz T., Mertens D., Stilgenbauer S. Biological diversity and risk-adapted treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2010;95(9):1441-1443. doi: 10.3324/haematol.2010.027151.
33. Natalija N. A., Severina, B.V. Biderman, E.A. Nikitin, A.B. Sudarikov A.B. Gene mutations in chronic lymphocytic leukemia: new aspects of pathogenesis, discovered through of whole genomic sequencing. *Gematologiya i transfusiologiya*. 2014;59(3):40-48. (In Russ.)
34. Landau D.A., Wu C.J. Chronic lymphocytic leukemia: molecular heterogeneity revealed by high-throughput genomics. *Genome Medicine*. 2013;5(5):47. doi: 10.1186/gm451.
35. Keats J.J., Fonseca R., Chesi M., Schop R., Baker A., Chng W.J., Van Wier S., Tiedemann R., Shi C.X., Sebag M., Braggio E., Henry T., Zhu Y.X., Fogle H., Price-Troska T., Ahmann G., Mancini C., Brents L.A., Kumar S., Greipp P., Dispenzieri A., Bryant B., Mulligan G., Bruhn L., Barrett M., Valdez R., Trent J., Stewart A.K., Carpten J., Bergsagel P.L. Promiscuous mutations activate the noncanonical NF-kappaB pathway in multiple myeloma. *Cancer Cell*. 2007;12(2):131-144. doi: 10.1016/j.ccr.2007.07.003.
36. Bagratuni T., Terpos E., Eleutherakis-Papaiakovou E., Kalapanida D., Gavriatopoulou M., Migkou M., Liacos C.I., Tasidou A., Matsouka C., Mparmparousi D., Dimopoulos M.A., Kastritis E. TLR4/TIRAP polymorphisms are associated with progression and survival of patients with symptomatic myeloma. *British Journal of Haematology*. 2016;172(1):44-47. doi: 10.1111/bjh.13786.
37. Poulain S., Herbaux C., Bertrand E., Decambron A., Fouquet G., Boyle E., Gay J., Manier S., Duthilleul P., Roumier C., Leleu X. Genomic studies have identified multiple mechanisms of genetic changes in Waldenström macroglobulinemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2013.13(2):202-204. doi: 10.1016/j.clml.2013.02.008.

Дата поступления статьи 04.08.2017

Дата публикации статьи 27.11.2017



© А. Н. Плеханов, Т. А. Епифанова, 2017 г.
УДК 618.14-089 : 615.84

А. Н. Плеханов*, Т. А. Епифанова

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

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭЛЕКТРОХИРУРГИИ ПРИ ВЛАГАЛИЩНОЙ ГИСТЕРЭКТОМИИ

РЕЗЮМЕ

Выявлено, что вагинальная гистерэктомия имеет ряд преимуществ перед лапаротомической, комбинированной и лапароскопической: минимальная травматизация, благоприятный косметический эффект, гладкие послеоперационный и реабилитационный периоды, отсутствие осложнений в отдаленном послеоперационном периоде, снижение риска интраоперационных осложнений. В обзоре представлен сравнительный анализ методов гемостаза — биполярной коагуляции и традиционного лигирования при влагалищной гистерэктомии. Биполярная коагуляция с помощью BiClamp оказалась эффективней либо идентичной обычному лигированию. Интраоперационная кровопотеря и длительность операции были меньше, в то время как послеоперационная боль и осложнения были идентичны. Кроме того, биполярная коагуляция была удобнее в использовании и экономически эффективна. Накопленный опыт доказывает целесообразность и эффективность использования электрохирургической техники для выполнения гистерэктомии и ее дальнейшего изучения.

Ключевые слова: вагинальная гистерэктомия, электрохирургия, биполярная коагуляция, бикламп

Плеханов А. Н., Епифанова Т. А. Использование электрохирургии при влагалищной гистерэктомии. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017; 24 (3): 22 – 27. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-22-27.

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

© A. N. Plekhanov, T. A. Epifanova, 2017
UDC 618.14-089 : 615.84

A. N. Plekhanov*, T. A. Epifanova

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

USING ELECTROSURGERY DURING VAGINAL HYSTERECTOMY

ABSTRACT

It was found that vaginal hysterectomy has several advantages over the laparotomic, combined and laparoscopic ones: minimum traumatization, favourable cosmetic effect, smooth postoperative and recovery periods, no complications in the late postoperative period, reduced risk of intraoperative complications. The review presents a comparative analysis of the haemostasis methods — bipolar coagulation versus conventional suture ligation in vaginal hysterectomy. The bipolar coagulation with the BiClamp proved superior or similar to conventional suture ligation. Intraoperative blood loss, operating time were less but postoperative pain and complications were the same. Moreover, bipolar coagulation was easier to use and more cost effective. The accumulated experience proves the electrosurgical technique in hysterectomy to be reasonable and efficient, and it requires further research.

Keywords: vaginal hysterectomy, electrosurgery, bipolar coagulation, BiClamp

Plekhanov A. N., Epifanova T. A. Using Electrosurgery during Vaginal Hysterectomy. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(3): 22 – 27. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-22-27.

* **Corresponding author:** Andrey N. Plekhanov, FSBEI HE «I. P. Pavlov SPbSMU» MOH Russia, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: a_plekhanov@mail.ru.

Наиболее частой гинекологической операцией в большинстве стран мира является гистерэктомия, выполняемая по поводу доброкачественных заболеваний матки и при генитальном пролапсе [1].

Гистерэктомия в развитых странах занимает по частоте выполнения 2-е место среди женщин репродуктивного возраста, уступая лидерство лишь кесареву сечению [2]. В Германии около 150 000

гистерэктомий выполняется ежегодно, и примерно 500 000 каждый год осуществляется в США [3]. По данным российских авторов, частота выполнения гистерэктомий в структуре гинекологических операций составляет 25–38 %, а акушерских — 5,53–11,1 % [4]. Учитывая актуальность и важность этой операции, хирургические методы и доступы продолжают совершенствоваться [5].

Несмотря на полуторавековой опыт применения этой гинекологической операции, в мировой практике ведутся дискуссии относительно объема гистерэктомии (тотальная, субтотальная), доступов (лапаротомический, влагалищный, лапароскопический, комбинированный), а также целесообразности удаления придатков матки. Сегодня для выполнения гистерэктомии используют чревосечение, лапароскопию, влагалищный и комбинированный доступы. Причем если чревосечение и лапароскопия в качестве доступа гистерэктомии применяется приблизительно с одинаковой частотой в зависимости от условий и показаний к хирургическому вмешательству, то к влагалищному доступу практикующие врачи прибегают сравнительно редко и, главным образом, при наличии пролапса гениталий. И это при том, что до начала XX столетия влагалищная гистерэктомия являлась ведущим методом удаления матки, а первые влагалищные экстирпации матки произведены задолго до появления абдоминальной хирургии. Возможным объяснением этому является то, что влагалищная гистерэктомия при отсутствии пролапса гениталий — действительно более сложная операция в сравнении с абдоминальной экстирпацией матки и требует от хирурга знаний тонкостей анатомии малого таза и способов подхода к его структурам, которые на начальном этапе операции остаются закрытыми для обзора, а хирургу приходится работать в «стесненных» условиях. Основные трудности при проведении влагалищной гистерэктомии без пролапса гениталий связаны с лигированием маточных сосудов, а также кардинальных и крестцово-маточных связок, так как наложение зажимов на эти структуры и их лигирование сопровождается определенными сложностями из-за ограничения пространства для манипулирования [6].

К основным недостаткам влагалищного доступа следует отнести отсутствие возможности полноценной ревизии вследствие небольшой площади операционного поля, высокий риск интраоперационных осложнений (ранение мочевого пузыря, прямой кишки, кровотечение). Этот доступ имеет относительные противопоказания: повторность хирургического вмешательства (так как невозможно контролировать возможный спаечный процесс), большие размеры опухоли, способные привести к анатомическим изменениям, отсутствие родов в анамнезе прогнозирует технические трудности при низведении матки, и, безусловно,

эндометриоз, когда необходима полноценная ревизия органов брюшной полости.

Достоинством абдоминальной экстирпации матки является возможность выполнения данной операции при любых условиях. Однако длительное использование данного доступа выявило и большое количество его недостатков. Это, в первую очередь, большая инвазивность. Вследствие этого плохой косметический эффект, длительные сроки нахождения в стационаре в послеоперационном периоде (7–14 дней), длительные сроки реабилитации, высокая частота послеоперационных осложнений и наличие осложнений позднего послеоперационного периода [7].

К неоспоримым достоинствам влагалищного доступа можно отнести значительно меньшую инвазивность доступа, косметический эффект вследствие отсутствия рубца на передней брюшной стенке, короткие сроки нахождения в стационаре в послеоперационном периоде (3–5 дней), малые сроки реабилитации, низкую частоту послеоперационных осложнений и отсутствие осложнений позднего послеоперационного периода. Использование лапароскопической техники для выполнения гистерэктомии имеет схожие с влагалищным доступом плюсы: низкая инвазивность доступа, косметический эффект, нахождение в стационаре в послеоперационном периоде 3–5 дней, малые сроки реабилитации, низкая частота послеоперационных осложнений. Внедрение в практику комбинированного (лапароскопического и влагалищного) доступа позволяет решать проблемы, неразрешимые для каждого доступа при их изолированном применении. Лапароскопически ассистируемая влагалищная гистерэктомия показана при наличии у больных эндометриоза, спаечного процесса в малом тазу, заболеваний придатков матки, после хирургических вмешательств на органах малого таза, при плохом низведении матки во время ее мобилизации (в том числе у нерожавших).

Обзор 2006 г. (Cochrane database), посвященный анализу наиболее безопасного доступа для выполнения гистерэктомии, который включал в себя 27 рандомизированных контролируемых исследований, показал, что влагалищная гистерэктомия должна быть методом выбора в тех случаях, где это возможно. Однако в тех случаях, где эта операция трудновыполнима, выбор должен быть сделан в пользу лапароскопической гистерэктомии, а не абдоминального доступа [8]. В последние годы в ведущих гинекологических клиниках Западной Европы, Северной Америки, наряду с увеличением высокотехнологичных операций, отмечается рост операций, выполненных влагалищным доступом. В университетских клиниках Берлина, Вены, Гамбурга и других городов Европы и США влагалищные операции практически конкурируют с эндоскопическими операциями. Это вызвано лучшими

послеоперационными результатами, сравнительно легкой переносимостью больными этих оперативных вмешательств, а также косметическим эффектом — отсутствием рубцов на передней брюшной стенке [9].

Повышению интереса к тотальной гистерэктомии влагалищным доступом способствовало внедрение электрохирургических методов осуществления гемостаза, традиционно применяемых в лапароскопической хирургии, а именно — биполярного коагулятора, с помощью которого стал возможным доступ к высоко расположенным придаткам матки, а также облегчилось осуществление гемостаза, так как при этом большая часть лигатур заменяется коагуляцией [5, 10, 11]. Технология коагуляции предусматривает сочетание в себе высокочастотного импульса биполярного сигнала с возможностью автоматического дозирования мощности тока, что обеспечивает оптимизацию величины рабочего тока. Это не только полностью либо частично подавляет карбонизацию и латеральное повреждение тканей, но и обуславливает модуляцию различных форм тока, соответствующих условиям оперативного вмешательства и регулируемых в динамическом режиме независимо от особенностей захватываемой ткани [6, 7]. Ткань подвергается прицельной коагуляции со склерозированием сосудов на протяжении 1,5–2 см. Функция «Автостоп» автоматически деактивирует систему при достижении оптимального результата коагуляции. После электролигирования ткани рассекают, оставляя на культе больше 50 % зоны коагуляции. Применение электролигирования позволяет исключить ретроградное кровотечение из матки, поскольку после биполярной коагуляции обратный ток крови из матки также блокируется. Операционное поле остается сухим и свободным от крови.

Хорошо известны трудности при влагалищной гистерэктомии у больных с морбидным ожирением, связанные с глубиной операционного поля, сложностью прошивания и перевязки связок и сосудов. Техника влагалищной гистерэктомии с использованием электролигирования биполярным зажимом лишена этих недостатков. Неоспоримым является тот факт, что в настоящее время влагалищный оперативный доступ еще не завоевал всеобщего признания и не занимает достойного места в арсенале хирургов-гинекологов, несмотря на то, что по сравнению с лапаротомией значительно легче переносится больными и для своего выполнения не требует дорогостоящего эндоскопического оборудования, в отличие от лапароскопии [1].

В литературе немного работ, в которых бы проводился сравнительный анализ методов гемостаза при влагалищной гистерэктомии. Хотелось бы рассмотреть многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, выполненное

Wolfgang Zubke et al. [5, 10], заключающееся в сравнении биполярной коагуляции с помощью апгрейд-зажима ViClamp с традиционным шовным лигированием при влагалищной гистерэктомии. В гинекологических отделениях восьми больниц Германии с октября 2005 г. по август 2007 г. оперативное лечение выполнено 175 пациенткам с различными заболеваниями матки. В зависимости от метода гемостаза пациентки были распределены на две группы. В первую группу были включены 88 пациенток ($n=88$ — основная группа), которым гемостаз проводился при помощи биполярной коагуляции, во вторую группу — 87 пациенток ($n=87$ — контрольная группа), которым гемостаз проводился при помощи традиционного лигирования связок и сосудов. Критериями включения являлись доброкачественные заболевания матки. Критериями исключения являлись онкологические заболевания, заболевания свертывающей системы крови, а также участие в других клинических испытаниях в срок менее 30 дней до начала данного исследования. Влагалищная гистерэктомия состояла из традиционных этапов: радиального рассечения слизистой влагалища на уровне сводов, смещения мочевого пузыря и прямой кишки краниально, задней кольпотомии, пересечения пузырно-маточных связок, при необходимости — выполнения передней кольпотомии, пересечения и лигирования крестцово-маточных связок, кардинальных связок, маточных сосудов либо при помощи биполярной коагуляции, либо при помощи традиционной методики. Матка выводилась в рану, при необходимости фрагментировалась, препарат удалялся после пересечения круглых маточных связок и собственных связок яичников с маточными трубами с использованием биполярной коагуляции или традиционной методики. Для фрагментации миоматозной матки использовали морцеляцию. Далее осуществлялся контроль гемостаза и ушивание операционной раны.

Целью исследования явился сравнительный анализ различных методик гемостаза при влагалищном доступе гистерэктомии. Основными параметрами, которые оценивались в обеих группах, явились послеоперационная боль, интраоперационная кровопотеря, продолжительность операции, клиничко-экономическая эффективность, осложнения. Таким образом, резюмируя результаты, послеоперационная боль, которая складывалась из субъективного восприятия боли и потребления анальгетиков, была ниже при биполярном методе гемостаза, чем при традиционной методике, но незначительно. Интраоперационная кровопотеря была значительно ниже в основной группе, кровопотеря <100 ml была зафиксирована у 79 из 88 пациенток, по сравнению с контрольной группой — у 52 из 86 ($P<0,001$). Длительность операции также была значительно короче: в ос-

новной группе — $38,0 \pm 18,6$ мин по сравнению с контрольной — $48,0 \pm 24,9$ мин ($P = 0,001$). Клинико-экономическая эффективность значительно возросла при биполярном методе гемостаза. В основной группе ($n = 87$) среднее количество швов составило $3,7 \pm 3,6$, по сравнению с контрольной группой ($n = 85$) — $11,6 \pm 6,6$, что явилось статистически значимым ($P < 0,0001$, Манн — Уитни-тест). Пребывание в стационаре было идентично для обеих групп, осложнения также оказались статистически незначимыми. Основные осложнения приведены в табл. 1; 2. Анализируя осложнения, они были рассмотрены с точки зрения серьезных и несерьезных осложнений. Одно осложнение в виде тяжелой послеоперационной кровопотери произошло в основной группе (1,1 %). В контрольной группе наблюдались два тяжелых осложнения (2,3 %): один случай перфорации прямой кишки с последующим перитонитом, завершившейся ревизией органов брюшной полости, и одно поражение мочевого пузыря, последний разрешился без последствий. Ни одна из этих пациенток не нуждалась в переливании крови. В общей сложности в группе использования электрохирургии было 13 осложнений, в контрольной группе — 7, данное различие было статистически незначимо ($P = 0,12$). Сравнительный анализ результатов влагалищной гистерэктомии показал, что применение технологии ViClamp позволяет не только упростить достаточно деликатную и сложную операцию и, соответственно, время, затраченное на нее, но и значительно уменьшить интраоперационную кровопотерю.

В Московском областном НИИ акушерства и гинекологии А. А. Поповым и др. [12] выполнено хирургическое лечение 94 пациенток в объеме гистерэктомии влагалищным доступом с помощью электролигирования ViClamp. Показанием к оперативному лечению были рост миоматозных узлов, менометроррагии, рецидивирующая гиперплазия эндометрия, противопоказания для гормональной

терапии, гистологически подтвержденный рак эндометрия. При сравнении результатов оперативного лечения больных, подвергшихся вагинальной гистерэктомии с использованием электролигирования биполярным зажимом ViClamp и по классической методике экстирпации матки, выявлены следующие преимущества: при гемостазе с использованием электрокоагуляции сократилось время оперативного вмешательства, объем кровопотери; отсутствовали интраоперационные и поздние послеоперационные осложнения; проведение трансвагинальных гистерэктомий с использованием электролигирования биполярным зажимом ViClamp позволяло заметно сократить длительность послеоперационного периода (от 2 до 3 суток максимально). Особенно заметны преимущества метода вагинальной гистерэктомии с использованием электролигирования биполярным зажимом ViClamp у онкогинекологических пациенток с морбидным ожирением, где прошивание и лигирование связок и сосудов затруднено в связи с глубиной операционного поля, также метод показан больным с экстрагенитальной патологией, так как одно из существенных его преимуществ — значительное сокращение продолжительности операционного времени.

Еще одно исследование выполнено О. И. Мазуровым и др. Для проведения гемостаза применялся аппарат «ФОТЕК АВ150» (Россия). Изучены результаты влагалищных гистерэктомий у 390 пациенток, разделенных на две группы. Возраст женщин — от 41 до 69 лет (средний возраст — $44,4 \pm 2,3$ года). I группу составили 187 пациенток, у которых применялась стандартная методика гистерэктомии с наложением швов, перевязкой сосудов. II группа — 203 женщины, влагалищная гистерэктомия у которых проводилась с использованием биполярной коагуляции на аппарате «ФОТЕК АВ150» в режиме «Термошов». Анализ результатов проведенного исследования свидетельствует о том, что влагалищная гистерэктомия с применением

Таблица 1

Основные параметры влагалищных гистерэктомий, выполненных с электрохирургическим методом гемостаза

Table 1

The main parameters of vaginal hysterectomies performed with electro-surgical method of hemostasis

Автор	Длительность операции, мин	Интраоперационная кровопотеря, мл	Количество койко-дней	Преобладающие осложнения
Wolfgang Zubke	$38,0 \pm 18,6$	<100 — 79 из 88 100 — 300 — 8 >300 — 1	$4,2 \pm 1,2$	1. Ожоги кожи — 4,6 %. 2. Температура в послеоперационном периоде $>38,5^\circ\text{C}$ — 4,6 %. 3. Боль после выписки из стационара — 2,3 %
О. И. Мазуров и др.	$35,7 \pm 7,2$	$150,2 \pm 30,5$	$3,4 \pm 1,9$	1. Ожоги наружных половых органов — 5–12 %. 2. Лихорадка или неспецифическая инфекция — 3,4 %. 3. Гематома — 1,1 %

Таблица 2

Основные параметры влагалищных гистерэктомий, выполненных с традиционным методом гемостаза

Table 2

The main parameters of vaginal hysterectomies performed with traditional method of hemostasis

Автор	Длительность операции, мин	Интраоперационная кровопотеря, мл	Количество койко-дней	Преобладающие осложнения
Wolfgang Zubke	48,0±24,9	<100 – 52 из 86 100 – 300 – 32 >300 – 2	4,3±1,2	1. Послеоперационное кровотечение – 2,3 %. 2. Боль после выписки из стационара – 2,3 %. 3. Перфорация прямой кишки, повреждение мочевого пузыря, гематома – 1,2 %
О. И. Мазуров и др.	52±12	350, ±45,2	7,2±2,1	1. Лихорадка или неспецифическая инфекция – 18,2 %. 2. Кровотечение с переливанием крови – 3,2 %. 3. Гематома – 2,8 %

биполярной радиочастотной коагуляции «Термошов» выполняется быстрее, проще, с меньшей кровопотерей. Длительность операции в I группе составляла от 42 мин до 1 ч 30 мин (средняя продолжительность – 52±12 мин). При применении биполярной радиочастотной коагуляции «Термошов» в II группе – 35,7±7,2 мин при массе матки от 220 до 980 г. Масса удаляемой матки в среднем составляла 450±150 г. Величина интраоперационной кровопотери при стандартной влагалищной гистерэктомии – 350±45,2 ml, при операции с использованием биполярной коагуляции – существенно меньше – 150,2±30,5 ml ($p<0,05$). В течение всей операции операционное поле остается сухим, свободным от крови. В послеоперационном периоде во II группе отсутствуют длительные стойкие боли, больные не требуют обезболивающих препаратов. Частота послеоперационных осложнений ниже при использовании биполярной коагуляции, специфическим осложнением операции с применением коагуляции «Термошов» является ожог наружных половых органов (9 – 12 %). Сокращается количество койко-дней пребывания пациентки в больнице. Среднее время пребывания в стационаре пациенток I группы составило 7,2±2,1 дня, II – 3,4±1,9 ($p<0,05$). Применение биполярной радиочастотной коагуляции «Термошов» значительно сокращает количество инородных тел в послеоперационной ране в виде лигатур и скрепок, которые могут вызвать боли и воспаление, отхождение инородных тел и замедление процесса заживления, выздоровления. Уменьшаются затраты на шовный материал.

При сравнении методов гемостаза при влагалищной гистерэктомии различными группами исследователей были получены однозначные данные об уменьшении длительности операции, интраоперационной кровопотери и послеоперационной боли, увеличении клинико-экономической эффективности при использовании электрохирургии. Данные исследований приведены в табл. 1; 2.

При рассмотрении осложнений методов гемостаза влагалищной гистерэктомии различными исследователями также выявлены сходства. В группе с использованием электрохирургического метода гемостаза лидируют ожоги кожи и наружных половых органов, а также лихорадка. В группе с традиционным методом гемостаза преобладают кровотечения с гематомами.

Прогресс в области оперативной гинекологии в основном обеспечен использованием новых технологий для гемостаза и минимально инвазивных доступов. Поэтому дальнейшее развитие гистерэктомии нам видится в оптимизации влагалищного доступа при помощи электрохирургии, популяризации и внедрения влагалищных операций как малотравматичных, эстетичных и экономически обоснованных, позволяющих ускорить послеоперационную реабилитацию, улучшить качество жизни пациенток.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шалаев О. Н., Салимова Л. Я., Плаксина Н. Д. и др. Влагалищная хирургия: естественный доступ, широкие возможности // Вестник РУДН: Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 174–178.
2. Hickey M., Ambekar M., Hammond I. Should the ovaries be removed or retained at the time of hysterectomy for benign disease // Human Reproduction Update. – 2009. – Vol. 16 (2). – P. 131–141.
3. Falcone T., Walters M. Hysterectomy for benign disease // Obstet. Gynecol. – 2008. – P. 753–767.
4. Kulakov V., Adamyan L., Kiselev S. Total laparoscopic hysterectomy: Technical aspects and results // The Journ. of the Am. Association of Gynecologic Laparoscopists. – 2003. – Vol. 10 (3). – P. 43–47.
5. Wolfgang Zubke, René Hornung, Sabine Wässerer. Bipolar coagulation with the BiClamp® forceps versus conventional

suture ligation: a multicenter randomized controlled trial in 175 vaginal hysterectomy patients // *Gynecol. Obstet.* – 2009. – P. 753–760.

6. Агамян Л. В., Сухих Г. Т. Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / под ред. Л. В. Адамьян, Г. Т. Сухих. – М.: Меди-экспо, 2010. – 304 с.

7. Плеханов А. Н., Абашинов В. Г. Использование различных доступов для выполнения гистерэктомии в современной гинекологической практике // *Журн. акушерства и жен. болезней.* – 2004. – С. 66–71.

8. Johnson N., Barlow D., Lethaby A. et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – № 2. – P. CD003677.

9. Шевелева Т. С., Малушко А. В., Паластин П. М. и др. Влагалищные операции / под ред. В. Ф. Беженаря, Э. В. Комличенко. – М: Изд-во Росс. об-ва хирургов. – СПб., 2016. – 32 с.

10. Vaginal hysterectomy: a new approach using bicoagulation forceps / W. Zubke, S. Becker, B. Krämer, D. Wallwiener // *Gynecol. Surg.* – 2004. – P. 179–182.

11. Use of the BiClamp (a bipolar coagulation forceps) in gynecological surgery / W. Zubke, B. Krämer, R. Hornung, D. Wallwiener // *Gynecol. Surg.* – 2007. – P. 9–16.

12. Влагалищная гистерэктомия с использованием электролигирования биполярным зажимом Biclamp / А. А. Попов, М. Р. Рамазанов, А. А. Федоров, Б. А. Слободянюк // *Онкогинекология.* – 2012. – № 3. – С. 17–20.

REFERENCES

1. Shalaev O.N., Salimova L.Ya., Plaxina N.D., Ignatenko T.A., Sochova Z.M. Vaginal surgery. Natural route, ample opportunities// *RUDN JOURNAL of Medicine. Obstetrics and gynecology.* - 2010. - № 6. - P.174-178.

2. Hickey M., Ambekar, M. and Hammond, I. Should the ovaries be removed or retained at the time of hysterectomy for benign disease// *Human Reproduction Update.* 2009. - Vol.16(2). - P.131-141.

3. Falcone T, Walters M Hysterectomy for benign disease// *Obstet Gynecol.* - 2008. - P. 753–767.

4. Kulakov V., Adamyan L., Kiselev S. Total laparoscopic hysterectomy: Technical aspects and results// *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists.* - 2003. - Vol.10(3) - P. 43-47.

5. Wolfgang Zubke, René Hornung, Sabine Wässerer. Bipolar coagulation with the BiClamp® forceps versus conventional suture ligation: a multicenter randomized controlled trial in 175 vaginal hysterectomy patients// *Gynecol Obstet.* - 2009. - P. 753–760.

6. Adamyan L. Sukhikh G.T. New technologies in the diagnosis and treatment of gynecological diseases/ Adamyan L. Sukhikh. 2010. - 304 p.

7. Plekhanov A.N., Abashin V.G. Using of laparoscopic hysterectomy in current gynecological practice// *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2004. - P. 66-71.

8. Johnson N., Barlow D., Lethaby A., et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease// *Cochrane Database Syst Rev.* 2006.- 2:CD003677.

9. Sheveleva T.S., Malushko A.V., Palastin P.M., Tkachuk A.G., Plekhanov A.N. Vaginal operations/ Bezhonar V.F., Komlichenko E.V. Spb, 2016.- 32 p.

10. Zubke W., Becker S., Krämer B, Wallwiener D. Vaginal hysterectomy: a new approach using bicoagulation forceps// *Gynecol Surg.* - 2004. - P. 179–182.

11. Zubke W., Krämer B., Hornung R., Wallwiener D. Use of the BiClamp (a bipolar coagulation forceps) in gynecological surgery// *Gynecol Surg.* - 2007. - P. 9–16.

12. Popov A.A., Ramazanov M.R., Fedorov A.A., Slobodianuk B.A. Vaginal hysterectomy using electroliigation with bipolar coagulation forceps Biclamp// *Journal of Oncogynecology.* - 2012. №3. - P. 17-20.

Дата поступления статьи 03.06.2017

Дата публикации статьи 23.10.2017



© А. А. Лобжанидзе, Б. Л. Цивьян, 2017 г.
УДК 618.1-006-039.57

А. А. Лобжанидзе¹, Б. Л. Цивьян^{2*}

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 Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района», Санкт-Петербург, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ СТАЦИОНАРЗАМЕЩАЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРАКТИКЕ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ЖЕНЩИНАМ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ СФЕРЫ

РЕЗЮМЕ

Введение. На протяжении последних десятилетий активно обсуждается и применяется на практике такая стационарзамещающая технология, как дневной стационар. Несмотря на это, многие вопросы деятельности дневных стационаров решены не в полном объеме, в системе обязательного медицинского страхования не найдены действенные рычаги, способствующие созданию экономических мотиваций по увеличению объема и перечня медицинских услуг, оказываемых в дневных стационарах.

Цель — на основе углубленного анализа оказания медицинской помощи женщинам при доброкачественных новообразованиях гинекологической сферы предложить меры по оптимизации медицинской помощи в амбулаторных условиях, в том числе с применением стационарзамещающих технологий, и оценить их эффективность.

Материал и методы. Проведена комплексная ретроспективная оценка оказания амбулаторной и стационарной медицинской помощи в Санкт-Петербурге в период с 2008 по 2015 г. Изучены сведения, содержащиеся в базе выставленных и оплаченных счетов системы обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга, всего за восемь лет получены данные об оказании медицинской помощи 81 622 женщинам, страдающим доброкачественными новообразованиями органов женской половой сферы, в том числе в дневных стационарах. В период 2015–2016 гг. проведено углубленное исследование оказания медицинской помощи пациенткам с доброкачественными новообразованиями гинекологической сферы в 18 женских консультациях и 19 стационарах, расположенных во всех районах города. Все случаи лечения пациенток в базовых женских консультациях и стационарах были проанализированы экспертами. С учетом полученных результатов разработан и внедрен на базе медицинских организаций одного из районов Санкт-Петербурга организационный эксперимент по реализации стационарзамещающих технологий с последующей оценкой эффективности их применения.

Результаты исследования. Активность работы дневных стационаров для лечения женщин с доброкачественными новообразованиями гинекологической сферы в системе обязательного медицинского страхования постоянно снижается: в 2008 г. услуги дневных стационаров предоставлялись 26 медицинскими организациями, в 2015 г. — только 11. Анализ расходов на лечение пациенток с данными заболеваниями выявил различия в подходах, используемых в различных районах Санкт-Петербурга. Низкий уровень госпитализации предполагает активную работу по раннему выявлению, лечению и реабилитации пациенток на амбулаторном этапе, однако исследование показало, что в районах с невысоким уровнем частоты госпитализации женщин не всегда наблюдается высокий уровень выявления данных заболеваний на амбулаторном этапе. Такие случаи могут являться следствием неадекватной тактики лечения пациентов на амбулаторном этапе, когда в стационар попадают пациенты, не нуждающиеся в круглосуточном врачебном наблюдении. С учетом выявленных в ходе ретроспективного анализа проблем в рамках проведенного исследования предложены подходы к организации лечения пациенток, основанные на взаимодействии амбулаторного и стационарного звена. На базе гинекологического отделения районного стационара были организованы 4 койки дневного стационара. Анализ данных проведенного организационного эксперимента показал отсутствие значительной динамики уровня общей госпитализации (113,6 на 100 тысяч взрослого населения в 2012 г., 112,0 на 100 тысяч взрослого населения в 2016 г., $t < 2$). При этом частота экстренной и досуточной госпитализации значительно снизилась: экстренная госпитализация составила 11,6 на 100 тысяч взрослого населения в 2012 г. и 9,0 на 100 тысяч взрослого населения в 2016 г. ($t = 3,9$; $p < 0,05$); показатель досуточной госпитализации составил 7,0 на 100 тысяч взрослого населения в 2012 г. и 5,5 на 100 тысяч взрослого населения в 2016 г. ($t = 2,7$; $p < 0,05$).

Выводы. Оптимизация предоставления амбулаторной медицинской помощи пациенткам с доброкачественными новообразованиями женской половой сферы возможна путем активного применения стационарзамещающих технологий — лечения в дневном стационаре. Эксперимент показал, что эффективное наблюдение больных возможно только при условии тесного взаимодействия медицинских организаций всех уровней и построения доверительного взаимоотношения лечащего врача с пациенткой.

Ключевые слова: доброкачественные новообразования, гинекологическая медицинская помощь, дневной стационар

Лобжанидзе А. А., Цивьян Б. Л. Эффективность внедрения стационарзамещающих технологий в практике оказания медицинской помощи женщинам с доброкачественными новообразованиями гинекологической сферы. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017; 24 (3): 28–34. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-28-34.

* Автор для связи: Борис Львович Цивьян, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района Санкт-Петербурга», ул. Борисова, д. 9, г. Сестрорецк, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dlyastatey2017@yandex.ru.

© A. A. Lobzanidze, B. L. Tsivyan, 2017
UDC 618.1-006-039.57

A. A. Lobzhanidze¹, B.L. Tsivyan^{2*}

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 Saint Petersburg City Hospital № 40, St. Petersburg, Russia

THE EFFECTIVENESS OF THE IMPLEMENTATION OF TECHNOLOGY SUBSTITUTING INPATIENT TREATMENT DURING THE MEDICAL CARE PROVISION TO WOMEN WITH BENIGN GYNECOLOGICAL NEOPLASMS

ABSTRACT

Relevance. Over the last decades, such technology substituting inpatient treatment as outpatient treatment has been actively discussed and used in practice. Despite this fact, many problems of outpatient treatment have not been solved in full, no effective leverages contributing to creating economic incentives for increasing the volume and range of medical services in day hospitals have been found in the mandatory medical insurance system.

Objective. Based on an in-depth analysis of medical care provision to women with benign gynaecological neoplasms, to offer measures for improvement of medical care in outpatient facilities, particularly by using technologies substituting inpatient treatment, and to evaluate their effectiveness.

Materials and methods. A comprehensive retrospective evaluation of outpatient and inpatient medical care was conducted in St. Petersburg over the period from 2008 to 2015. The information contained in the database of billed and paid invoices of the obligatory medical insurance system of St. Petersburg was studied. For the total period of eight years, the data on medical care provision to 81 622 women suffering from benign tumors of the female reproductive organs, particularly in day hospitals, were obtained. In the period 2015–2016, medical care provision to patients with benign neoplasms of the gynecological sphere was thoroughly analyzed. In 18 women's health departments and 19 in-patient facilities in all districts of the city, all cases of treatment of patients in the basic women's health departments and in-patient facilities were analyzed by experts. By Taking into account the obtained results, an organizational experiment on introducing substituting technologies followed by evaluating the effectiveness of their use was developed and implemented on the basis of the medical institutions in one of the districts of St. Petersburg.

Results. The activeness of outpatient facilities for treatment of women with benign neoplasms of the gynecological organs within the system of mandatory medical insurance has been constantly decreasing: in 2008, the services of outpatient facilities were provided by 26 health institutions, in 2015 - only by 11. The costs for treatment of patients with such diseases were analyzed, and differences were found in the approaches practiced in different districts of St. Petersburg. Low hospitalization levels predetermine active work for early detection, treatment and rehabilitation of patients at the outpatient stage, however, the study showed that in the districts with low incidence of women's hospitalization, high detection rates are not always the case for these diseases at the outpatient stage. Such cases can result from inadequate tactics for treatment of patients at the outpatient stage, when patients not requiring 24-hour medical supervision get into an inpatient facility. Given the problems identified during the retrospective analysis, in the framework of the research conducted, approaches to arranging the treatment of patients based upon interaction between the inpatient and outpatient links were suggested. On the basis of the Gynecological Department of a district inpatient facility, 4 outpatient beds were provided. The data analysis of the institutional experiment showed the absence of any significant dynamics in the general hospitalization levels (113.6 per 100 thousand of the adult population in 2012 112.0 per 100 thousand of the adult population in 2016, $t < 2$). At the same time, the incidence of urgent and day-to-day hospitalization decreased significantly: urgent hospitalization was 11.6 per 100 thousand of the adult population in 2012 and 9.0 per 100 thousand of the adult population in 2016 ($t = 3.9$; $p < 0.05$); the figure of day-to-day hospitalization was 7.0 per 100 thousand of the adult population in 2012 and 5.5 per 100 thousand of the adult population in 2016, $t = 2.7$; $p < 0.05$).

Conclusions. Improvement of outpatient medical care provision to patients with benign tumors of the female genital system is possible through an active use of technologies substituting inpatient modalities, such as outpatient treatment. The experiment showed that effective monitoring of patients is possible only with close cooperation between medical institutions at all levels and building trust relationship between the doctor and the patient.

Keywords: benign tumors, gynecological medical care, outpatient facilities

Lobzhanidze A. A., Tsivyan B. L. The effectiveness of the implementation of technology substituting inpatient treatment during the medical care provision to women with benign gynecological neoplasms. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(3):28–34. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-28-34.

* **Corresponding author:** Boris L. Tsivyan, Saint Petersburg City Hospital № 40, Borisova street, 9, St. Petersburg, Russia. E-mail: dlyastatey2017@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних десятилетий активно обсуждается и применяется на практике такая стационарзамещающая технология, как дневной стационар. Основными задачами деятельности дневного стационара являются совершенствование организации и повышение качества оказания амбулаторной медицинской помощи, повышение экономической эффективности деятельности медицинских организаций на основе внедрения и широкого использования современных ресурсосберегающих медицинских технологий, повыше-

ние преимущества медицинской помощи, оказываемой на различных этапах.

Несмотря на это, многие вопросы деятельности дневных стационаров решены не в полном объеме, в том числе вопросы финансирования медицинской помощи и лекарственного обеспечения в дневных стационарах, проведения действенного контроля качества лечебно-диагностического процесса. В системе обязательного медицинского страхования пока не найдены действенные рычаги, способствующие созданию экономических мотиваций по увеличению объема и перечня ме-

дицинских услуг, оказываемых в дневных стационарах.

Современные ученые и практики здравоохранения отмечают, что лечение пациенток с доброкачественными опухолями в дневном стационаре значительно повышает объем и качество специализированной медицинской помощи, позволяет приблизить медицинскую помощь к пациентам, использовать на практике все достижения современной науки [1, 2]. Недостаточное использование дневных стационаров в процессе лечения гинекологических больных также подтверждено исследователями [3].

Основываясь на современных принципах оказания медицинской помощи, включающих соблюдение преемственности, повышение качества медицинских услуг, сокращение сроков лечения и диагностики, можно говорить о том, что именно дневные стационары могут стать основным звеном в оказании специализированной медицинской помощи. При соблюдении принципов преемственности эффективное использование возможностей дневных стационаров, причем не только на начальных этапах лечения женщин с доброкачественными новообразованиями, а и в период восстановительного лечения, несомненно, будет иметь положительный эффект. Долечивание в условиях дневного стационара позволяет пациентке оставаться на период реабилитации в домашних условиях, что обеспечивает психологический комфорт, профилактику инфекций в послеоперационном периоде, улучшает качество жизни [2, 4, 5].

В рамках настоящего исследования изучена организация лечения в дневных стационарах гинекологических пациенток, страдающих доброкачественными новообразованиями органов женской половой сферы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ресурсные возможности системы здравоохранения для оказания медицинской помощи при доброкачественных новообразованиях органов женской половой сферы с применением стационарзамещающих технологий, а также динамика госпитализации пациенток в дневные стационары проанализированы на основе комплексной ретроспективной оценки, проведенной в Санкт-Петербурге в период с 2008 по 2015 г. Изучены сведения, содержащиеся в базе выставленных и оплаченных счетов системы обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга, за период с 2008 по 2015 г. Всего за восемь лет получены данные об оказании медицинской помощи 81 622 женщинам, страдающим доброкачественными новообразованиями органов женской половой сферы, в том числе в дневных стационарах.

В период 2015 – 2016 гг. проведено углубленное исследование оказания медицинской помощи па-

циенткам с доброкачественными новообразованиями гинекологической сферы. Всего изучено 2500 случаев оказания первичной медико-санитарной помощи пациенткам в женской консультации, 500 случаев оказания специализированной медицинской помощи в стационаре, проведено анкетирование 5800 пациенток и 450 врачей-акушеров-гинекологов в 18 женских консультациях, а также 4500 пациенток и 300 врачей в 19 стационарах, располагающихся во всех районах города. На последующем этапе исследования все случаи лечения пациенток в базовых женских консультациях и стационарах были проанализированы экспертами из числа врачей-акушеров-гинекологов, имеющих высшую квалификацию и ученую степень. Оценивались полнота и обоснованность лечебно-диагностических мероприятий, проведенных женщинам на соответствующих этапах оказания медицинской помощи, степень преемственности в работе медицинских организаций, потребность пациенток в лечении на различных его этапах.

С учетом полученных результатов в 2015 г. был разработан и внедрен на базе медицинских организаций одного из районов Санкт-Петербурга организационный эксперимент по оптимизации предоставления медицинской помощи пациенткам с доброкачественными новообразованиями органов женской половой сферы. Эксперимент включал, в том числе, и внедрение стационарзамещающих технологий с последующей оценкой эффективности их применения.

Для оценки эффективности проведенных мероприятий применялся специально разработанный инструментарий, включающий проведение социологических опросов пациенток, анализ базы данных выставленных и оплаченных счетов, а также медицинских карт амбулаторного и стационарного больного.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 2015 г. в системе обязательного медицинского страхования в Санкт-Петербурге стационарную медицинскую помощь женщинам при доброкачественных новообразованиях оказывали 34 медицинские организации, амбулаторную медицинскую помощь – 131 медицинская организация, и только в 11 из них медицинская помощь предоставлялась, в том числе, в дневных стационарах. Кроме дневных стационаров, организованных на базе стационаров круглосуточного пребывания, дневные стационары, также предоставляющие помощь женщинам по профилю «Акушерство и гинекология», были организованы в ряде поликлиник и женских консультаций, а также в отдельных родильных домах Санкт-Петербурга.

В изученный 8-летний период наблюдается существенная отрицательная динамика количества

медицинских организаций, предоставляющих лечение женщинам в дневном стационаре (табл. 1).

Всего с 2008 г. дневными стационарами медицинских организаций системы обязательного медицинского страхования в Санкт-Петербурге были пролечены 1727 пациенток с доброкачественными новообразованиями гинекологической сферы. Большая часть таких пациенток лечились в дневных стационарах, организованных при больницах, — 38,8 %. Значительной части из них медицинская помощь оказывалась в дневных стационарах при районных поликлиниках — 24,3 %. Медицинские организации федерального подчинения оказали подобную медицинскую помощь 14,8 % пациенток, родильные дома — 15,0 %. Небольшая доля пациенток пролечена в дневных стационарах женских консультаций — 6,4 %. Прочие медицинские организации пролечили 0,7 % больных изученной группы.

К сожалению, активность работы дневных стационаров в системе обязательного медицинского страхования постоянно снижается: в 2008 г. услуги дневных стационаров для изученной группы больных предоставлялись 26 медицинскими организациями, в то время как в 2015 г. количество таких медицинских организаций было только 11. Следствием этого является планомерное снижение и так невысокого уровня частоты госпитализации пациенток в дневные стационары: в 2008 г. частота госпитализации составила 12,4 на 100 тысяч взрослого населения (табл. 2).

В 2009 г. было отмечено существенное увеличение показателя — 17,0 на 100 тысяч взрослого населения (показатель наглядности — 137,1 %), вместе с тем в дальнейшем значение показателя снижалось, и в 2015 г. пациенты интересующей группы только с частотой 5,0 на 100 тысяч взрослого населения госпитализировались в дневные стационары (снижение показателя более чем в 2 раза; показатель наглядности — 40,3 % по отношению к уровню 2008 г.).

Большинство пациенток дневных стационаров направлялись на лечение по поводу доброкачественных новообразований женскими консультациями — 44,7 %,

Таблица 1

Количество медицинских организаций, оказывающих помощь пациентам по поводу доброкачественных новообразований гинекологической сферы

Table 1

Number of medical organizations that provide care for patients with benign gynecological tumors

Год	Количество медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь		
	амбулаторно	стационарно	в дневном стационаре
2008	108	30	26
2009	113	32	26
2010	116	31	25
2011	121	35	20
2012	123	35	18
2013	127	36	16
2014	128	34	12
2015	131	34	11

значительное число (42,6 %) — поликлиниками. Около 6 % пациентов составили больные, прошедшие долечивание после госпитализации, а около 5 % — пациенты, направленные врачами скорой медицинской помощи.

При исследовании эффективности деятельности дневных стационаров интересно отметить расходы системы обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга на оплату медицинской помощи пациенткам с доброкачественными новообразованиями гинекологической сферы. Расходы в 2015 г. в рамках системы обязательного медицинского страхования можно считать незначительными — 390,7 тысячи рублей.

Таблица 2

Динамика частоты госпитализации пациенток с доброкачественными новообразованиями женской половой сферы в дневные стационары медицинских организаций системы ОМС Санкт-Петербурга в период с 2008 по 2015 г.

Table 2

The dynamics of the frequency of admission of patients with benign gynecological tumors in out-patient departments for day care in medical organizations that work in the system of mandatory medical insurance in St. Petersburg from 2008 to 2015

Год	Частота госпитализации в дневные стационары	
	значение на 100 тысяч взрослого населения	показатель наглядности, %
2008	12,4	—
2009	17,0	137,1
2010	9,6	77,4
2011	7,0	56,5
2012	5,1	41,1
2013	5,2	41,9
2014	4,9	39,5
2015	5,0	40,3

Анализ иных финансовых затрат системы обязательного медицинского страхования в Санкт-Петербурге для оказания медицинской помощи женщинам при доброкачественных новообразованиях гинекологической сферы показал их пропорциональность объемам выполненных посещений пациентами амбулаторных медицинских организаций и частоте госпитализаций. Эти затраты, в сравнении с приведенными затратами на лечение пациенток в дневном стационаре, весьма существенны. На оказание амбулаторных услуг женщинам с доброкачественными новообразованиями гинекологической сферы в системе обязательного медицинского страхования в 2015 г. было затрачено свыше 78 млн рублей.

Следует подчеркнуть, что значительные финансовые затраты системы обязательного медицинского страхования в связи с широкой распространенностью изученных заболеваний сохраняются при относительно низком тарифе на оплату амбулаторного посещения по поводу гинекологического заболевания. В амбулаторно-поликлинических медицинских организациях, кроме посещений врача-акушера-гинеколога, пациенты активно посещают хирурга, онколога, эндокринолога, маммолога, получают диагностические исследования. Активное потребление женщинами амбулаторных медицинских услуг, пропорциональный рост тарифов на оплату медицинской помощи, несмотря на несущественную динамику обращаемости за амбулаторной медицинской помощью в целом, приводит к ежегодному увеличению затрат системы обязательного медицинского страхования на лечение изученной группы пациентов.

Затраты на амбулаторное лечение пациенток по поводу лейомиомы матки как заболевания, преобладающего в общей структуре доброкачественных новообразований гинекологической сферы, подвергнуты отдельному анализу в рамках проведенного исследования. В 2015 г. расходы составили 65 898,8 тысячи рублей (83,9 % от общей суммы затрат), в том числе на оказание первичной специализированной медицинской помощи системой обязательного медицинского страхования пациентам с лейомиомой матки было израсходовано финансовых средств из расчета 1650,9 тысячи рублей на 100 тысяч взрослого населения. При этом расходы на лечение пациентов в отдельных районах Санкт-Петербурга существенно различались — от 2635,6 и 2394,1 на 100 тысяч взрослого населения в Петроградском и Красносельском районах соответственно до 597,0 тысяч рублей на 100 тысяч взрослого населения в Красногвардейском районе.

Вместе с тратами на амбулаторное лечение значительные средства расходуются и на организацию лечения данных пациентов в стационарных условиях. В период с 2008 по 2015 г. в целом в системе обязательного медицинского страхования

в Санкт-Петербурге наблюдается некоторое снижение расходов на стационарное лечение пациентов, страдающих доброкачественными новообразованиями органов женской половой сферы. Это объясняется снижением уровня госпитализированной заболеваемости в изученный 8-летний период, компенсируемого ростом тарифов на оплату стационарной медицинской помощи. Всего в 2015 г. затрачено 36 952,1 тысячи рублей (показатель наглядности в сравнении с 2008 г. — 96,3 %), в структуре расходов, так же как и при оказании амбулаторно-поликлинической медицинской помощи, преобладают затраты на лечение женщин с лейомиомой матки.

Анализ расходов на лечение пациенток с данными заболеваниями выявил различия в подходах, используемых в различных районах Санкт-Петербурга. С одной стороны, низкий уровень госпитализации предполагает активную работу по раннему выявлению, лечению и реабилитации пациентов на амбулаторном этапе. С другой стороны, исследование показало, что в районах с невысоким уровнем частоты госпитализации женщин не всегда наблюдается высокий уровень выявления данных заболеваний на амбулаторном этапе.

Например, в Адмиралтейском районе, где показатель частоты госпитализации составил 106,2 на 100 тысяч взрослого населения, объем амбулаторных посещений пациентами в течение 2015 г. примерно соответствует среднегородскому уровню (5325 на 100 тысяч взрослого населения). Напротив, в Василеостровском районе, где также отмечен низкий уровень госпитализации (112,6 на 100 тысяч взрослого населения), наблюдается и один из самых низких показателей объема амбулаторных посещений по поводу доброкачественных новообразований (2366,5 на 100 тысяч взрослого населения). В Курортном районе, где также отмечен крайне низкий уровень госпитализации (113,6 на 100 тысяч взрослого населения), зафиксированный объем амбулаторных посещений один из самых высоких в городе — 6920,4 на 100 тысяч взрослого населения. При сравнении объемов амбулаторной медицинской помощи, предоставленной пациентам по поводу доброкачественных новообразований органов женской половой сферы, и уровня частоты госпитализаций среди жителей этих же районов взаимосвязи обнаружено не было (коэффициент корреляции $r = 0$).

Углубленное изучение различных подходов в лечении данной группы пациентов в различных районах Санкт-Петербурга выявило ряд особенностей. Иногда при поступлении пациента в стационар госпитализация пациентов не осуществляется, а медицинская помощь оказывается на уровне приемного отделения. В период с 2008 по 2015 г. в системе обязательного медицинского страхования в Санкт-Петербурге такие случаи составили не ме-

нее 10 % в объеме всех госпитализаций в стационар по поводу доброкачественных новообразований женской половой сферы.

Возможно предположить, что такие случаи являются следствием неадекватной тактики лечения пациентов на амбулаторном этапе, когда в стационар попадают пациенты, не нуждающиеся в круглосуточном врачебном наблюдении. Анализ досуточной госпитализации показал, что почти треть пациентов доставлены в стационар для проведения планового лечения — 28,4 % таких пациентов направлялись в стационары районными поликлиниками и каждый 5-й пациент (21,3 %) — женскими консультациями.

Явно необоснованное направление пациентов на стационарное лечение в связи с неполноценным проведением лечебно-диагностических мероприятий на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи приводит к неправомерным расходам системы обязательного медицинского страхования. Только в 2015 г. на оплату досуточной госпитализации было затрачено 552,9 тысячи рублей, в том числе на оказание медицинской помощи в приемных отделениях стационаров пациентам с лейомиомой матки — 457,6 тысячи рублей. При этом выявлены значительные различия в расходах на уровне отдельных районов Санкт-Петербурга. В целом по Санкт-Петербургу расходы системы обязательного медицинского страхования на оказание данной медицинской помощи составили в 2015 г. 21498,6 рубля на 100 тысяч взрослого населения. Вместе с тем в некоторых районах расходы были существенно ниже среднегогородского уровня: в Пушкинском районе на досуточную госпитализацию пациентов затрачено 5086,3 на 100 тысяч взрослого застрахованного населения, в Колпинском и Курортном районах — 5285,6 и 5691,4 рубля на 100 тысяч взрослого населения соответственно. А в ряде районов — значительно выше: во Фрунзенском районе расходы составили 34 666,2 рубля на 100 тысяч взрослого населения, в Московском и Невском районах — 31 212,7 рубля и 31218,8 рубля на 100 тысяч взрослого населения соответственно.

Полученные данные позволяют говорить о недостаточной координации и преемственности в лечении изученной группы пациентов, в том числе по причине низкого уровня развития сети дневных стационаров, которые все еще не получают широкого развития как способ организации лечения пациентов, направленный на оптимизацию лечебно-диагностического процесса и расходов ресурсов системы обязательного медицинского страхования. Низкий уровень использования ресурсов дневных стационаров для оказания медицинской помощи гинекологическим пациентам вызывает необходимость принятия управленческих решений по стимулированию предоставления соот-

ветствующих медицинских услуг за счет средств обязательного медицинского страхования.

С учетом выявленных в ходе ретроспективного анализа проблем, в рамках проведенного исследования предложены подходы к организации лечения пациенток, основанные на взаимодействии амбулаторного и стационарного звена. Решение по усовершенствованию процесса организации медицинской помощи реализовано в базовом для проведения исследования районе Санкт-Петербурга. Для целей усиления роли стационар-замещающих технологий в лечении пациенток указанной группы на базе гинекологического отделения районного стационара в 2013 г. были организованы 4 койки дневного стационара. При планировании и обосновании такого решения принимались во внимание результаты, полученные в нашем исследовании, в частности, мнение по этому вопросу врачей-акушеров-гинекологов женских консультаций, в соответствии с которыми, большинство считают целесообразным привлечение ресурсов стационаров для оказания амбулаторной медицинской помощи гинекологическим пациенткам. Лечение на организованных койках получали пациентки районных женских консультаций, нуждающиеся в консервативном лечении, а также в проведении некоторых диагностических исследований, в частности, гистероскопии. К работе в организованном дневном стационаре были привлечены штатные врачи стационара. В период 2013–2016 гг. в дневном стационаре пролечены 1536 пациенток. Средняя продолжительность их лечения составляла $4 \pm 1,5$ дня.

Кроме того, для повышения преемственности в лечении пациенток на амбулаторном и стационарном этапах оказания медицинской помощи в рамках проведенного организационного эксперимента врачами стационара проводилось консультирование пациенток в сложных диагностических случаях. Обязательным условием для проведения такой консультации являлось наличие направления от лечащего врача из женской консультации.

В связи с тем, что пациентки, наблюдающиеся в женских консультациях базового для проведения исследования района Санкт-Петербурга, при необходимости в основном госпитализируются в ближайший круглосуточный многопрофильный стационар, для оценки эффективности работы организованного дневного стационара производилось сравнение показателей госпитализации на уровне базового района.

Анализ данных проведенного организационного эксперимента показал отсутствие значительной динамики уровня общей госпитализации в течение указанного периода (113,6 на 100 тысяч взрослого населения в 2012 г., 112,0 на 100 тысяч взрослого населения в 2016 г., $t < 2$). При этом частота экстренной и досуточной госпитализации значительно

снизилась: экстренная госпитализация составила 11,6 на 100 тысяч взрослого населения в 2012 г. и 9,0 на 100 тысяч взрослого населения в 2016 г. ($t = 3,9$; $p < 0,05$); показатель досуточной госпитализации составил 7,0 на 100 тысяч взрослого населения в 2012 г. и 5,5 на 100 тысяч взрослого населения в 2016 г. ($t = 2,7$; $p < 0,05$).

Принятие мер по совершенствованию оказания медицинской помощи на амбулаторном этапе в части организации деятельности дневного стационара позволило значительно повысить удовлетворенность пациенток оказанными медицинскими услугами по сравнению с ранее полученными показателями ($t = 3,6$; $p < 0,05$). По данным проведенного социологического мониторинга, удовлетворены оказанием амбулаторной медицинской помощи около 80,0 % опрошенных женщин (ранее — только 60,0 %); удовлетворенность работой лечащего врача, в том числе преемственностью в его работе с врачами иных этапов оказания медицинской помощи, высказали 85,0 % опрошенных женщин (ранее — только 68,9 %).

Таким образом, оптимизация предоставления медицинских услуг женщинам при доброкачественных новообразованиях гинекологической сферы требует углубленного комплексного подхода. Необходимо учитывать конкретные направления оказания медицинской помощи, а также и необходимый для этого баланс ресурсов систем здравоохранения и обязательного медицинского страхования. Проведенный в рамках настоящего исследования организационный эксперимент показал, что эффективное наблюдение больных возможно только при условии тесного взаимодействия медицинских организаций всех уровней и построения доверительного взаимоотношения лечащего врача и больного.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оздоровление женщин в условиях дневного стационара / М. И. Пиддубный, И. Е. Кан, З. Л. Гончаревская, А. Е. Грабарник // *Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Сер.: Медицина.* — 2002. — № 1. — С. 227–230.
2. Попова С. С. Перспективы дневных стационаров в лечении гинекологических заболеваний // *Аспирант и соискатель.* — 2011. — № 2. — С. 167–169.
3. Коротовских Л. И., Обоскалова Т. А., Прохоров В. Н. Собственный опыт амбулаторной хирургии в гинекологической практике // *Журн. акушерства и жен. болезней.* — 2009. — Т. 58. — № 5. — С. М6–М7.
4. Реабилитация женщин с хроническими заболеваниями гениталий на амбулаторно-поликлиническом этапе / В. Г. Абашин, А. В. Гурьев, В. А. Кравченко, Н. А. Михайлова // *Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии.* — 2006. — № 4. — С. 58–59.
5. Попова С. С., Исмаилова И. Б. Значимость восстановительного лечения функциосберегающих операций на матке в условиях дневного стационара // *Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии.* — 2006. — № 4. — С. 37–39.

REFERENCES

1. Piddubny M. I., Kan I. E., Goncharevskaya Z. L., Grabarnik A. E. Improvement of women in a day hospital // *Vestn. Ros. Unta friendship of peoples. Ser. Medicine.* - 2002. - № 1. - P. 227-230.
2. Popova S. S. Prospects of day hospitals in the treatment of gynecological diseases // *PhD student and competitor.* - 2011. - № 2. - P. 167-169.
3. Korotovskikh L. I. Own experience of outpatient surgery in gynecological practice / L.I. Korotovskikh, T.A. Oboskalova, V.N. Prokhorov // *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* - 2009. - Vol. 58, № 5. - P. M6-M7.
4. Abashin V. G., Guriev A. V., Kravchenko V. A., Mikhailova N. A. Rehabilitation of women with chronic genital diseases at the outpatient and polyclinic stage // *Outpatient surgery. Stationary substitution technologies.* - 2006. - № 4. - P. 58-59.
5. Popova S. S., Ismailova I. B. The importance of restorative treatment of functional-saving operations in the uterus in day hospital conditions // *Outpatient surgery. Stationary substitution technologies.* - 2006. - № 4. - P. 37-39.

Дата поступления статьи 07.09.2017

Дата публикации статьи 23.10.2017



© С. В. Серафимов, 2017 г.
УДК [617.7-082:303.62]:658.7

С. В. Серафимов*

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА ВРАЧЕЙ-ОФТАЛЬМОЛОГОВ О МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОМ ОСНАЩЕНИИ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

РЕЗЮМЕ

Введение. Проблема ограничения доступности и качества офтальмологической медицинской помощи остается одной из ведущих в отечественном здравоохранении. Представлено мнение врачей-офтальмологов о результатах проведенного в последние годы масштабного оснащения всех медицинских организаций Ленинградской области современным офтальмологическим оборудованием.

Цель — определить вклад программы модернизации здравоохранения в оснащение медицинских организаций Ленинградской области современным офтальмологическим медицинским оборудованием, а также выявить основные направления совершенствования офтальмологической помощи жителям Ленинградской области с катарактой.

Материал и методы. По специально разработанной анкете были опрошены 105 врачей-офтальмологов Ленинградской области. Опрос проводился среди врачей, работающих как в амбулаторных медицинских организациях, так и в медицинских организациях стационарного типа.

Результаты исследования. Результаты исследования подтвердили положительные изменения, произошедшие в последние годы в результате оснащения медицинских организаций современным медицинским оборудованием. Почти $\frac{2}{3}$ (59,9 %) респондентов отметили, что оснащение современным медицинским оборудованием оказало существенное влияние на качество проводимых лечебно-диагностических мероприятий в медицинских организациях области.

Выводы. Оснащение оказало существенное влияние на диагностику и лечение всех видов заболеваний глаза и его придаточного аппарата, особенно такого распространенного среди населения Ленинградской области заболевания глаза, как катаракта (75,0 на 100 опрошенных врачей-офтальмологов). Вместе с тем, несмотря на это, стандарт оснащения офтальмологических отделений в отдельных медицинских организациях в полной мере не обеспечивается. Лишь каждый пятый (20,9 %) врач-офтальмолог в ходе опроса отметил, что перечень имеющихся офтальмологических приборов достаточный и все они работают исправно.

Ключевые слова: медицинская помощь, медицинское оборудование, социологический опрос, офтальмология, стандарт оснащения

Серафимов С. В. Результаты опроса врачей-офтальмологов о материально-техническом оснащении медицинских организаций. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017; 24 (3): 35–39. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-35-39.

* **Автор для связи:** Станислав Викторович Серафимов, ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: holodniy90@gmail.com.

© S. V. Seraphimov
UDC [617.7-082:303.62]:658.7

S. V. Seraphimov*

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

RESULTS OF THE SURVEY CONDUCTED AMONG OPHTHALMOLOGISTS ON THE ISSUE OF EQUIPMENT OF MEDICAL INSTITUTIONS WITH OPHTHALMOLOGY DEVICES

ABSTRACT

Introduction. The problem of limited accessibility and quality of ophthalmic medical care remains one of the leading ones in the national healthcare. This article presents results of the survey conducted among ophthalmologists about the effect of large-scale equipment of all medical institutions in the Leningrad Region with modern ophthalmologic devices over the recent years.

Objective is to determine the contribution of the health care modernization program to equipping the medical institutions of the Leningrad Region with modern ophthalmologic medical devices, and to identify the main areas for improving the ophthalmologic care for residents of the Leningrad region with cataracts.

Materials and methods. According to a specially developed questionnaire, 105 ophthalmologists from the Leningrad Region were interviewed. The survey was conducted among physicians working both in out-patient medical facilities and in medical facilities with in-patient modalities.

Results. The results of the study confirmed positive changes that occurred in recent years as a result of equipping medical institutions with modern medical devices. Almost two-thirds (59.9%) of respondents noted that equipping with modern medical devices had a significant impact on the quality of the medical and diagnostic measures carried out in healthcare facilities of the region.

Conclusions. The equipment had a significant impact on the diagnosis and treatment of all kinds of diseases of the eye and its appendages, especially such eye disease which is so common among the population of the Leningrad Region as cataracts (75.0 per 100 ophthalmologists surveyed). At the same time, in spite of these efforts, the standard for equipping ophthalmologic departments in individual medical institutions has not been fully provided. Only every fifth (20.9%) ophthalmologist noted during the survey that the list of available ophthalmic devices was sufficient, and that they all worked properly.

Keywords: medical aid, medical equipment, sociological survey, ophthalmology, standard equipment

Seraphimov S. V. Results of the survey conducted among ophthalmologists on the issue of equipment of medical institutions with ophthalmology devices. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(3):35–39. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-35-39.

* **Corresponding author:** Stanislav V. Seraphimov. FSBEI HE «I. P. Pavlov SPbSMU» MOH Russia, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: holodniy90@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема доступности и качества офтальмологической медицинской помощи в Российской Федерации остается достаточно актуальной на современном этапе развития здравоохранения [1–4]. Общемировая тенденция к старению населения оказывает существенное влияние на число офтальмологических заболеваний, в том числе такого заболевания глаза, как катаракта. Катаракта является одной из наиболее частых причин нарушения зрения и слепоты в мире. Ее рассматривают как медико-социальную проблему государственной важности [5, 6]. Оперативное лечение катаракты с помощью имплантации искусственных хрусталиков считается самым эффективным методом лечения данной патологии [7], однако возможность выполнения оперативных вмешательств на современном уровне (методом фактоэмульсификации) во многом зависит от оснащенности медицинских организаций современным медицинским оборудованием.

Известно, что в последние несколько лет в Российской Федерации проведено масштабное оснащение медицинских организаций всех типов современным медицинским оборудованием [8]. Программа модернизации здравоохранения была реализована и в Ленинградской области. Большинство (79,5 %) офтальмологических отделений медицинских организаций Ленинградской области в период 2011–2013 гг. были оснащены современным медицинским оборудованием в рамках программы модернизации здравоохранения.

Анализ результатов проведенного переоснащения возможен различными методами, в том числе путем проведения социологического исследования. На сегодняшний день социологический опрос является одним из основных методов получения информации о различных проблемах сферы здравоохранения, в том числе о доступности и качестве медицинской помощи, организации лечебно-диагностического процесса и пр.

В этой связи анализ мнения врачей-офтальмологов о материально-техническом оснащении медицинских организаций (офтальмологических

кабинетов, офтальмологических отделений) современным медицинским оборудованием по результатам проведенной модернизации представляется весьма интересным.

Цель исследования — путем изучения мнения врачей-офтальмологов определить вклад программы модернизации здравоохранения в оснащение медицинских организаций Ленинградской области современным офтальмологическим медицинским оборудованием, а также выявить основные направления совершенствования офтальмологической помощи жителям Ленинградской области с катарактой.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для получения информации по специально разработанной для этих целей анкете был проведен социологический опрос врачей-офтальмологов, работающих в медицинских организациях Ленинградской области. Анкета включала сведения о медицинской организации, в которой работает врач-офтальмолог, данные о враче-офтальмологе, принимающем участие в анкетировании (стаж работы, квалификационные характеристики и пр.). Отдельный раздел анкеты был посвящен мнению врача-офтальмолога о материально-техническом оснащении медицинской организации (офтальмологического кабинета, офтальмологического отделения), а также мнению врача-офтальмолога об организации оказания офтальмологической медицинской помощи в межрайонных офтальмологических стационарах для хирургического лечения катаракты. Последний раздел анкеты был посвящен изучению мнения врачей о мероприятиях, направленных на повышение качества и доступности медицинской помощи офтальмологическим пациентам.

Опрос проводился сплошным методом наблюдения среди всех врачей-офтальмологов Ленинградской области, работающих в государственных учреждениях здравоохранения амбулаторного и стационарного типов. Почти каждый 5-й опрошенный врач-офтальмолог работал в детской городской поликлинике и стационаре для детского

населения (20,4 и 19,9 % соответственно), каждый 5-й (25,9 %) — в медицинской организации, предоставляющей первичную специализированную офтальмологическую медицинскую помощь взрослому населению, почти каждый 3-й (33,8 %) — в стационаре, оказывающем медицинскую офтальмологическую помощь взрослому населению. Всего были опрошены 105 врачей-офтальмологов Ленинградской области, что составило 93,7 % от общего количества врачей-офтальмологов, работающих в государственных учреждениях области. В 4,1 % случаях анкеты исследования были заполнены неполностью или имелись неточности в ее заполнении, ответы на незаполненные вопросы анкеты не учитывались в последующем анализе. В дальнейшем полученные данные были статистически обработаны с расчетом интенсивных и экстенсивных показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе социологического опроса большинство (95,5 %) врачей-офтальмологов указали на то, что медицинская организация, в которой они работают, оснащалась тем или иным современным офтальмологическим медицинским оборудованием в период 2010–2015 гг., в том числе в рамках Программы модернизации здравоохранения в Ленинградской области.

При этом 59,9 % респондентов отметили, что оснащение современным медицинским оборудованием оказало существенное влияние на качество проводимых лечебно-диагностических мероприятий в учреждении. По мнению врачей-офтальмологов, оснащение современным медицинским оборудованием позволило повысить качество лечебно-диагностических мероприятий у пациентов следующих групп:

- болезни хрусталика (75,0 на 100 опрошенных);
- болезни век, слезных путей и глазницы (67,1 на 100 опрошенных);
- глаукома (66,5 на 100 опрошенных);
- болезни склеры, роговицы, радужной оболочки и цилиарного тела (50,0 на 100 опрошенных);
- болезни сосудистой оболочки и сетчатки (50,0 на 100 опрошенных);
- болезни зрительного нерва и зрительных путей (45,1 на 100 опрошенных);
- болезни стекловидного тела и глазного яблока (41,6 на 100 опрошенных);
- болезни конъюнктивы (34,3 на 100 опрошенных);
- болезни мышц глаза, нарушения содружественного движения глаз, аккомодации и рефракции (33,1 на 100 опрошенных);
- зрительные расстройства и слепота (16,7 на 100 опрошенных);

— другие болезни глаза и его придаточного аппарата (7,1 на 100 опрошенных).

Несмотря на масштабное оснащение медицинских организаций всех типов (поликлиник, стационаров) современным офтальмологическим оборудованием, 66,7 % респондентов отметили недостаточность имеющегося перечня приборов. В своих анкетах врачи обращали внимание на необходимость оснащения офтальмологических кабинетов отделений медицинских организаций Ленинградской области современными операционными столами (30,1 %), аппаратами УЗИ (20,6 %), автоклавами (18,0 %), хирургическим инструментарием и прочим медицинским оборудованием (14,0 %), предусмотренным стандартом оснащения.

Лишь каждый 5-й врач-офтальмолог (20,9 %) в ходе социологического опроса отметил, что перечень имеющихся приборов достаточный, все медицинское оборудование работает исправно. Почти каждый 10-й врач-офтальмолог (12,4 %) обозначил достаточный перечень имеющихся приборов, однако отметил, что отдельные приборы требуют ремонта (замены, настройки, обучения работе на них медицинского персонала и пр.). Важно отметить, что в ходе опроса никто (0 %) из опрошенных специалистов не отметил, что перечень имеющихся приборов избыточный и некоторые из них не используются в повседневной практике.

Несмотря на переоснащение медицинских организаций, по отдельным наименованиям оборудования наблюдается недостаточная оснащенность. Врачи-офтальмологи отмечали, что все (100,0 %) офтальмологические отделения медицинских организаций Ленинградской области были оснащены современными системами для хирургического лечения катаракты (факоэмульсификаторами), набором пробных линз с пробными оправами и принадлежностями, автоматическим рефрактометром, стационарной щелевой лампой с принадлежностями, электрическим офтальмоскопом, тонометром аппланационным Маклакова, бинокулярным офтальмоскопом для обратной офтальмоскопии с налобной фиксацией, набором диагностических офтальмологических линз для непрямой офтальмоскопии, диагностической офтальмологической трехзеркальной линзой для офтальмоскопии, набором векорасширителей. Полная оснащенность офтальмологических отделений области имела место лишь по 9 позициям стандарта (50,0 % от необходимого оснащения), утвержденного Минздравом Российской Федерации. Все офтальмологические отделения также были оснащены металлическими шкафами для размещения и хранения лекарственных средств, перевязочных материалов и других изделий медицинского назначения, столом инструментальным и манипуляционным, однако указанные позиции оборудования не являются обязательными, а оф-

тальмологические отделения комплектуются указанным перечнем по требованию.

По всем остальным позициям стандарта оснащения офтальмологического отделения медицинские организации имели неполную укомплектованность. Почти в каждом 3-м офтальмологическом отделении (33,3 %) отсутствовали автоматический проектор знаков, щелевая лампа ручная с принадлежностями, экзофтальмометр. Почти в половине офтальмологических отделений медицинских организаций Ленинградской области (50,1 %) отсутствовал автоматический тонометр – тонограф, автоматический периметр для статической и кинетической периметрии, прибор для ультразвукового А-В-сканирования с датчиком для ультразвуковой биометрии.

В рамках настоящего исследования было изучено мнение врачей-офтальмологов о мероприятиях, направленных на повышение качества и доступности медицинской помощи офтальмологическим пациентам. Для повышения качества бесплатной офтальмологической помощи пациентам с катарактой в современных условиях, по мнению врачей-офтальмологов, необходимо:

- обеспечить укомплектованность амбулаторного звена врачами-офтальмологами, средним медицинским персоналом (84,6 на 100 опрошенных);
- продолжить оснащение медицинских организаций современным медицинским оборудованием (69,2 на 100 опрошенных);
- пересмотреть нормы нагрузки врача-офтальмолога, ведущего амбулаторный прием, в сторону уменьшения (53,8 на 100 опрошенных);
- повысить качество подготовки среднего медицинского персонала по специальности «Офтальмология» (46,5 на 100 опрошенных);
- обеспечить укомплектованность стационарного звена врачами-офтальмологами, средним медицинским персоналом (38,5 на 100 опрошенных);
- повысить качество подготовки врачей-офтальмологов, в том числе навыкам работы на современном офтальмологическом оборудовании (38,5 на 100 опрошенных);
- проводить активную информационно-разъяснительную работу с пациентами (30,8 на 100 опрошенных);
- обеспечить внедрение во всех медицинских организациях медико-экономических стандартов (23,1 на 100 опрошенных).

Для повышения доступности бесплатной офтальмологической помощи пациентам с катарактой, по мнению врачей-офтальмологов Ленинградской области, необходимо:

- пересмотреть тарифы на оказание стационарной медицинской помощи, предоставляемой за счет средств обязательного медицинского страхования, в сторону увеличения (69,2 на 100 опрошенных);

– пересмотреть тарифы на оказание амбулаторной медицинской помощи, предоставляемой за счет средств обязательного медицинского страхования, в сторону увеличения (61,5 на 100 опрошенных);

– открытие новых межрайонных офтальмологических стационаров для хирургического лечения катаракты в других районах Ленинградской области (46,1 на 100 опрошенных);

– увеличить количество медицинских организаций, в том числе и частных, предоставляющих пациентам специализированную офтальмологическую помощь по оперативному лечению катаракты (38,4 на 100 опрошенных);

– прочее (15,4 на 100 опрошенных).

К прочим мероприятиям, направленным на повышение доступности бесплатной офтальмологической помощи, врачи-офтальмологи относили необходимость увеличения объемов оказываемой медицинской помощи для больных с катарактой в системе обязательного медицинского страхования, увеличения общего количества офтальмологических коек в медицинских организациях стационарного типа области и др.

ВЫВОДЫ

Социологический опрос врачей-офтальмологов Ленинградской области подтвердил положительные изменения, произошедшие в последние годы в результате оснащения медицинских организаций современным медицинским оборудованием. Оснащение оказало существенное положительное влияние на диагностику и лечение всех видов заболеваний глаза и его придаточного аппарата, особенно такого распространенного среди населения области заболевания глаза, как катаракта. Однако, несмотря на это, стандарт оснащения офтальмологических отделений в некоторых медицинских организациях в полной мере не выполняется. В связи с этим, по мнению большинства врачей-офтальмологов области, требуется продолжить программы модернизации здравоохранения. А также обеспечить выполнение ряда других мероприятий, направленных на повышение доступности и качества оказываемой медицинской помощи офтальмологическим пациентам, в том числе укомплектовать медицинские организации медицинскими кадрами, увеличить количество медицинских организаций, в том числе и частных, предоставляющих пациентам специализированную офтальмологическую помощь по оперативному лечению катаракты.

По мнению специалистов-офтальмологов, оснащение современным медицинским оборудованием оказало наибольшее положительное влияние на диагностику и лечение болезней хрусталика, в первую очередь, такого распространенного среди населения Ленинградской области заболевания

глаза, как катаракта. Проведенный опрос врачей-офтальмологов выявил положительные итоги реализации Программы модернизации здравоохранения в Ленинградской области, а также установил ряд проблем, касающихся организации предоставления специализированной офтальмологической медицинской помощи жителям области. Одной из таких проблем остается недостаточная оснащенность медицинских организаций медицинским оборудованием и несоответствие имеющегося медицинского оборудования стандарту оснащения офтальмологического отделения, установленного Порядком оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты, утвержденным Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 902н [9].

Не менее важной проблемой организации оказания специализированной офтальмологической помощи в Ленинградской области, по мнению врачей, следует считать недостаточную укомплектованность амбулаторного и стационарного звена врачами-офтальмологами и средним медицинским персоналом. Указанные проблемы, связанные с организацией специализированной офтальмологической медицинской помощи пациентам с катарактой, выявленные по результатам проведенного опроса врачей-офтальмологов, требуют дальнейшего изучения и управленческих проработок со стороны органов управления в сфере здравоохранения региона.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишняков Н. И., Кочорова Л. В., Никитина О. Г. К вопросу повышения доступности профилактических медицинских услуг для пациентов врача-офтальмолога // Профилакт. и клин. мед. — 2016. — № 2. — С. 26–30.

2. Махотин А. Е. Доступность медицинской помощи больным с офтальмологическими заболеваниями при различных организационно-правовых формах ее оказания // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории мед. — 2011. — № 3. — С. 27–30.

3. Нероев В. В. Организация офтальмологической помощи населению Российской Федерации // Вестник офтальмолог. — 2014. — № 6. — С. 8–12.

4. Никитина О. Г. К вопросу оценки доступности первичной специализированной офтальмологической медицинской помощи в Санкт-Петербурге // Врач-аспирант. — 2015. — № 3.1. — С. 167–172.

5. Либман Е. С., Рязанов Д. П., Калеева Э. В. Инвалидность вследствие нарушения зрения в России // РООФ: сб. науч. тр. — 2012. — № 2. — С. 797–798.

6. Современные подходы к фармакотерапии возрастной офтальмопатологии / Е. П. Мосунова, Т. В. Абрамова, Т. Г. Вохмянина, Н. К. Мазина // Вят. мед. вестн. — 2009. — № 2–4. — С. 20–26.

7. Shichi H. Cataract formation and prevention // Expert Opin. Investig. Drugs. — 2004. — № 6. — P. 691–701.

8. Кунгуров Н. В., Зильберберг Н. В., Кохан М. М. Результаты модернизации здравоохранения — основа повышения доступности и качества медицинской помощи, результативности научных исследований // Здравоохранение Российской Федерации. — 2014. — № 4. — С. 8–11.

9. Приказ Минздрава России от 12.11.2012 № 902н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты» // Российская газ. — 2013. — № 78/1. — С. 22–24.

REFERENCES

1. Vishnjakov N.I., Kochorova L.V., Nikitina O.G. To the issue of increasing the availability of preventive medical services for patients of an ophthalmologist. *Profilakticheskaja i klinicheskaja medicina*. 2016;(2):26-30.

2. Mahotin A.E. Accessibility of medical care for patients with ophthalmic diseases under various organizational and legal forms of its provision. *Problemy social'noj gigieny, zdravooohranenija i istorii mediciny*. 2011;(3):27-30.

3. Nerov V.V. Organization of ophthalmologic help to the population of the Russian Federation. *Vestnik oftal'mologii*. 2014;(6):8-12.

4. Nikitina O.G. On the issue of assessing the accessibility of primary specialized ophthalmic medical care in St. Petersburg. *Vrach-aspirant*. 2015 (3.1):167–172.

5. Libman E.S., Rjazanov D.P., Kaleeva Je.V. Disability due to visual impairment in Russia. *ROOF Sb. nauch. trudov*. 2012;(2):797-798.

6. Mosunova E.P., Abramova T.V., Vohmjanina T.G., Mazina N.K. Modern approaches to pharmacotherapy of age-related ophthalmopathology. *Vjatskij medicinskij vestnik*. 2009;(2-4):20-26.

7. Shichi H. Cataract formation and prevention on Expert Opin. *Investig. Drugs*. 2004;(6):691-701.

8. Kungurov N.V., Zil'berberg N.V., Kohan M.M. The results of modernizing healthcare are the basis for increasing the availability and quality of care, the effectiveness of scientific research. *Zdravooohranenie Rossijskoj Federacii*. 2014; (4):8–11.

9. Prikaz Minzdrava Rossii ot 12.11.2012 № 902n «Ob utverzhdenii Porjadka okazaniya medicinskoj pomoshhi vzrosloму naseleniju pri zabojevanijah glaza, ego pridatochnogo apparata i orbity». *Rossijskaja gazeta* 2013;(78/1):22-24.

Дата поступления статьи 11.04.2017

Дата публикации статьи 23.10.2017



© Коллектив авторов, 2017 г.
УДК 616.43-006.55:577.214.6

О. М. Распопова¹, Л. Б. Митрофанова^{1*}, Б. Э. Гальковский¹, У. А. Цой¹,
Е. Н. Гринева¹, А. А. Пальцев¹, В. Р. Родичкина²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ФАКТОРА ТРАНСКРИПЦИИ NEUROD1 В РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

РЕЗЮМЕ

Сведения о роли факторов транскрипции в патогенезе аденом гипофиза крайне противоречивы.

Целью исследования явилось изучение роли фактора транскрипции NeuroD1 в различных типах аденом гипофиза.

Материал и методы. Выполнено сравнительное клинично-морфологическое исследование с иммуногистохимическим анализом и конфокальной микроскопией экспрессии фактора транскрипции NeuroD1 6 гормонов аденогипофиза и Ki-67 в 40 различных аденомах гипофиза и 9 нормальных аденогипофизах.

Результаты исследования. NeuroD1 экспрессировался во всех случаях и типах аденом, уровень его экспрессии в 40 аденомах достоверно отличался от такового в нормальном гипофизе ($p=0,006$), при этом NeuroD1 во всех опухолях был выше, чем в норме.

Заключение. NeuroD1 играет одну из ключевых ролей в патогенезе аденом гипофиза вне зависимости от их гормонального статуса.

Ключевые слова: аденомы гипофиза, иммуногистохимическое исследование, конфокальная микроскопия, фактор транскрипции NeuroD1

Распопова О. М., Митрофанова Л. Б., Гальковский Б. Э., Цой У. А., Гринева Е. Н., Пальцев А. А., Родичкина В. Р. Клинично-морфологическое исследование роли фактора транскрипции NeuroD1 в различных типах аденом гипофиза. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017; 24 (3): 40 – 47. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-40-47.

* **Автор для связи:** Любовь Борисовна Митрофанова, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197143. E-mail: lubamitr@yandex.ru.

© Composite authors, 2017
UDC 616.43-006.55:577.214.6

О. М. Raspopova¹, L. B. Mitrofanova^{1*}, B. E. Galkovsky¹, U. A. Tsoy¹, U. N. Grineva¹,
A. A. Palcev¹, V. R. Rodichkina²

¹ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

² Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, St. Petersburg, Russia

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL RESEARCH INTO THE ROLE OF THE TRANSCRIPTION FACTOR NEUROD1 IN VARIOUS TYPES OF PITUITARY ADENOMAS

ABSTRACT

The role of transcription factors in the pathogenesis of pituitary adenomas is extremely controversial.

The aim of the study was to investigate the role of the transcription factor Neuro D1 in various types of pituitary adenomas.

Materials and methods. A comparative clinico-morphological study was carried out with immunohistochemical analysis and confocal microscopy of the expression of the transcription factor NeuroD1, six adenohipophysys hormones and Ki-67 in 40 pituitary adenomas and 9 normal pituitary glands.

Results. NeuroD1 was expressed in all cases and types of adenomas. The expression level of the transcription factor in adenomas was significantly different from that in the normal pituitary gland ($p = 0.006$). The average number of cells with expression of NeuroD1 in all tumors was higher than in the normal pituitary gland.

Conclusion. NeuroD1 plays one of the key roles in the pathogenesis of pituitary adenomas, regardless of their hormonal status.

Key words: pituitary adenomas, immunohistochemical examination, confocal laser microscopy, transcription factor NeuroD1

Raspopova O. M., Mitrofanova L. B., Galkovsky B. E., Tsoy U. A., Grineva E. N., Palcev A. A., Rodichkina V. R. Clinical and morphological research into the role of the transcription factor NeuroD1 in various types of pituitary adenomas. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(3):40–47. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-40-47.

* **Corresponding author:** Lubov B. Mitrofanova, Almazov National Medical Research Centre, Akkuratova street, 2, St. Petersburg, Russia, 197143. E-mail: lubamitr@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Аденомы гипофиза составляют 15–20 % от всех интракраниальных опухолей, выявляются в 25 % аутопсийных исследований у взрослых пациентов, имеют различные клинические проявления, зависящие от пролиферативной и гормональной активности. По гормональному профилю аденомы гипофиза делят на пролактиномы, соматотропиномы, кортикотропиномы, гонадотропиномы, тиреотропиномы, плюригормональные и двойные (2 различные аденомы в гипофизе), а также нулевоклеточные [1]. К нулевоклеточным относят опухоли без иммуногистохимической экспрессии гормонов. Основным методом лечения на сегодняшний день является хирургический – транссфеноидальная резекция. Однако, несмотря на лечение, аденомы гипофиза часто рецидивируют.

В последние годы существенно изменилось представление о клеточной и молекулярной биологии опухолей гипофиза. Известно, что транскрипционные факторы (ФТ) регулируют трансформацию клеток-предшественников питуцитов в зрелые секреторные клетки во время эмбриогенеза [2, 3]. Эти исследования выполнены в основном на животных. К ФТ относят Prop-1, Pit-1, Pitx-1, NeuroD1, SF1, Gata2, Rpx/Hes1, Pitx1, Ptx2, Lhx3/LIM3/P-Lim и др. Сведения о них в патогенезе различных аденом гипофиза человека единичные и крайне противоречивые. На сегодняшний день с определенной точностью известно лишь влияние ФТ Pit1. Считается, что он участвует в дифференцировке и поддержании пула соматотропных, тиреотропных и пролактин-секретирующих клеток. Мутации в этом гене приводят к нарушению продукции данных гормонов. В нормальном гипофизе Pit-1 важен для поддержания пролиферации клеток, но его гиперсекреция индуцирует клеточную смерть [4, 5]. Выделены Pit-1-зависимые и независимые аденомы [6].

Известно, что ФТ NeuroD1 участвует в формировании кортикотрофов. Кортикотрофы – это первые клетки, которые дифференцируются в гипофизе [7]. Для семейства NeuroD были выделены три изоформы – NeuroD1, NeuroD2 и NeuroD3. NeuroD1 и D2 первоначально вырабатываются во время эмбриогенеза, оставаясь во взрослой нервной системе, в отличие от NeuroD3, который экспрессируется кратковременно только на 9–10-й неделе гестации. Семейство NeuroD также секретируется в примитивных нейроэктодермальных опухолях. NeuroD1 был выделен из эндокринных

клеток поджелудочной железы, где обозначается как BETA2 (b-клетка транс-активатор E-box 2), специфичный для гена ФТ инсулина. Мыши с мутацией NeuroD1 умирают вскоре после рождения из-за тяжелого неонатального диабета. Известен его синергизм с другим ФТ Pitx1 [8]. В настоящее время роль NeuroD1 в патогенезе аденом гипофиза и нормальном гипофизе (НГ) взрослого человека еще плохо изучена. Большинство публикаций о его экспрессии в опухолях противоречивы. Продолжается поиск прогностических критериев для аденом.

Цель исследования – изучение роли фактора транскрипции NeuroD1 в различных типах аденом гипофиза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были исследованы истории болезни и операционный материал хиазмально-селлярной области 318 пациентов с клиническим диагнозом аденомы гипофиза при транссфеноидальной резекции. При гистологическом исследовании в 285 случаях был поставлен диагноз аденомы гипофиза, в 9 – краниофарингиомы, в 5 – менингиомы, в 5 – кисты кармана Ратке, в 4 – коллоидной кисты, в 4 – аутоиммунного лимфоцитарного гипофизита, в 1 – изолированного саркоидоза гипофиза, в 1 – карциномы гипофиза, в 1 – зернистоклеточной опухоли, в 1 – кавернозной гемангиомы, в 1 – метастаза рака предстательной железы и в 1 – В-крупноклеточной лимфомы. Было отобрано 40 случаев аденом гипофиза (7 плюригормональных, 8 кортикотропином, 8 маммосоматотропином, 4 пролактиномы, 5 гонадотропином, 8 нулевоклеточных) и 9 НГ пациентов, умерших от сердечно-сосудистой и онкологической патологии. Возраст пациентов с аденомами гипофиза составил от 14 до 74 лет, средний – $52 \pm 15,3$ года, из них 25 женщин и 14 мужчин. Средний возраст группы контроля (НГ) составил $58 \pm 11,7$ года, от 33 до 73 лет, из них 5 женщин и 4 мужчины. Гистологическое исследование включало окраску гематоксилином-эозином и серебрение по Gordon – Sweet. Иммуногистохимическое исследование проводилось во всех случаях с антителами к 6 гормонам аденогипофиза (соматотропному гормону (СТГ), пролактину (ПРЛ), тиреотропному гормону (ТТГ), адренокортикотропному гормону (АКТГ), лютеинизирующему гормону (ЛГ), фолликулостимулирующему гормону (ФСГ), Ki-67 и ФТ NeuroD1). Иммуногистохимическое окрашивание с двойной меткой (коктейль СТГ/NeuroD1 и/или ПРЛ/NeuroD1) использо-

валось в 2 случаях пюригормональных аденом, в 2 – пролактином, 2 – маммосоматотропином. В 2 случаях маммосоматотропином проводилась конфокальная лазерная сканирующая микроскопия на Olympus FV1000D (Япония) с сочетанием тех же первичных антител (коктейль СТГ/NeuroD1 и ПРЛ/NeuroD1). В качестве вторичных антител использовались Alexa Fluor 647® (Abcam, UK), Alexa Fluor 488® (Abcam, UK). Срезы контрастировали с DAPI (appliChem). В качестве отрицательного контроля при каждой иммуногистохимической реакции использовалась скелетная мышца. Морфометрический анализ проводился с помощью анализатора изображения LeicaScopeM (Россия). Определялось среднее относительное количество клеток с экспрессией гормонов и NeuroD1 (отношение числа клеток с экспрессией антигена к общему числу питуицитов) в 10 полях зрения при $\times 400$ в каждом препарате. Для унификации данных об уровне гормонов в крови был введен коэффициент, который рассчитывался как отношение уровня гормона в крови к его максимальному нормальному значению для пациента данного пола и возраста в данной лаборатории. Статистический анализ проводился с помощью программы «Statistica v.10». При оценке достоверности различий между группами использовались методы непараметрической статистики ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При гистологическом исследовании все гормонально-активные опухоли имели сходное строение, были представлены солидными полями однотипных крупных округлых клеток. Митозы не определялись.

По данным магнитно-резонансной томографии, средние размеры пюригормональных аденом были $14 \times 14 \times 12$ мм. В пюригормональных аденомах была выявлена экспрессия всех шести гормонов в цитоплазме, а NeuroD1 – в ядрах. Причем среднее количество клеток с экспрессией АКТГ и ПРЛ было более 10 % (таблица). ФТ определялся во всех случаях. При проведении иммуногистохимического исследования с двойной меткой была выявлена ко-экспрессия ПРЛ и NeuroD1, СТГ и NeuroD1 в одних и тех же клетках. Средний уровень пролиферативной активности составил по Ki-67 $1,4 \pm 1,2$ % (от 0,1 до 3,3 %).

По данным магнитно-резонансной томографии, средние размеры кортикотропином были $25 \times 23 \times 23$ мм. В кортикотропиномах среднее количество клеток с экспрессией АКТГ было $51,1 \pm 17,4$ %, в единичных клетках наблюдалась экспрессия ПРЛ, экспрессии остальных гормонов не наблюдалось. ФТ NeuroD1 определялся во всех случаях. Средний уровень пролиферативной активности по Ki-67 составил $0,8 \pm 0,6$ % (от 0,1 до 1,7 %).

По данным магнитно-резонансной томографии, средние размеры пролактином были $25 \times 25 \times 24$ мм. В пролактиномах среднее количество клеток с экспрессией ПРЛ составило $45,8 \pm 5,6$ %, в единичных клетках наблюдалась экспрессия АКТГ и СТГ. ФТ NeuroD1 определялся во всех случаях. При проведении иммуногистохимического исследования с двойной меткой была выявлена ко-экспрессия ПРЛ и NeuroD1. Ki-67 составил 3 ± 2 % (0,8 – 4,6 %).

По данным магнитно-резонансной томографии, средние размеры маммосоматотропином были $22 \times 16 \times 19$ мм. В маммосоматотропиномах средний уровень экспрессии ПРЛ составил $50,0 \pm 10,3$ %, а СТГ – $30,2 \pm 8,8$ %. Экспрессии остальных гормонов

Средние показатели экспрессии гормонов и NeuroD1

The average relative number of cells with expression of hormones and NeuroD1 in the pituitary adenomas and normal pituitary gland

Аденомы и нормальный гипофиз	АКТГ _{сред/} min – max, %	ПРЛ _{сред/} min – max, %	СТГ _{сред/} min – max, %	ФСГ _{сред/} min – max, %	ЛГ _{сред/} min – max, %	ТТГ _{сред/} min – max, %	NeuroD1 _{сред/} min – max, %
Пюригормональные аденомы	$21,2 \pm 24,8 / 5 - 76$	$20,6 \pm 12,3 / 3,8 - 45,1$	$4,2 \pm 3,6 / 1,3 - 10$	$0,2 \pm 0,3 / 0 - 0,9$	$1,9 \pm 2,7 / 0 - 7,2$	$0,8 \pm 1,8 / 0 - 5$	$89,4 \pm 13,4 / 69,9 - 99,5$
Нулевоклеточные аденомы	0	0	0	0	0	0	$94,1 \pm 5,8 / 85,1 - 98,8$
Кортикотропиномы	$51,1 \pm 17,4 / 21 - 78$	$0,7 \pm 0,7 / 0,1 - 1,8$	0	0	0	0	$94,9 \pm 4,1 / 87,8 - 99,7^*$
Пролактиномы	$0,05 \pm 0,08 / 0 - 0,2$	$45,8 \pm 5,6 / 40 - 55$	$0,03 \pm 0,04 / 0,04 - 0,1$	0	0	0	$98,9 \pm 0,6 / 98,2 - 99,3$
Маммосоматотропиномы	0	$50,0 \pm 10,3 / 33,0 - 61,2$	$30,2 \pm 8,8 / 18,5 - 41,1$	0	0	0	$97,4 \pm 2,6 / 92,9 - 99,7^*$
Гонадотропиномы	0	0	0	$12,8 \pm 14,4 / 0,2 - 35,3$	$24,0 \pm 14,5 / 10,5 - 45,8$	0	$99,2 \pm 0,4 / 98,8 - 99,8^*$
Нормальный гипофиз	$44,7 \pm 10,0 / 34,7 - 54,6$	$52,2 \pm 4,6 / 47,6 - 56,8$	$46,3 \pm 13,1 / 33,2 - 59,4$	$52,3 \pm 7,5 / 44,8 - 59,7$	$18,7 \pm 3,6 / 15,1 - 22,2$	$31,1 \pm 8,6 / 22,5 - 39,6$	$67,8 \pm 23,3 / 14 - 90^*$

* – статистически достоверные различия в показателях NeuroD1 между нормальным гипофизом и различными аденомами.

не наблюдалось. ФТ NeuroD1 определялся во всех случаях. При проведении иммуногистохимического исследования с двойной меткой и конфокальной микроскопии (рис. 1 – 3*) была выявлена ко-экспрессия ПРА и NeuroD1, СТГ и NeuroD1 в одних и тех же клетках. Уровень Ki-67 – $1 \pm 0,5\%$ (0,3 – 1,9 %).

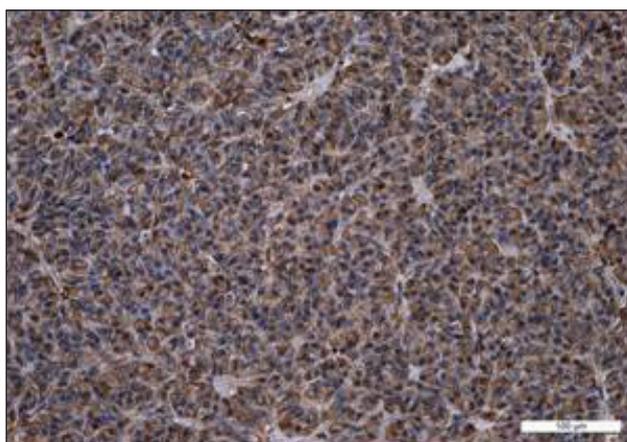
По данным магнитно-резонансной томографии, средние размеры гонадотропином были $23 \times 25 \times 27$ мм. В гонадотропиномах наблюдался относительно низкий средний уровень экспрессии ЛГ и ФСГ (до 46 %). Секрети остальных гормонов не определялось. ФТ NeuroD1 определялся во всех случаях. Ki-67 составил $1,1 \pm 1\%$ (0,3 – 2,9 %).

По данным магнитно-резонансной томографии, средние размеры нулевоклеточных аденом гипофиза были максимальными относительно других подгрупп и составили $33 \times 31 \times 31$ мм. В этой группе 3 опухоли были макроаденомами (более 1,0 см в одном из измерений) и 3 – гигантскими (более 4,0 см в одном из измерений). При гистологическом исследовании нулевоклеточные аденомы состояли из однотипных монотипных мелких округлых клеток, формирующих периваскулярные розетки и железистоподобные структуры. Митозов в нулевоклеточных аденомах не было обнаружено. Экспрессии гормонов не наблюдалось, Ki-67 был $2,1 \pm 1,1$ (0,8 – 3,8 %). Среднее количество клеток, экспрессирующих NeuroD1, было $94,1 \pm 5,8$ (от 85,1 до 98,8 %). ФТ был выявлен во всех случаях.

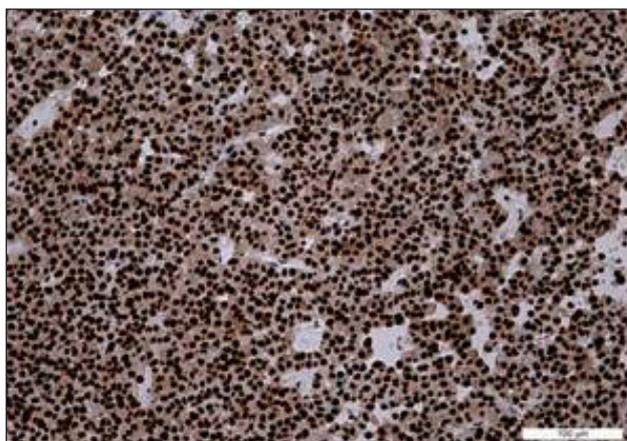
Во всех 9 нормальных гипофизах передняя доля была представлена классическими аденомерами, которые хорошо визуализировались при серебрении. Одни и те же клетки экспрессировали от трех до шести гормонов гипофиза и NeuroD1 во всех случаях. Уровень экспрессии NeuroD1 в НГ был достоверно ниже, чем во всех 40 аденомах ($p = 0,006$). Были выявлены достоверные различия по среднему количеству питуицитов с экспрессией NeuroD1 между НГ и гонадотропиномами, маммосоматотропиномами, кортикотропиномами и нулевоклеточными аденомами (соответственно $p = 0,037$, $p = 0,019$, $p = 0,019$ и $p = 0,019$).

При проведении корреляционного анализа между уровнем экспрессии NeuroD1, гормонов и Ki-67 в гипофизе не было выявлено достоверной связи. Между уровнем экспрессии гормонов питуицитами и уровнем гормонов в крови была выявлена умеренная корреляционная связь ($r = 0,32$, $p < 0,05$), а отдельно по АКТГ – сильная связь ($r = 0,66$, $p < 0,05$).

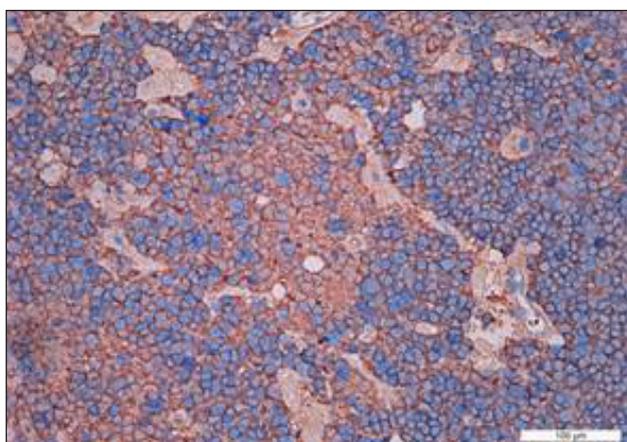
NeuroD1 был обнаружен во всех типах аденом, а не только в кортикотропиномах, что противоречит ряду исследований опухолей и многочисленным схемам эмбриогенеза гипофиза [9 – 11]. В то же время экспрессия NeuroD1 была выявлена в нулевоклеточных аденомах [12]. E. Ferretti et al. [13]



a



b



b

Рис. 1. Маммосоматотропинома гипофиза, М., 52 года: а – экспрессия соматотропного гормона в цитоплазме опухолевых клеток, $\times 200$; б – экспрессия NeuroD1 в ядрах опухолевых клеток, $\times 200$; в – иммуногистохимическое исследование с двойной меткой; коэкспрессия соматотропного гормона (красное окрашивание цитоплазмы) и NeuroD1 (синее окрашивание ядра) в одних и тех же клетках, $\times 200$
 Fig. 1. The mammosomatotropinoma of the pituitary gland, M., 52 years old: a – the expression of GH in the cytoplasm of tumor cells, $\times 200$; б – the expression of NeuroD1 in the nuclei of tumor cells, $\times 200$; в – the immunohistochemical study with a double label; the co-expression of GH (red staining of the cytoplasm) and NeuroD1 (blue staining of the nucleus) in the same cells, $\times 200$

* Цветное исполнение рис. 1 – 3 см. на сайте: <http://www.sci-notes.ru/jour/index>. – Ред.

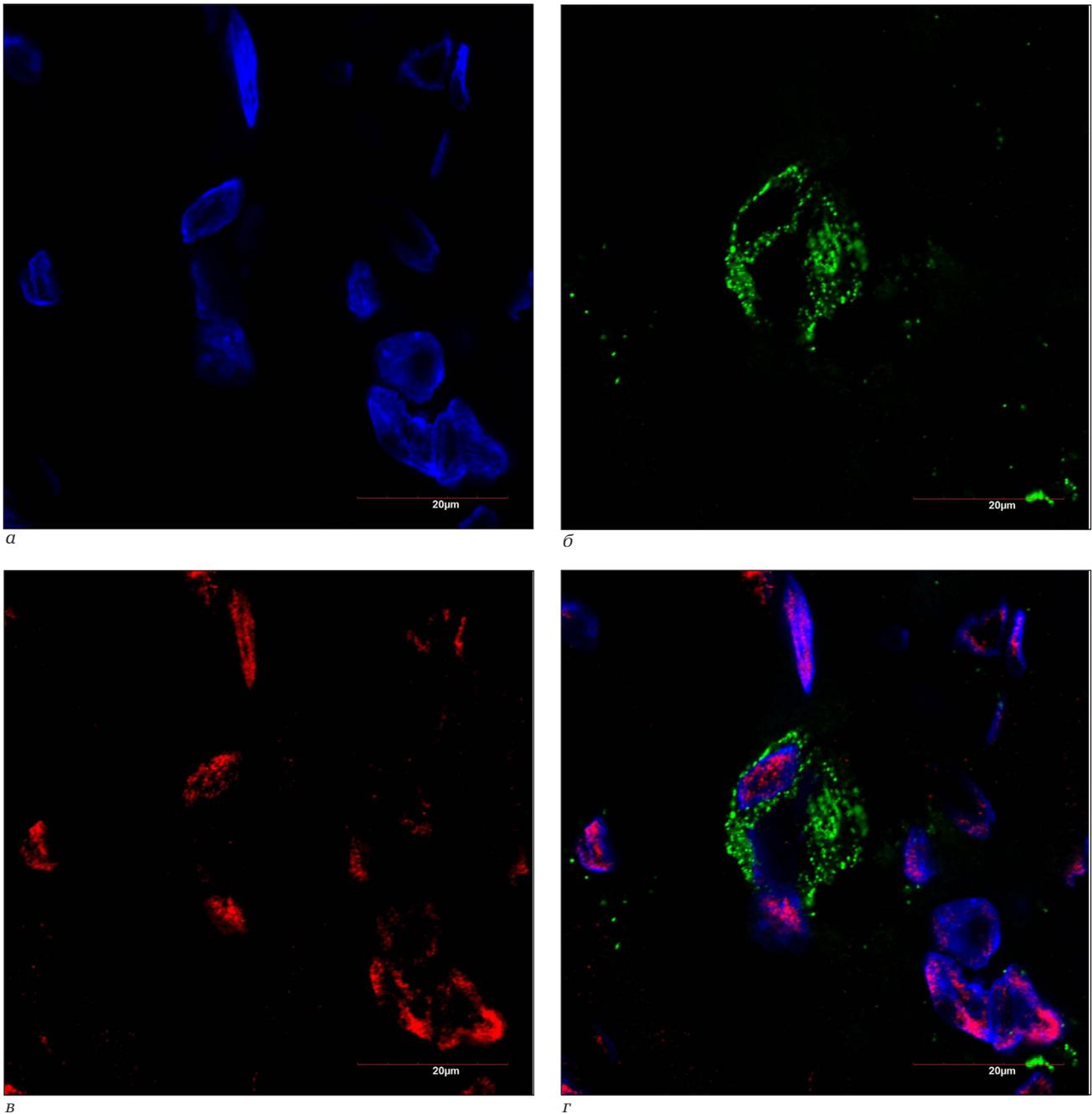


Рис. 2. Лазерная конфокальная микроскопия. Маммосоматотропинома гипофиза, М., 48 лет: *а* – контрастирование ядер опухолевых клеток DAPI (синий цвет); *б* – экспрессия пролактина в цитоплазме клеток (зеленый цвет); *в* – экспрессия NeuroD1 в ядрах клеток (красный цвет); *г* – коэкспрессия пролактина и NeuroD1 в одних и тех же клетках, $\times 1800$

Fig. 2. The Laser Confocal Microscopy. The mammosomatotropinoma of the pituitary gland, M., 48 years old: *a* – the contrasting of the nuclei of tumor cells with DAPI (blue); *b* – the prolactin expression in the cytoplasm of cells (green color); *v* – the expression of NeuroD1 in the nuclei of cells (red color); *r* – the co-expression of prolactin and NeuroD1 in the same cells, $\times 1800$

обнаружили NeuroD1 во всех видах, но не во всех случаях аденом гипофиза. G. Roulin et al. [14] выявили NeuroD1 в клетках, не секретирующих АКТГ в нормальном аденогипофизе. Результаты этого исследования поддерживают гипотезу экспрессии NeuroD1 ранними стволовыми клетками гипофиза, а их наличие в аденомах, не экспрессирующих АКТГ, объясняется де-дифференцировкой этих клеток. T. Takiguchi et al. обнаружили значимую

экспрессию мРНК как NeuroD1, так и Pit-1 в плюригормональной аденоме, секретирующей АКТГ и СТГ [15]. Все эти данные говорят о более широкой роли NeuroD1, чем участие в формировании кортикотрофов. Они также объясняют экспрессию этого ФТ во всех типах аденом гипофиза, выявленную в нашем исследовании.

Следует отметить, что так же, как и в нашей работе, более высокие уровни экспрессии NeuroD1

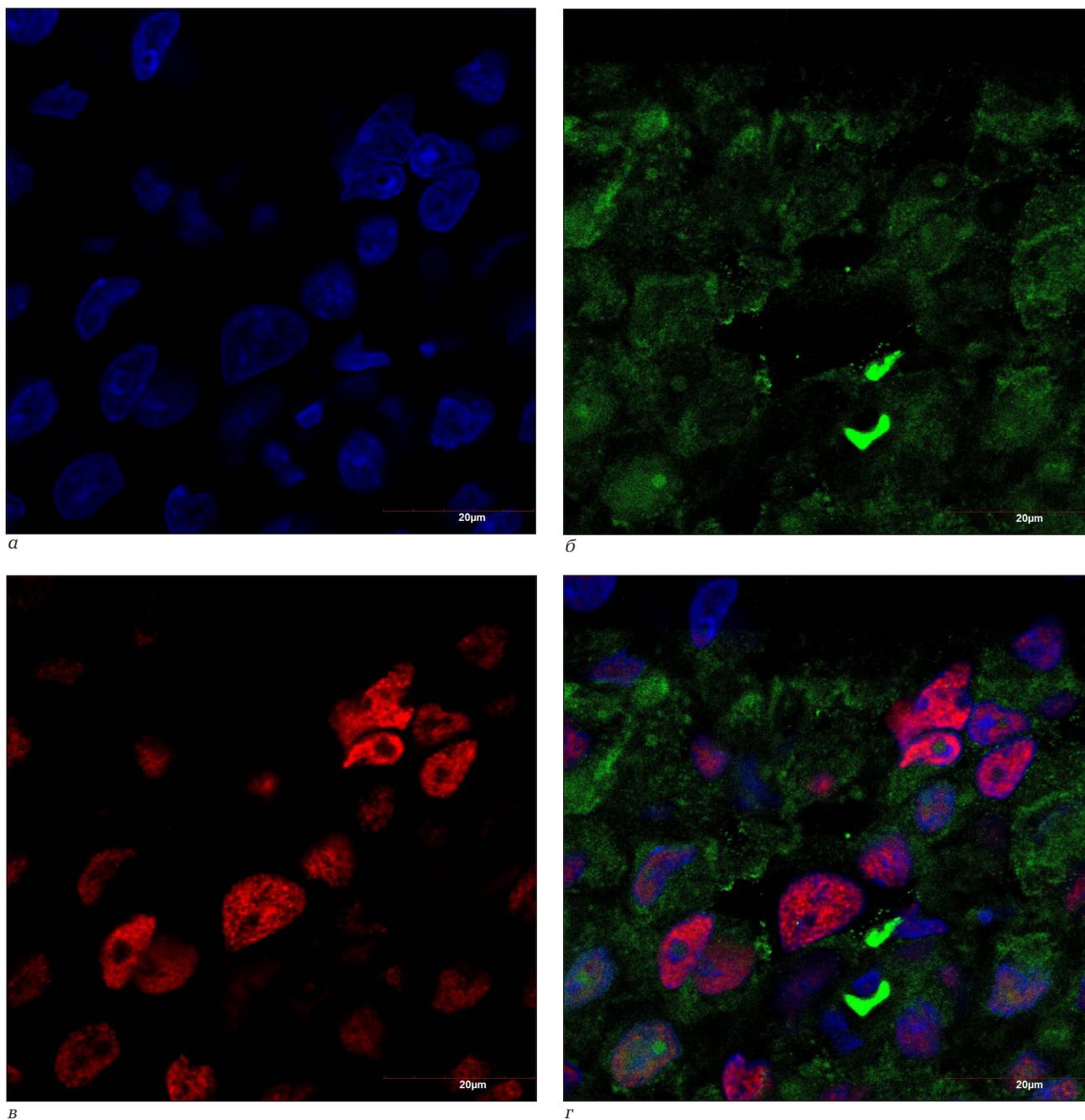


Рис. 3. Лазерная конфокальная микроскопия. Маммосоматотропинома гипофиза, М., 48 лет: а – контрастирование ядер опухолевых клеток DAPI (синий цвет); б – экспрессия соматотропного гормона в цитоплазме клеток (зеленый цвет); в – экспрессия NeuroD1 в ядрах клеток (красный цвет); г – коэкспрессия соматотропного гормона с NeuroD1 в одних и тех же клетках, $\times 1800$

Fig. 3. The Laser Confocal Microscopy. The mammosomatotropinoma of the pituitary gland, M., 48 years old: a – the contrasting of the nuclei of tumor cells with DAPI (blue); b – the GH expression in the cytoplasm of cells (green color); c – The expression of NeuroD1 in the nuclei of cells (red color); d – the co-expression of GH and NeuroD1 in the same cells, $\times 1800$

в аденомах, чем в НГ, были показаны в исследовании A. Fratticci et al. [16]. Такие значимые различия в урнях экспрессии NeuroD1 между аденомой и нормой могут свидетельствовать о его значимой роли в туморогенезе.

О широкой роли NeuroD1 говорит взаимосвязь экспрессии этого ФТ с экспрессией АКТГ, как в опухолях гипофиза, так и в нормальном гипофизе.

Экспрессия NeuroD1 была значительно выше в «молчащих» кортикотропиномах [17].

NeuroD1 секретируется не только в гипофизе, но и в клетках – предшественниках поджелудочной железы, впоследствии дифференцирующихся в клетки эндокринной части [18, 19], и в клетках нейроэктодермы [20]. Более того, этот фактор участвует в активации различных генов эндокрин-

ных, энтероэндокринных и нейроэндокринных клеток во взрослом организме, вырабатывающих инсулин-1 [21, 22], глюкокиназу [23], секретин [24] и рецептор инозитол 1,4,5-трифосфата (IP3R1) [25]. NeuroD1 также играет важную роль в дифференцировке, морфогенезе и поддержании жизнедеятельности клеток центральной нервной системы [26].

Широкий диапазон функций NeuroD1, по литературным данным, говорит о значимости этого ФТ, а стабильно высокие уровни его экспрессии в аденомах гипофиза всех типов позволяют рассматривать создание ингибитора NeuroD1 (с целью снижения экспрессии этого ФТ до уровня в НГ) в качестве таргетного препарата для лечения агрессивных и рецидивирующих нейроэндокринных опухолей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

NeuroD1 экспрессируется в плюригормональных и нулевоклеточных аденомах, кортикотропиномах, пролактиномах, маммосоматотропиномах, гонадотропиномах и в нормальном гипофизе взрослого человека. При этом уровень экспрессии ФТ достоверно выше в аденомах. На наш взгляд, NeuroD1 играет одну из ключевых ролей в патогенезе аденом гипофиза вне зависимости от их гормонального статуса. Уровень пролиферативной активности опухолевых питуицитов по Ki-67 не зависит ни от уровня экспрессии NeuroD1, ни от секреции того или иного гормона.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

- Lloyd R. V., Osamura R. Y., Kloppel G., Rosai J. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumors of Endocrine Organs. 4th Edition. — Lyon: IARC Press, 2017. — 355 p.
- Suhardja A., Kovacs K., Rutka J. Role of transcription factors in the pathogenesis of pituitary adenomas: a review // *J. Neurooncol.* — 2001. — № 55. — P. 185–193.
- Asa S. L. Tumors of the pituitary gland. AFIP Atlas of Tumor Pathology. — Washington: ARP Press, 2011. — 283 p.
- Takahashi Y., Bando H., Iguchi G. A Novel Clinical Entity «Anti-PIT-1 Antibody Syndrome» — Autoimmunity against a Transcription Factor // *Rinsho Byori.* — 2015. — № 63 (4). — P. 491–497. PMID: 26536783.
- Jullien N., Roche C., Brue T. et al. Dose-dependent dual role of PIT-1 (POU1F1) in somatolactotroph cell proliferation and apoptosis // *PLoS One.* — 2015. — № 10 (3). — P. e0120010. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120010>.
- Mete O., Lopes M. B. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors // *Endocr. Pathol.* URL: <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9498-z>.
- Al-Brahim N. Y. Y., Asa S. L. My approach to pathology of the pituitary gland // *J. Clin. Pathol.* — 2006. — № 59. — P. 1245–1253.
- Oyama K., Sanno N., Teramoto A. et al. Expression of neuro D1 in human normal pituitaries and pituitary adenomas // *Mod. Pathol.* — 2001. — № 14 (9). — P. 892–829.
- Lloyd R. V., Jin L., Chandler W. F. et al. Pituitary specific transcription factor messenger ribonucleic expression in adenomatous and nontumorous human pituitary tissues // *Lab. Invest.* — 1993. — № 69 (5). — P. 570–575.
- Osamura R. Y., Tahara S., Kurotani R. et al. Contributions of immunohistochemistry and in situ hybridization to the functional analysis of pituitary adenomas // *J. Histochem. Cytochem.* — 2000. — № 48 (4). — P. 445–458.
- Lamolet B., Pulichino A. M., Lamonerie T. et al. A pituitary cell-restricted T box factor, Tpit, activates POMC transcription in cooperation with Pitx homeoproteins // *Cell.* — 2001. — № 104 (6). — P. 849–859.
- Cooper O., Ben-Shlomo A., Bonert V. et al. Silent corticogonadotroph adenomas: clinical and cellular characteristics and long-term outcomes // *Horm. Cancer.* — 2010. — № 1 (2). — P. 80–92.
- Ferretti E., Di Stefano D., Zazzeroni F. et al. Human pituitary tumours express the bHLH transcription factors NeuroD1 and ASH1 // *J. of Endocrinological Investigation.* — 2003. — № 26 (10). — P. 957–965.
- Poulin G., Turgeon B., Drouin J. NeuroD1/beta2 contributes to cell-specific transcription of the proopiomelanocortin gene // *Moll. Cell. Biol.* — 1997. — № 17 (11). — P. 6673–6682.
- Takiguchi T., Koide H., Nagano H. et al. Multihormonal pituitary adenoma concomitant with Pit-1 and Tpit lineage cells causing acromegaly associated with subclinical Cushing's disease: a case report // *BMC Endocr. Disord.* — 2017. — № 17 (1). — P. 54. doi: 10.1186/s12902-017-0203-5.
- Fratticci A., Grieco F. A., Spilioti C. et al. Differential expression of neurogenins and NeuroD1 in human pituitary tumours // *J. Endocrinol.* — 2007. — № 194 (3). — P. 475–484.
- Tateno T., Izumiyama H., Doi M. et al. Differential gene expression in ACTH-secreting and non-functioning pituitary tumors // *Eur. J. Endocrinol.* — 2007. — № 157. — P. 717–724.
- Bell G. I., Polonsky K. S. Diabetes mellitus and genetically programmed defects in beta-cell function // *Nature.* — 2001. — № 414. — P. 788–791.
- Cerf M. E. Transcription factors regulating beta-cell function // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — № 155. — P. 671–679.
- Lee J. E., Hollenberg S. M., Snider L. et al. Conversion of Xenopus ectoderm into neurons by NeuroD, a basic helix-loop-helix protein // *Science.* — 1995. — № 268. — P. 836–844.
- Malecki M. T., Jhala U. S., Antonellis A. et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus // *Nat. Genet.* — 1999. — № 23. — P. 323–328.
- Sharma A., Moore M., Marcora E. et al. The NeuroD1/BETA2 sequences essential for insulin gene transcription colocalize with those necessary for neurogenesis and p300/CREB binding protein binding // *Moll. Cell. Biol.* — 1999. — № 19. — P. 704–713.
- Moates J. M., Nanda S., Cissell M. A. et al. BETA2 activates transcription from the upstream glucokinase gene promoter in islet beta-cells and gut endocrine cells // *Diabetes.* — 2003. — № 52. — P. 403–408.
- The basic helix-loop-helix protein BETA2 interacts with p300 to coordinate differentiation of secretin-expressing enteroendocrine cells // *H. Mutoh, F. J. Naya, M. J. Tsai, A. B. Leiter // Genes Dev.* — 1998. — № 12. — P. 820–830.
- Konishi Y., Ohkawa N., Makino Y. et al. Transcriptional regulation of mouse type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor gene by NeuroD-related factor // *J. Neurochem.* — 1999. — № 72. — P. 1717–1724.
- Liu M., Pereira F. A., Price S. D. et al. Essential role of BETA2/NeuroD1 in development of the vestibular and auditory systems // *Genes. Dev.* — 2000. — № 14. — P. 2839–2854.

REFERENCES

1. Lloyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J. (Eds): World Health Organization Classification of Tumors of Endocrine Organs, 4th Edition. IARC Press: Lyon; 2017. 355 p.
2. Suhardja A, Kovacs K, Rutka J. Role of transcription factors in the pathogenesis of pituitary adenomas: a review. *J Neurooncol.* 2001; 55: 185–193.
3. Asa S.L. Tumors of the pituitary gland. AFIP Atlas of Tumor Pathology. ARP Press: Washington; 2011. 283c.
4. Takahashi Y, Bando H, Iguchi G. A Novel Clinical Entity «Anti-PIT-1 Antibody Syndrome»-Autoimmunity against a Transcription Factor. *Rinsho Byori.* 2015; 63(4): 491-7 PMID: 26536783
5. Jullien N, Roche C, Brue T et al. Dose-dependent dual role of PIT-1 (POU1F1) in somatolactotroph cell proliferation and apoptosis. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0120010. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120010>.
6. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol.* Published online: 01 august 2017. <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9498-z>
7. Al-Brahim N Y Y, Asa S L. My approach to pathology of the pituitary gland. *J Clin Pathol* 2006;59:1245–1253
8. Oyama K, Sanno N, Teramoto A et al. Expression of neuro D1 in human normal pituitaries and pituitary adenomas. *Mod Pathol.* 2001; 14(9): 892-9.
9. Lloyd RV, Jin L, Chandler WF et al. Pituitary specific transcription factor messenger ribonucleic expression in adenomatous and nontumorous human pituitary tissues. *Lab Invest.* 1993; 69(5): 570-5.
10. Osamura RY, Tahara S, Kurotani R et al. Contributions of immunohistochemistry and in situ hybridization to the functional analysis of pituitary adenomas. *J Histochem Cytochem.* 2000; 48(4): 445-58.
11. Lamolet B, Pulichino AM, Lamonerie T et al. A pituitary cell-restricted T box factor, Tpit, activates POMC transcription in cooperation with Pitx homeoproteins. *Cell.* 2001; 104(6): 849-59.
12. Cooper O, Ben-Shlomo A, Bonert V et al. Silent corticogonadotroph adenomas: clinical and cellular characteristics and long-term outcomes. *Horm Cancer.* 2010; 1(2): 80-92.
13. Ferretti E, Di Stefano D, Zazzeroni F, Gallo R, et al. Human pituitary tumours express the bHLH transcription factors NeuroD1 and ASH1. *J. of Endocrinological Investigation.* 2003; 26(10): 957–965.
14. Poulin G, Turgeon B, Drouin J. NeuroD1/beta2 contributes to cell-specific transcription of the proopiomelanocortin gene. *Mol Cell Biol.* 1997; 17(11): 6673-82.
15. Takiguchi T, Koide H, Nagano H, Nakayama A et al. Multihormonal pituitary adenoma concomitant with Pit-1 and Tpit lineage cells causing acromegaly associated with sub-clinical Cushing's disease: a case report. *BMC Endocr Disord.* 2017;17(1):54. doi: 10.1186/s12902-017-0203-5.
16. Fratticci A1, Grieco FA, Spilioti C, Giangaspero F et al. Differential expression of neurogenins and NeuroD1 in human pituitary tumours. *J Endocrinol.* 2007;194(3):475-84.
17. Tateno T, Izumiyama H, Doi M, Yoshimoto T et al. Differential gene expression in ACTH-secreting and non-functioning pituitary tumors. *Eur J Endocrinol.* 2007;157: 717–724.
18. Bell GI, Polonsky KS. Diabetes mellitus and genetically programmed defects in beta-cell function. *Nature* 2001; 414:788–791.
19. Cerf ME. Transcription factors regulating beta-cell function. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 671–679.
20. Lee JE, Hollenberg SM, Snider L, Turner DL et al. Conversion of Xenopus ectoderm into neurons by NeuroD, a basic helix-loop-helix protein. *Science.* 1995; 268:836–844.
21. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, Fields L, et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet.* 1999; 23:323–328.
22. Sharma A, Moore M, Marcora E, Lee JE et al. The Neuro D1/BETA2 sequences essential for insulin gene transcription colocalize with those necessary for neurogenesis and p300/CREB binding protein binding. *Mol Cell Biol.* 1999; 19: 704–713.
23. Moates JM, Nanda S, Cissell MA, Tsai MJ, Stein R. BETA2 activates transcription from the upstream glucokinase gene promoter in islet beta-cells and gut endocrine cells. *Diabetes.* 2003; 52:403–408.
24. Mutoh H, Naya FJ, Tsai MJ, Leiter AB. The basic helix-loop-helix protein BETA2 interacts with p300 to coordinate differentiation of secretin-expressing enteroendocrine cells. *Genes Dev.* 1998;12:820–830.
25. Konishi Y, Ohkawa N, Makino Y, Ohkubo H et al. Transcriptional regulation of mouse type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor gene by NeuroD-related factor. *J Neurochem* 1999;72:1717–1724.
26. Liu M, Pereira FA, Price SD, Chu MJ et al. Essential role of BETA2/NeuroD1 in development of the vestibular and auditory systems. *Genes Dev.* 2000;14: 2839–2854.

Дата поступления статьи 21.09.2017

Дата публикации статьи 23.10.2017



Оригинальные работы / Original papers

© А. А. Скоромец, И. С. Луцкий, 2017 г.
УДК [616.13-004.6-02:616-092.19-036.12]:616.133

А. А. Скоромец¹, И. С. Луцкий^{2*}

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 Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, г. Донецк, Украина

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА НА ФОРМИРОВАНИЕ РАННИХ ПРИЗНАКОВ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИЗУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА СОННЫХ АРТЕРИЙ

РЕЗЮМЕ

Введение. Изучено влияние хронического стресса (ХС) на увеличение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий (КИМ) как признака бессимптомного поражения органов-мишеней при атеросклерозе.

Материал и методы. Обследованы 160 машинистов магистральных локомотивов и помощников машинистов (ММЛ) и 100 здоровых волонтеров. Для оценки активности стрессорных систем определяли содержание в крови стрессорных гормонов (адренокортикотропного гормона, кортизола и кортикостерона). Секреторную функцию эндотелия сосудов оценивали по продукции вазорегуляторов оксида азота и эндотелина-1. Из факторов, оказывающих влияние на функцию эндотелия, определяли активность воспалительных процессов (содержание высокочувствительного С-реактивного белка), общего холестерина и его фракций. Толщину КИМ измеряли методом дуплексного сканирования. Для исследования артериального давления (АД) применяли метод холтеровского мониторирования.

Результаты исследования. Действие ХС сопровождалось повышением уровней гормонов стресса, формированием эндотелиальной дисфункции (ЭД), развитием воспалительных процессов, возникновением дислипидемии за счет повышения содержания липопротеидов низкой плотности, увеличением АД. На этом фоне толщина КИМ увеличивалась более быстрыми темпами у ММЛ.

Выводы. Действие ХС вызывает формирование ЭД, что способствует увеличению толщины КИМ как фактора сосудистого атеросклероза.

Ключевые слова: хронический стресс, эндотелиальная дисфункция, комплекс интима-медиа общих сонных артерий

Скоромец А. А., Луцкий И. С. Влияние хронического стресса на формирование ранних признаков церебрального атеросклероза по результатам изучения комплекса интима-медиа сонных артерий. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017; 24 (3): 48 – 55. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-48-55.

* Автор для связи: Луцкий Игорь Степанович. Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, пр. Ильича, 16, г. Донецк, 283003. E-mail: lutsky.ig@rambler.ru.

© А. А. Skoromec, I. S. Lutsky, 2017
UDC [616.13-004.6-02:616-092.19-036.12]:616.133

А. А. Skoromec¹, I. S. Lutsky^{2*}

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 «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, Ukraine

THE EFFECT OF CHRONIC STRESS IN DEVELOPMENT OF THE FIRST SIGNS OF CEREBRAL ATHEROSCLEROSIS BASED ON THE RESEARCH INTO THE INTIMA MEDIA COMPLEX OF CAROTID ARTERY

ABSTRACT

Objective. The influence of chronic stress (CS) on increase in thickness of the intima media complex (IMC) of common carotid arteries as a sign of asymptomatic disturbance of the target organs in atherosclerosis was explored.

Materials and methods. 160 railroad engineers (RRE) and 100 healthy volunteers were examined. The activity of the stress systems was measured by the level of stress hormones in the blood (adrenocorticotrophic hormone, cortisol, corticosterone). The secretory function of vascular endothelium was measured by release of nitrogen oxide and endothelin-1. The condition of inflammatory activity processes (concentration of high-sensitivity C-reactive protein), total cholesterol and its fractions were studied among the factors affecting the endothelial function. The IMC thickness was measured by duplex scanning. Blood pressure (BP) was measured by Holter monitor.

Results. The effect of CS was accompanied by an increase in stress hormones, development of endothelial dysfunction (ED), progression of inflammatory processes, occurrence of dyslipidemia due to an increase in the content of low-density lipoprotein (LDL), increased BP. Against this background, the IMC thickness increased at a faster rate among RRI.

Conclusions. The effect of the CS factors leads to appearance of ED, which promotes an increase in the thickness of the CMM as a factor of vascular atherosclerosis.

Keywords: chronic stress, endothelial dysfunction, intima media complex of common carotid artery

Skoromec A. A., Lutsky I. S. The effect of chronic stress in development of the first signs of cerebral atherosclerosis based on the research into the intima media complex of carotid artery. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(3):48–55. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-48-55.

* **Corresponding author:** Igor S. Lutsky. Donetsk National Medical University name M. Gorky, Ilich street, 16, Donetsk, 283003. E-mail: lutsky.ig@rambler.ru

ВВЕДЕНИЕ

Реакция на воздействие факторов стресса характеризуется активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГНС) и симпатoadrenalной системы, конечным результатом которой является повышение продукции гормонов стресса (глюкокортикоидов и катехоламинов) и увеличение их содержания в периферической крови. Это сопровождается повышением тонуса сосудов, ростом артериального давления, учащением сердечных сокращений, а также увеличением катаболизма белков и жиров для удовлетворения поведенческих реакций, обратимым торможением энергозатратных процессов (пищеварение, рост, размножение), а также временным повышением иммунитета [1]. Указанные процессы должны носить ограниченный характер во времени, чтобы не вызвать сбой в функционировании организма. При хроническом действии стрессоров высокие уровни глюкокортикоидов вызывают нарушение функции и нестабильность рецепторов гиппокампа, что приводит к нарушению регулирования секреции глюкокортикоидов в сторону ее повышения [2]. Именно хронически высокие уровни гормонов стресса являются причиной возникновения стрессорных болезней – артериальной гипертензии [3], сердечно-сосудистых заболеваний [4], в которых важная роль отводится атеросклеротическому процессу.

Одним из механизмов действия хронического стресса (ХС) на сосудистую систему является развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД) [5, 6].

Учитывая важную роль ЭД в формировании атеросклеротического процесса [7], представляется интересным оценить механизмы и характер влияния ХС на изменение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий (КИМ ОСА) как признака бессимптомного поражения органов мишеней при атеросклерозе [8].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве объекта, подверженного воздействию ХС, обследовали 160 машинистов магистральных локомотивов и помощников машинистов (ММЛ и ПМ), которые составили основной объект исследования (ОИ). Подверженность воздействию факторам стресса оценивали с использованием шкалы психологического стресса PSM-25 (L. Lecure et al., 1990). В исследование включали ММЛ и ПМ с показателями психологической напряженности выше среднего (больше 100 баллов

(116 (108–127)). Сформировали 5 групп ММЛ и ПМ в зависимости от возраста и стажа работы, последний выступал в качестве меры длительности действия стресса. Группа (гр.) 1 – 30 машинистов после окончания техникума, возраст – $19,32 \pm 0,91$ года (стаж работы – до 1 года); гр. 2 – 39 ММЛ и ПМ, возраст – $27,28 \pm 1,28$ года (стаж работы – 5–7 лет); гр. 3 – 31 человек, возраст – $37,32 \pm 1,08$ года (стаж работы – 14–17 лет); гр. 4 – 30 машинистов, возраст – $46,97 \pm 1,07$ года (стаж работы – 21–24 года) и гр. 5 – 30 ММЛ и ПМ, возраст – $56,5 \pm 1,05$ года (стаж работы – 30–34 года). В качестве контроля обследовали 100 практически здоровых мужчин – добровольцев, составивших контрольный контингент (КК), они имели низкие показатели психологической напряженности (менее 100 баллов (85 (79–90), $p < 0,001$)). КК был распределен на группы, идентичные по возрастным параметрам ММЛ и ПМ: гр. 1 – 20 человек, возраст – $19,62 \pm 0,87$ года; гр. 2 – 20 добровольцев, возраст – $26,42 \pm 0,78$ года; гр. 3 – 20 мужчин, возраст – $34,52 \pm 1,19$ года; гр. 4 – 20 человек, возраст – $45,09 \pm 1,05$ года и гр. 5 – 20 добровольцев, возраст – $55,34 \pm 1,10$ года.

Для определения активности центральных стрессорных систем (СС) исследовали уровень в крови адренокортикотропного гормона (АКТГ); функциональное состояние периферического отдела СС изучали по содержанию кортизола (Кр) и кортикостерона (Кс). Применяли метод иммуноферментного анализа, использовали наборы фирм *DSL* (США) и *ELISA* (ФРГ).

Секреторную функцию эндотелия сосудов оценивали по содержанию в крови эндотелина-1 (ЭТ-1) и оксида азота (NO). ЭТ-1 в сыворотке крови исследовали методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы *DSL* (США). Продукцию NO эндотелием изучали по уровню его стабильного метаболита нитрит-аниона (NO_2^-) с применением реактива Грисса. Показатели биохимической реакции регистрировали на спектрофотометре «Specord 200» при длине волны 546 нм.

Активность воспалительных процессов определяли по содержанию высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) с помощью биохимического анализатора HUMAN (Германия) с использованием диагностикумов *HUMAN* (ФРГ).

Липидный обмен изучали по содержанию в крови общего холестерина (ОХ) и его фракций – холестерин липопротеидов высокой плотности

(ХЛПВП) и холестерин липопротеидов низкой плотности (ХЛПНП) — с применением диагностикомов HUMAN (ФРГ) на биохимическом анализаторе HUMAN (Германия).

Измерение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (КИМ ОСА) проводили на ультразвуковом доплеровском аппарате VIVID-3 компании GE (США), в режиме триплексного сканирования, датчиком 7 МГц. Измеряли толщину КИМ ОСА в области задней стенки на расстоянии 1 см от ее бифуркации. Проводилось по три измерения с каждой стороны с расчетом среднего показателя. Все обследованные за 4 ч до исследования не употребляли пищу и напитки, содержащие кофеин.

Динамику среднесуточного артериального давления (АД) в группах изучали методом холтеровского мониторирования АД с помощью аппарата «Кардиотехника 04» производства «ИНКАРТ» (Россия). Использовали среднесуточные показатели суточного мониторирования систолического артериального давления (САД) и суточного мониторирования диастолического артериального давления (ДАД).

Для статистической обработки полученной информации использовали пакет прикладных программ «Statistica-7.0» компании StatSoft. Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Колмогорова — Смирнова (полученные в результате проведенного исследования данные не согласованы с нормальным распределением). Для оценки межгрупповой разницы использовали непараметрический критерий Манна — Уитни. Для качественных признаков рассчитывали критерий χ^2 Пирсона. Разница считалась значимой, если р-значение было меньше 0,05 ($p < 0,05$). Результаты представлены в виде медиана (25 — 75-й перцентиль).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Подтверждением реакции СС на действие ХС явилось существенное повышение уровней стрессорных гормонов в крови у ММЛ и ПМ. Высоким было содержание гормонов как центрального, так и периферического звеньев СС (табл. 1). Следует отметить, что уровни гормонов стресса (ГС) в разные периоды хронического действия стрессоров имели свои особенности. В первые годы влияния факторов ХС наблюдали статистически значимое повышение ГС (гр. 1). Однако через 5–7 лет отмеченное повышение сменялось снижением концентрации ГС до значений в контрольной группе (гр. 2). Этот период длился около 7–9 лет, после которого вновь отмечался рост продукции ГС (гр. 3), высокие значения которых сохранялись до окончания исследования.

Признаки ЭД можно наблюдать уже в гр. 1 ММЛ и ПМ: уровни NO_2^- на 67 % ($p < 0,01$) превышали значения в аналогичной группе контроля. На этом фоне прослеживается тенденция и к повышению продукции ЭТ-1, содержание которого выше значений в группе сравнения на 21,9 %, хотя это увеличение и не носило статистически значимого характера ($p > 0,05$). Кроме того, отмечалось небольшое повышение hsCRP в гр. 1 ММЛ и ПМ, также статистически незначимое (на 14,2 %, $p > 0,05$) (табл. 2). Толщина КИМ ОСА в этой группе была меньше значений контроля на 16,4 % ($p > 0,05$). Также имелись различия в содержании ОХ и его фракций: концентрация ОХ в гр. 1 ОО определялась ниже значений в гр. 1 КК на 16,6 %, что носило статистически значимый характер ($p < 0,05$). Показатели ХЛПНП оказались ниже уровня контроля в гр. 1 на 15,7 % ($p > 0,05$), а концентрация в крови ХЛПВП превышала значения в гр. 1 сравнения на статистически незначимые 5,5 % ($p > 0,05$). С нашей

Таблица 1

Содержание гормонов стресса (АКТГ, Кр и Кс) в исследуемых группах

Table 1

The content of the stress hormones (ACTH, cortisol and corticosterone) in the study groups

Показатель		Группа				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
АКТГ, пмоль/л	ОИ	41,07* (22,40–93,11)	17,09 (10,35–31,24)	49,88* (22,87–75,10)	40,40* (18,56–88,36)	42,1* (25,68–77,00)
	КК	27,87 (18,89–32,53)	27,34 (21,37–34,4)	24,59 (20,68–29,98)	31,5 (21,28–36,68)	27,92 (25,52–31,94)
Кр, нмоль/л	ОИ	402,8* (237,6–589,9)	360,7 (259,6–466,7)	422,8* (377,9–497,3)	520,9* (344,3–560,7)	437,2* (285,2–557,5)
	КК	335,6 (303,9–371,2)	352,1 (299,4–419,7)	395,3 (316,3–419,5)	335,4 (303,6–395,0)	358,6 (321,7–374,5)
Кс, нмоль/л	ОИ	18,02* (12,32–20,72)	13,67 (10,75–17,01)	17,97* (12,02–22,55)	19,3* (12,66–29,08)	20,54* (13,33–27,65)
	КК	13,18 (11,02–15,71)	14,38 (12,32–17,35)	13,03 (12,17–16,69)	14,94 (12,35–16,03)	14,86 (11,04–17,89)

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ в сравнении с соответствующей группой контроля.

точки зрения, более низкие значения КИМ ОСА, ОХ и ХЛПНП, а также более высокие показатели ХЛПВП связаны с процедурой профессионального отбора в профессию машиниста локомотива, для которой предъявляются достаточно высокие требования к состоянию здоровья претендентов.

В гр. 2 ММЛ и ПМ продолжился некоторый рост количества NO_2^- , содержание которого было на 7,4 % выше показателей в гр. 1 и превосходило значения в группе контроля в 1,8 раза с высоким уровнем статистической значимости ($p < 0,001$). Возможно, одной из причин продолжающегося увеличения секреции NO_2^- является нарушение процессов эндотелийзависимой вазорелаксации [5, 6]. Синтез ЭТ-1 в гр. 2 машинистов существенно не изменился и не имел статистически значимой разницы с гр. 2 КК ($p > 0,05$). Следует отметить существенный рост (на 26,8 %) hsCRP, уровни которого на 22,4 % превосходили значения в контроле и приобрели статистическую значимость ($p < 0,05$). Изменилась ситуация с ОХ и ХЛПНП: существенно (на 65,4 %) выросло содержание ХЛПНП, кото-

рое стало выше значений в гр. 2 контроля на 30,2 %. За счет ХЛПНП выросли уровни ОХ (на 8,4 %) и также стали превосходить показатели в аналогичной группе контроля на 9,3 %. Концентрация ХЛВП практически не изменилась и была сопоставима со значениями в контрольной группе. Различия в параметрах КИМ ОСА между машинистами и контролем в рассматриваемых группах сократилось до 11,1 % ($p > 0,05$), однако эти значения по-прежнему были выше в гр. 2 КК.

В гр. 3 ММЛ и ПМ продукция NO оставалась достаточно высокой и превосходила показатели в аналогичной группе контроля в 1,8 раза ($p < 0,001$). В то же время в гр. 3 машинистов обратил на себя внимание существенный рост образования ЭТ-1: его содержание на 33,6 % было выше значений в контроле и приобрело статистическую значимость ($p < 0,01$). Продолжился и существенный рост уровней hsCRP, они были в 1,6 раза выше показателей в гр. 3 КК с высоким уровнем статистической значимости ($p < 0,01$). Также увеличилось содержание ОХ и ХЛПНП, их концентрация в крови превыша-

Таблица 2

Уровни эндотелиальных вазорегуляторов, hsCRP, ОХ и его фракций, значения КИМ ОСА в группах ММЛ и КК

Table 2

Levels of the endothelial vasoregulatory, hsCRP, cholesterol and cholesterol fractionation, thickness of the IMC CCA in the groups RRE and Healthy Volunteers

Показатель		Группа				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
NO_2^- , мкмоль/л	ОИ	7,6*** (6,01–9,05)	8,16*** (7,31–8,61)	8,06*** (6,53–10,43)	5,70 (4,7–6,64)	3,30*** (2,44–4,07)
	КК	4,55 (4,46–4,61)	4,52 (4,42–4,67)	4,53 (4,47–4,63)	4,53 (4,42–4,71)	4,43 (4,36–4,52)
ЭТ-1, пг/мл	ОИ	7,33 (5,74–8,92)	7,27 (5,70–11,8)	9,34** (6,73–13,86)	8,64** (7,14–10,11)	12,3** (7,79–62,90)
	КК	6,01 (5,73–6,82)	6,89 (6,16–7,39)	6,99 (5,37–7,60)	6,34 (5,8–7,22)	6,66 (5,82–7,46)
hsCRP, г/л	ОИ	0,56 (0,49–0,68)	0,71* (0,61–0,8)	0,92** (0,72–2,5)	0,93** (0,71–2,86)	1,7** (0,86–2,71)
	КС	0,49 (0,39–0,6)	0,58 (0,44–0,72)	0,59 (0,48–0,73)	0,61 (0,48–0,72)	0,69 (0,56–0,82)
ОХ, ммоль/л	ОИ	3,08* (2,91–3,47)	4,12 (3,53–4,59)	4,81* (3,81–5,10)	5,23** (4,37–5,69)	5,80** (5,31–6,29)
	КС	3,59 (3,3–4,3)	3,77 (3,33–4,75)	4,15 (3,71–4,34)	4,0 (3,6–4,63)	4,13 (3,86–4,46)
ХЛПНП, ммоль/л	ОИ	1,59 (1,28–2,0)	2,63 (1,84–3,15)	3,15* (2,35–3,35)	3,05* (2,54–3,54)	3,87** (2,76–4,48)
	КС	1,84 (1,54–2,48)	2,02 (1,75–2,76)	2,22 (1,98–3,06)	2,15 (1,96–2,61)	2,27 (1,94–2,74)
ХЛПВП, ммоль/л	ОИ	1,15 (1,02–1,24)	1,16 (1,03–1,2)	1,17 (1,10–1,31)	1,12 (1,14–1,34)	1,20 (1,08–1,23)
	КС	1,09 (1,04–1,19)	1,15 (1,11–1,23)	1,14 (1,13–1,21)	1,15 (1,09–1,23)	1,14 (1,02–1,24)
КИМ ОСА, мм	ОИ	0,51 (0,48–0,54)	0,54 (0,49–0,59)	0,57 (0,52–0,71)	0,80* (0,71–0,87)	0,82* (0,72–0,91)
	КК	0,61 (0,6–0,61)	0,60 (0,52–0,71)	0,61 (0,55–0,69)	0,70 (0,64–0,77)	0,78 (0,72–0,8)

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ в сравнении с соответствующей группой сравнения.

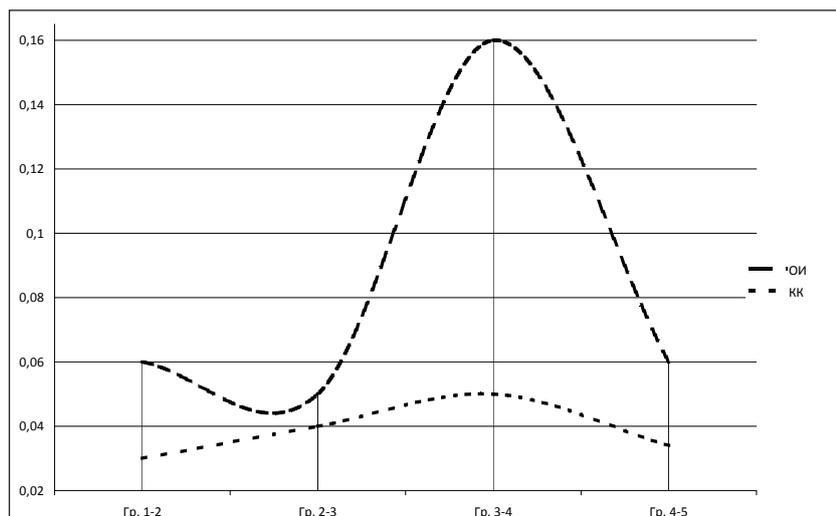


Рис. 1. Темпы прироста толщины КИМ ОСА в группах ОИ и КК, мм
Fig. 1. The growth rate of the thickness of IMC of CSA (mm) in the group of RRE and Healthy Volunteers

ла значения гр. 3 контроля на 15,9 и 41,9 % соответственно, и эта разница приобрела статистическую значимость ($p < 0,05$). Уровни ХЛПВП существенно не изменились и оставались близкими к значениям в группе контроля. На фоне усугубляющегося дисбаланса в секреции эндотелиальных вазорегуляторов еще больше сократилась разница в значениях КИМ ОСА и составила всего 7 % ($p > 0,05$). Это указывает на более высокие темпы прироста толщины КИМ ОСА у ММЛ и ПМ в условиях действия факторов ХС (рис. 1).

В гр. 4 ММЛ и ПМ наметилась тенденция к существенному снижению продукции NO: содержание NO_2^- было на 41,4 % ниже значений в гр. 3 машинистов. Соответственно уменьшилась

разница в значениях между гр. 4 ОИ и гр. 4 контроля: она составила 19,2 % и уже не носила статистически значимого характера ($p > 0,05$). Сохранилось высокое содержание ЭТ-1: как и в предыдущей группе, его концентрация была выше значений в гр. 4 контроля на 36,3 % ($p < 0,01$). Аналогичная ситуация прослеживалась и с концентрацией hsCRP: его содержание в гр. 4 оставалось высоким и на 52,4 % превышало значения в гр. 4 контроля ($p < 0,01$). Несколько выросла концентрация ОХ: его содержание было выше в сравнении с аналогичной группой контроля на 30,8 % с высоким уровнем статистической значимости ($p < 0,01$). Количественные показатели ХЛП-НП оставались выше значений в гр. 4 КК на 41,9 % ($p < 0,05$). Впервые за время наблюдения концентрация ХЛПВП оказалась ниже показателей в гр. 4 контроля (на 2,7 %, $p > 0,05$). На фоне существенного дисбаланса между эндотелиальными вазодилататорами и вазоконстрикторами в гр. 4 машинистов отмечен самый существенный прирост значений КИМ ОСА. Он составил 40,4 % в сравнении с гр. 3 (рис. 2), при этом разница между гр. 4 ОО и гр. 4 КК составила 14,3 % (показатели стали больше в группе машинистов) и приобрела статистически значимый характер ($p < 0,05$). С нашей точки зрения, одной из причин столь существенного увеличения толщины КИМ ОСА является заметное снижение содержания NO_2^- в гр. 4, что на фоне высокой концентрации ЭТ-1, hsCRP и ХЛПНП снижает антиатерогенное действие NO на сосудистую стенку [9].

В гр. 5 ММЛ и ПМ сохранилась направленность изменений изучаемых параметров, которые наблюдали в гр. 4 машинистов. Продолжилось существенное снижение продукции NO. Содержание NO_2^- было ниже значений в гр. 5 контроля на 34,2 % с высоким уровнем статистической значимости ($p < 0,001$). Сохранились высокие темпы образования ЭТ-1. Его концентрация была выше значений в гр. 5 контроля в 1,9 раза ($p < 0,01$). Сохранялась высокая секреция hsCRP, которая была в 2,5 раза выше показателей в группе сравнения КК. Количество ОХ и ХЛПНП у обследуемого контингента машинистов вновь выросло

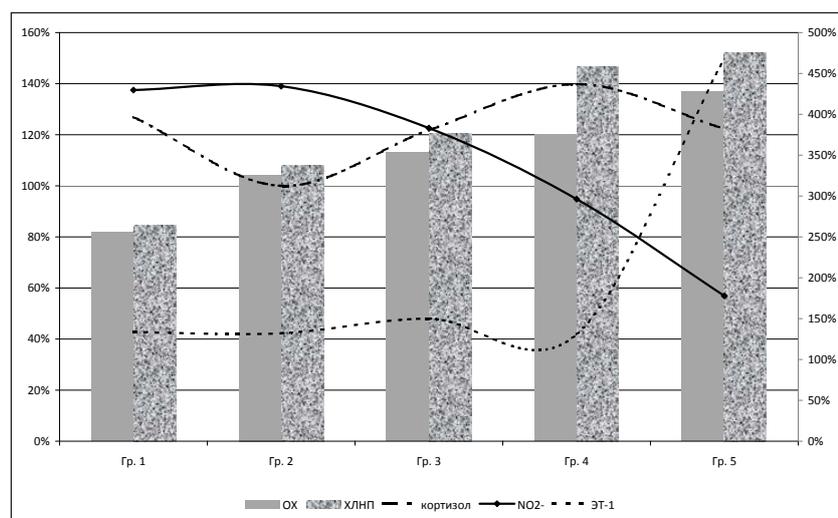


Рис. 2. Динамика показателей уровней ОХ, ХЛПНП, Кр, NO (ось Y слева) и ЭТ-1 (ось Y справа) в группах ММЛ (по отношению к данным КК)

Fig. 2. The dynamics of the indices of levels of Cholesterol, cholesterol LDL, Cortisol, NO (Y axis on the left) and ET-1 (Y axis on the right) in the RRE groups (relative to the Healthy Volunteers)

и было больше значений в группе контроля на 40,4 и 70,5 % соответственно с возросшей степенью статистической значимости ($p < 0,01$). Содержание ХЛПВП практически не изменилось, разница между сравниваемыми группами была статистически незначимой ($p > 0,05$) и составила 5,3 %. Как и следовало ожидать, значения КИМ ОСА в гр. 5 машинистов сохранили тенденцию к росту и превышали параметры в группе контроля на 5,1 % ($p < 0,05$).

Одним из факторов риска развития атеросклеротического поражения сосудов является артериальная гипертензия (АГ). В то же время ХС прочно ассоциируется с формированием АГ, механизмы развития которой при действии факторов стресса имеют много нерешенных вопросов [10]. В проведенном исследовании статистически значимое повышение цифр АД (как САД ($p = < 0,0001$), так и ДАД ($p = 0,0029$)) зафиксировали уже в гр. 1 ММЛ (табл. 3). Тенденция к увеличению цифр АД продолжилась до окончания исследования. В большей степени выросло ДАД (как признак повышения периферического сосудистого сопротивления), разница между гр. 1 и гр. 5 машинистов составила 29,7 % ($p < 0,0001$), рост значений САД составил 11,5 % ($p = 0,0021$). Учитывая увеличение показателей АД в самом начале действия ХС за счет САД- и ДАД-составляющей, что происходило на фоне высокой активности СС, наиболее вероятной причиной возникновения АГ является вазоспазм, развитие которого связано, в первую очередь, с возбуждением симпатических структур [11], а также высокими уровнями глюкокортикоидов (ГК) в крови [12]. Формирование АГ в первые годы действия факторов ХС одновременно с наметившимися процессами возникновения ЭД свидетельствует, скорее, о влиянии АГ на развитие ЭД, а не наоборот. Одной из причин роста синтеза NO в гр. 1 – 3 у ММЛ и ПМ является реакция на формирующуюся у машинистов АГ [13]. Начиная с гр. 4 машинистов наблюдаются отчетливые признаки ЭД: снижается секреция NO, увеличивается продукция вазоконстриктора ЭТ-1. Именно в этот временной период происходит максимальное изменение толщины КИМ ОСА.

Развитие АГ и ее степень при действии ХС не всегда связана с длительностью экспозиции стрессогенных факторов. На рис. 3 показано распределение ММЛ и ПМ в группах в зависимости от степени АГ. Наблюдается увеличение количества машинистов с АГ различной степени тяжести, но даже в гр. 5 наблюдается достаточно большая группа ММЛ и ПМ (более 30 %) с нормальным и высоким нормальным АД. С нашей точки зрения, это связано с экспрессией различных генотипов полиморфных генов, ответственных за регуляцию АД [14]. О влиянии АГ на развитие атеросклероза в условиях действия ХС свидетельствуют по-

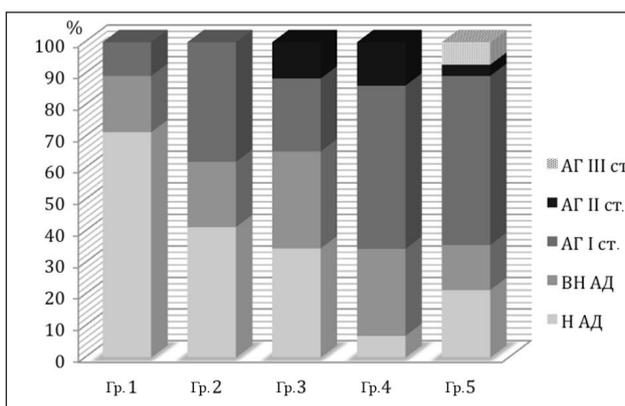


Рис. 3. Распределение ММЛ и ПМ в группах в зависимости от степени тяжести АГ: НАД – нормальное АД; ВН АД – высокое нормальное АД

Fig. 3. Distribution of RRI on groups according to degree of severity BP (N BP – normal BP, HN BP – high-normal-range BP)

лученные нами данные о взаимосвязи АГ у ММЛ и ПМ с бессимптомным поражением ОСА (КИМ ОСА $> 0,9$ мм или наличие атеросклеротической бляшки). У 25,7 % машинистов обнаружено утолщение КИМ ОСА более 0,9 мм, либо обнаружены атеросклеротические бляшки, что статистически значимо больше, чем в контроле (14 %, ($\chi^2 = 4,85$, $p = 0,027$)). Все указанные случаи у ММЛ и ПМ ассоциируются с наличием АГ, у КК указанная взаимосвязь выявлена в 2 % случаев.

Проведенное исследование показывает, что действие ХС характеризуется стойкой активацией ГГНС и сопровождается значительным и стойким повышением уровней ГК в крови. Вероятно, высокие концентрации Кр и Кс посредством прямого действия на киназозависимые рецепторы сигнализации гладких мышц сосудов [15] вместе с хронической активацией симпато-адреналовой системы [16] (через систему альфа- и бета-рецепторов эндотелия [17]) являются одной из причин развития вазоспазма. В свою очередь, повышение сосудистого тонуса приводит к формированию АГ, сопровождающемуся увеличением внутрисосудистого давления, что в качестве защитного механизма вызывает экспрессию мРНК эндотелиальной NOS с усилением секреции NO [18]. Стресс-обусловленная АГ, дисрегуляция в продукции эндотелиальных вазорегуляторов послужила отправной точкой формирования ЭД и, с нашей точки зрения, явилась причиной запуска механизмов повреждения сосудистой стенки. Указанные процессы усиливаются на фоне развития воспалительных изменений, интенсивность которых находится в зависимости от длительности действия ХС [19]. Формирование дислипидемии с высокими уровнями ХЛПВП, в возникновении которой определенную роль играет гиперпродукция ГК (за счет активации процессов липолиза) [20], способствует развитию атеросклеротических процессов в сосу-

дах [14]. Именно в период максимального дисбаланса в синтезе NO и ЭТ-1 (снижения секреции NO и усиления синтеза ЭТ-1), протекающего на фоне высоких цифр АД, активности воспалительных процессов и высоких уровней ХЛПНП (рис. 2), наблюдали максимальный прирост толщины КИМ ОСА (рис. 1).

ВЫВОДЫ

1. Длительное действие факторов хронического стресса сопровождается стойкой активацией центральных и периферических звеньев стрессорной системы.

2. Влияние хронического стресса уже на ранних этапах приводит к формированию АГ, дисбалансу синтеза основных эндотелиальных вазорегуляторов – NO и ЭТ-1, что сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции.

3. Обусловленная стрессом АГ эндотелиальная дисфункция и сопровождающие ее изменения в сосудистой стенке, в частности, процессы воспаления, являются причиной изменения КИМ ОСА как фактора бессимптомного поражения органов-мишеней.

4. Одним из свидетельств атеросклеротического характера изменений в стенке общих сонных артерий при действии факторов хронического стресса является высокое содержание в крови ХЛПНП.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moisan M. P., Le Moal M. Overview of acute and chronic stress responses // *Med. Sci. (Paris)*. – 2012. – № 28 (6–7). – P. 612–617.
2. McEwen B. S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain // *Physiol. Rev.* – 2007. – № 87. – P. 873–904.
3. Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В. и др. Изучение влияния стресса на риск артериальной гипертензии в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ «Monica – Psychosocial») // *Артериальная гипертензия*. – 2013. – № 19 (1). – С. 27–31.
4. Hannerz H., Dalhoff K., Burr H. et al. Correlation between relative rates of hospital treatment or death due to ischaemic heart disease (IHD) and of IHD-related medication among socio-occupational and economic activities groups in Denmark, 1996–2005 // *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*. – 2014. – № 27 (4). – P. 536–546.
5. Puzserova A., Slezak P., Balis P. et al. Long-term social stress induces nitric oxide-independent endothelial dysfunction in normotensive rats // *Stress*. – 2013. – № 16 (3). – P. 331–339. doi: 10.3109/10253890.2012.725116. Epub 2012 Oct 1.
6. Balkaya M., Prinz V., Custodis F. et al. Stress worsens endothelial function and ischemic stroke via glucocorticoids // *Stroke*. – 2011. – № 42 (11). – P. 3258–3264.
7. Jensen H. A., Mehta J. L. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2016. – № 14 (9). – P. 1021–1033. doi: 10.1080/14779072.2016.1207527. Epub 2016 Jul 14.

8. Lee C. J., Park S. The Role of Carotid Ultrasound for Cardiovascular Risk Stratification beyond Traditional Risk Factors // *Yonsei Med. J.* – 2014. – № 55 (3). – P. 551–557. doi: 10.3349/ymj.2014.55.3.551. Epub 2014 Apr 1.

9. Kuhlencordt P. J., Gyurko R., Han F. et al. Accelerated atherosclerosis, aortic aneurysm formation, and ischemic heart disease in apolipoprotein E/endothelial nitric oxide synthase double-knockout mice // *Circulation*. – 2001. – № 104 (4). – P. 448–454.

10. Ushakov A. V., Ivanchenko V. S., Gagarina A. A. Psychological Stress in Pathogenesis of Essential Hypertension // *Curr. Hypertens. Rev.* – 2016. – № 12 (3). – P. 203–214. doi: 10.2174/1573402112666161230121622.

11. Dos Reis D. G., Fortaleza E. A., Tavares R. F. et al. Role of the autonomic nervous system and baroreflex in stress-evoked cardiovascular responses in rats // *Stress*. – 2014. – № 17 (4). – P. 362–372. doi: 10.3109/10253890.2014.930429.

12. Ong S. L., Zhang Y., Sutton M. et al. Hemodynamics of dexamethasone-induced hypertension in the rat // *Hypertens. Res.* – 2009. – № 32. – P. 889–894.

13. Kaprinay B., Bernatova I., Sotnikova R. Effect of Chronic Social Stress on Endothelial Function of the Mesenteric Artery of Normotensive and Spontaneously Hypertensive Rats Vplyv chronického sociálneho stresu na funkciu endotelu mezenterickej artérie normotenzných a spontánne hypertenzných potkanov // *Eur. Pharm. J.* – 2016. – Vol. 1. – P. 23–24. DOI: 10.1515/afpuc-2016-0010.

14. Лобзин С. В., Луцкий И. С., Кушениа М. С. Ассоциация полиморфизма гена ACE с формированием патологии сердечно-сосудистой системы в условиях действия хронического психо-эмоционального стресса // *Вестник Северо-Запад. гос. мед. ун-та им. И. И. Мечникова*. – 2016. – № 3 (8). – С. 55–61.

15. Molnar G. A., Lindschau G., Dubrovskaja G. et al. Glucocorticoid-related signaling effects in vascular smooth muscle cells // *Hypertension*. – 2008. – № 51 (5). – P. 1372–1378.

16. Gavrilovic L., Mandusic V., Stojiljkovic V. et al. Effect of chronic forced running on gene expression of catecholamine biosynthetic enzymes in stellate ganglia of rats // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. – 2012. – № 26 (3). – P. 367–377.

17. Pardanaud L., Pibouin-Fragner L., Dubrac A. et al. Sympathetic Innervation Promotes Arterial Fate by Enhancing Endothelial ERK Activity // *Circ. Res.* – 2016. – № 119 (5). – P. 607–620. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308473.

18. Tao J., Yang Z., Wang J.-M. et al. Effects of Fluid Shear Stress on eNOS mRNA Expression and NO Production in Human Endothelial Progenitor Cells // *Cardiology*. – 2006. – № 106. – P. 82–88. doi.org/10.1159/000092636.

19. Xu W., Chen B., Guo L. et al. High-sensitivity CRP: possible link between job stress and atherosclerosis // *Am. J. Ind. Med.* – 2015. – № 58 (7). – P. 773–779. doi: 10.1002/ajim.22470.

20. Arnaldi G., Scandali V. M., Tremontino L. et al. Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome // *Neuroendocrinology*. – 2010. – № 92. – Suppl. 1. – P. 86–90. doi: 10.1159/000314213. Epub 2010 Sep 10.

21. Wu J., Zhang Q., Yang H. et al. Association between non-high-density-lipoprotein-cholesterol levels and the prevalence of asymptomatic intracranial arterial stenosis // *PLoS One*. – 2013. – № 8 (5). – P. e65229. doi: 10.1371/journal.pone.0065229.

REFERENCES

1. Moisan MP, Le Moal M. Overview of acute and chronic stress responses. *Med Sci (Paris)*. 2012 Jun-Jul;28(6-7):612-7.
2. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007;87:873–904.

3. Гафаров ВВ, Громова ЕА, Гагулин ИВ и др. Изучение влияния стресса на риск артериальной гипертензии в открытой популяции среди мужчин 25-64 лет (эпидемиологическое исследование на основе программы воз «Monica – Psychosocial»). Артериальная гипертензия. 2013;19(1):27-31.

4. Hannerz H, Dalhoff K, Burr H et al. Correlation between relative rates of hospital treatment or death due to ischaemic heart disease (IHD) and of IHD-related medication among socio-occupational and economic activities groups in Denmark, 1996-2005. Int J Occup Med Environ Health. 2014;27(4):536–46.

5. Puzserova A, Slezak P, Balis P et al. Long-term social stress induces nitric oxide-independent endothelial dysfunction in normotensive rats. Stress. 2013 May;16(3):331-9. doi: 10.3109/10253890.2012.725116. Epub 2012 Oct 1.

6. Balkaya M, Prinz V., Custodis F. et al. Stress worsens endothelial function and ischemic stroke via glucocorticoids. Stroke, 2011, 42(11):3258–3264.

7. Jensen HA, Mehta JL. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2016 Sep;14(9):1021-33. doi: 10.1080/14779072.2016.1207527. Epub 2016 Jul 14.

8. Lee CJ, Park S. The Role of Carotid Ultrasound for Cardiovascular Risk Stratification beyond Traditional Risk Factors. Yonsei Med J. 2014 May 1;55(3):551-7. doi: 10.3349/ymj.2014.55.3.551. Epub 2014 Apr 1.

9. Kuhlencordt PJ, Gyurko R, Han F et al. Accelerated atherosclerosis, aortic aneurysm formation, and ischemic heart disease in apolipoprotein E/endothelial nitric oxide synthase double-knockout mice. Circulation. 2001 Jul 24;104(4):448-54.

10. Ushakov AV, Ivanchenko VS, Gagarina AA. Psychological Stress in Pathogenesis of Essential Hypertension. Curr Hypertens Rev. 2016;12(3):203-214. doi: 10.2174/1573402112666161230121622.

11. Dos Reis DG, Fortaleza EA, Tavares RF et al. Role of the autonomic nervous system and baroreflex in stress-evoked cardiovascular responses in rats. Stress. 2014 Jul;17(4):362-72. doi: 10.3109/10253890.2014.930429.

12. Ong SL, Zhang Y, Sutton M, et al. Hemodynamics of dexamethasone-induced hypertension in the rat. Hypertens Res 2009;32:889–94.

13. Kaprinay B., Bernatova I., Sotnikova R. Effect of Chronic Social Stress on Endothelial Function of the Mesenteric Artery

of Normotensive and Spontaneously Hypertensive Rats Vplyv chronického sociálneho stresu na funkciu endotelu mezenterickej artérie normotenzných a spontánne hypertenzných potkanov // Eur. Pharm. J. 2016; Vol. 1.: 23–24. doi: 10.1515/afpus-2016-0010.

14. Лобзин С.В., Луцкий И.С., Кишеня М.С. Ассоциация полиморфизма гена ACE с формированием патологии сердечно-сосудистой системы в условиях действия хронического психо-эмоционального стресса. Вестник Северо-Западного Государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2016;3(8):55-61.

15. Molnar GA, Lindschau G, Dubrovskaja G et al. Glucocorticoid-related signaling effects in vascular smooth muscle cells. Hypertension. 2008;51(5):1372-8.

16. Gavrilovic L., Mandusic V., Stojiljkovic V. et al. Effect of chronic forced running on gene expression of catecholamine biosynthetic enzymes in stellate ganglia of rats. J Biol Regul Homeost Agents. 2012;26(3):367-77.

17. Pardanaud L., Pibouin-Fragner L., Dubrac A. et al. Sympathetic Innervation Promotes Arterial Fate by Enhancing Endothelial ERK Activity. Circ Res. 2016;119(5):607-20. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308473.

18. Tao J., Yang Z., Wang J.-M. et al. Effects of Fluid Shear Stress on eNOS mRNA Expression and NO Production in Human Endothelial Progenitor Cells. Cardiology. 2006;106:82–88. doi.org/10.1159/000092636.

19. Xu W, Chen B, Guo L et al. High-sensitivity CRP: possible link between job stress and atherosclerosis. Am J Ind Med. 2015 Jul;58(7):773-9. doi: 10.1002/ajim.22470.

20. Arnaldi G, Scandali VM, Trementino L et al. Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome. Neuroendocrinology. 2010;92 Suppl 1:86-90. doi: 10.1159/000314213. Epub 2010 Sep 10.

21. Wu J, Zhang Q, Yang H, Gao X et al. Association between non-high-density-lipoprotein-cholesterol levels and the prevalence of asymptomatic intracranial arterial stenosis / PLoS One. 2013 May 29;8(5):e65229. doi: 10.1371/journal.pone.0065229.

Дата поступления статьи 17.04.2017

Дата публикации статьи 23.10.2017



© Коллектив авторов, 2017 г.
УДК 616.314-77-089.843:616.092.12

**В. Н. Трезубов^{1,2}, О. А. Волковой², Е. А. Булычева¹, А. В. Кончаковский²,
Ю. В. Алпатьева^{1*}**

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 «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», г. Великий Новгород, Россия

ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ОПТИМИЗАЦИИ ИМПЛАНТАЦИОННОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ И ОТНОШЕНИЕ ИХ К РЕЗУЛЬТАТАМ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ (социологическое исследование)

РЕЗЮМЕ

Оценка качества жизни стоматологических больных, особенно с полной потерей зубов, до и после имплантационного лечения является весьма актуальной. Непосредственное, или немедленное, имплантационное протезирование способствует скорейшему восстановлению нарушенных эстетических и функциональных норм, экстренно переводя пациентов с уровня инвалидизации до разряда высокого качества жизни. Однако ошибки и осложнения, возникающие на данном этапе лечения, зачастую вызывают дискомфорт у пациентов и ухудшают их физическое и психоэмоциональное состояние. Все это не способствует надежно гарантированным благоприятным исходам имплантационного протезирования и требует дальнейшего совершенствования клинических концептуальных подходов, направленных на дальнейшее совершенствование указанной специализированной медицинской помощи. Нам удалось повысить эффективность немедленного имплантационного протезирования протяженными ортопедическими конструкциями путем оптимизации диагностического, терапевтического ресурсов и гигиенического протокола.

Ключевые слова: качество жизни, имплантационное протезирование

Трезубов В. Н., Волковой О. А., Булычева Е. А., Кончаковский А. В., Алпатьева Ю. В. Динамика качества жизни пациентов при оптимизации имплантационного протезирования и отношение их к результатам стоматологического ортопедического лечения (социологическое исследование). Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017; 24 (3): 56 – 64. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-56-64.

* Автор для связи: Юлия Викторовна Алпатьева, ФГБОУ ВО «ПСБГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: alpatyeva1981@mail.ru.

© Composite authors, 2017
UDC 616.314-77-089.843:616.092.12

**V. N. Trezubov^{1,2}, O. A. Volkovoy², E. A. Bulycheva¹, A. V. Konchakovskiy²,
Ju. V. Alpatyeva^{1*}**

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 Yaroslav Mudry Novgorod State University, Velikiy Novgorod, Russia

PATIENTS' LIFE QUALITY DYNAMICS UPON OPTIMIZING THE IMPLANT PROSTHODONTICS AND THEIR ATTITUDE TO THE RESULTS OF DENTAL ORTHOPAEDIC TREATMENT (sociologic analysis)

ABSTRACT

The life quality estimation of dental patients, especially with total adentia, before and after implant treatment is highly topical. A direct or immediate implant prosthodontics contributes to prompt restoration of impaired aesthetic and functional standards while urgently converting patients from a disability level to a high life quality category. However, mistakes and complications occurring in this treatment stage often result in patients' discomfort and worsen their physical and psycho-emotional state. All these are not conducive to securely provided favourable results of dental implant prosthetics, and thus require further improvement of the clinical and conceptual approaches aimed at further optimization of the above specialized medical care. The authors succeeded in improving efficacy of immediate implant prosthodontics with extended orthopaedic constructions by means of optimizing the diagnostic and therapeutic resources, as well as the hygiene protocol.

Key words: life quality, implant prosthodontics

Trezubov V. N., Volkovoy O. A., Bulycheva E. A., Konchakovskiy A. V., Alpatyeva Ju. V. Patients' life quality dynamics upon optimizing the implant prosthodontics and their attitude to the results of dental orthopaedic treatment (sociologic analysis). The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(3):56–64. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-56-64.

* **Corresponding author:** Juliya V. Alpatyeva, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: alpatyeva1981@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Дентальная имплантация, несомненно, повышает эффективность ортопедического стоматологического лечения и качество жизни больных с полным отсутствием зубов [1]. Весьма многочисленными и малоубедительными являются публикации по оценке качества имплантационного протезирования, влиянию на качество жизни немедленной нагрузки на имплантаты. За последние 40 лет опубликовано свыше 8000 статей об имплантации в полости рта, и только около 150 из них отражают мнение пациента о ее результатах [2].

В «Словаре американского наследия английского языка» «качество» определяется как «степень или уровень превосходства» в «Медицинском словаре» Steadman «качество жизни» определяется как «общее благополучие пациента, включающее умственное состояние, уровень стресса, половой функции и самооценку уровня здоровья». Качество жизни также может быть описано как «личностное ощущение благополучия, вытекающее из удовлетворения или неудовлетворенности в важных областях жизни» [3]. Для оценки качества зубного протезирования [3] использовали опросник тягости в ортопедической стоматологии (BiPD-Q). Оценка качества жизни, связанного с состоянием полости рта (OHRQoL), измерялась с помощью полной испанской версии Oral Health Impact Profile – 49 (OHIP-49) [4], состоящей из 49 вопросов, касающихся также частоты воздействия на изучаемую категорию.

Основными категориями, которые интересовали авторов, являлись качество жизни, общая удовлетворенность, принятие протезов, возможности, удобство и затруднения при пережевывании пищи, эстетика, психосоциальный аспект, отсутствие ограничений в еде, общение, сексуальная и социальная активность, легкость очищения протезов и полости рта, качество фонетики, мнение пациента о протезировании, функциональная оценка, восприятие неудобств при лечении, послеоперационные осложнения и пр. [5].

С помощью методики исследовался уровень качества жизни у пациентов с имплантатами при не-

медленной или обычной функциональной нагрузке [6]. Уровень был значительно выше на завершающем обследовании при немедленной, нежели отсроченной нагрузке, хотя значительное повышение уровня качества жизни отмечено в обеих группах.

Кроме того, изучение специальной литературы привело к следующим выводам. До настоящего времени не существует стандартов лечения периимплантитов. Нет четких протоколов лечения периимплантитов, включая механическое очищение, назначение антисептиков, местное или общее использование антибиотиков, хирургическое или консервативное вмешательство. Нет сведений о специфичности лечения периимплантитов. Мало информации о причинах неудач. Не много известно о результатах имплантационного протезирования при их немедленной нагрузке и большой протяженности замещающих конструкций [7].

В связи с изложенным выше, **целью** исследования явилось повышение эффективности немедленного имплантационного протезирования протяженными ортопедическими конструкциями путем оптимизации диагностического, терапевтического ресурсов и гигиенического протокола. Для достижения указанной цели перед нами были поставлены следующие задачи: провести клиническое и социологическое исследование пациентов, в частности, для определения их оценки

Таблица 1

Анкета-опросник (на основе шкалы Wolfarts e. a.)

Table 1

Questionnaire (based on the Wolfarts e. a. scale)

Но-мер	Вопрос	Оценка в баллах
1	Я не испытываю проблем при чистке зубов и зубных протезов	01234
2	Я удовлетворен своим внешним видом (с зубными протезами в полости рта)	01234
3	Я доволен пережевыванием пищи зубными протезами	01234
4	Я доволен удобством пользования зубными протезами	01234
5	Я не могу привыкнуть к своим зубным протезам, испытывая постоянный дискомфорт из-за них	43210
6	Я чувствую неприятные запах, ощущения, отечность, боль, кровоточивость в полости рта (ненужное зачеркнуть)	43210
7	Использование таблеток-индикаторов помогает поддерживать хорошую гигиену полости рта и протеза	43210
8	Наличие зубных протезов оказало положительное влияние на мою сферу общения (семейные и служебные отношения, личная жизнь и т. п.)	01234

немедленного имплантационного протезирования протяженными замещающими конструкциями и качества жизни респондентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Социологические методы исследования включали использование анкетирования с помощью опросника Wolfarts e.a. (2006) в авторской модификации, анкеты качества жизни (ОНIP-14); авторской анкеты качества жизни. Модифицированная нами анкета-опросник Wolfarts e.a. (2006), составленная на основе эстетических норм Magne – Belser, со шкалой ответов от 0 до 4 баллов (адаптированная шкала Likert), приведена в табл. 1.

Анкета-опросник, составленная нами на основе шкалы Wolfarts e.a., оценивающая результаты протезирования, давалась 78 пациентам, протезированным нами, и 47 пациентам, протезированным в иных стоматологических организациях и перешедших под наш патронаж.

Ответы пациентов оценивались следующим образом:

- 0 – нет, это не так – 4;
- 1 – слегка – 3;
- 2 – умеренно – 2;
- 3 – вполне, совсем – 1;
- 4 – очень – 0.

Баллы в правом столбике анкеты (табл. 1) имеют прямую или обратную последовательность, в зависимости от содержания каждого пункта опросника. В связи с этим в измерительной шкале анкеты имеется прямая (левый столбик) и обратная (правый столбик) балльная оценка ответов. Поэтому при ответах на 5–7-й вопросы с указанием «4» баллов ставится «0» баллов, «3» балла – ставится «1» балл, «1» балл – ставится «3» балла, «0» баллов – ставится «4» балла.

При оценке результатов уровень от 26 до 32 баллов считался высоким, от 19 до 25 баллов – хорошим, от 13 до 18 баллов – удовлетворительным, от 7 до 12 баллов – плохим и от 0 до 6 баллов – очень плохим.

Анкеты оценки качества жизни. Методика определения качества жизни у стоматологических больных (ОНIP-14) использовалась с целью контроля и определения степени валидности предложенной нами методики.

Опросник Oral Health Impact Profile («Профиль влияния стоматологического здоровья ОНIP-14») включает 14 вопросов и 7 основных шкал, дающих оценку качеству жизни: ограничение функции (ОФ), физический дискомфорт (ФД-Б), психологический дискомфорт (ПД), физические нарушения (ФН), психологические расстройства (ПР), социальные ограничения (СО), ущерб (У). В шкале «Ограничение функции» (Q1, Q2) пациент самостоятельно оценивает степень нарушения ряда функций организма, зависящих, в частности, от состояния здоровья полости рта: произношение

звуков, восприятие вкуса, способность пережевывать пищу. В последующих шкалах «Физический дискомфорт» (Q3, Q4) и «Психологический дискомфорт» (Q5, Q6) пациент оценивает ощущение боли и дискомфорта при наличии стоматологической патологии: наличие болевого симптома, отклонение в психоэмоциональной сфере и ограничение привычного рациона при наличии боли и дискомфорта. В шкалах «Физические ограничения» (Q7, Q8), «Психологические расстройства» (Q9, Q10), «Социальные ограничения» (Q11, Q12) отражаются наличие и степень следующих ограничений в повседневной жизни человека, возникающих при наличии стоматологических расстройств: прием пищи, общение, выполнение трудовой деятельности. Шкала «Ущерб» (Q13, Q14) позволяет говорить о различных формах ущерба, которые могут возникнуть в связи с проблемами в полости рта: физические (от частичной утраты трудоспособности до инвалидности), психологические, материальные и т. д.

Стандартные вопросы опросника качества жизни ОНIP-14:

- испытываете ли Вы затруднения при произношении слов из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?;
- испытываете ли Вы болевые ощущения в полости рта?;
- испытываете ли Вы неудобства из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?;
- мешают ли проблемы с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами Вам отдыхать/расслабляться?;
- становится ли Ваша жизнь менее интересной из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?;
- приходится ли Вам полностью «выпадать из жизни» из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?;
- вы потеряли вкус к пище из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?;
- вызывает ли у Вас затруднение прием пищи из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?;
- питаетесь ли Вы неудовлетворительно из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?;
- приходится ли Вам прерывать прием пищи из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?;
- чувствуете ли Вы себя стесненным в общении с людьми из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?;
- ставят ли проблемы с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами Вас в неловкое положение?;

— приводят ли проблемы с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами Вас к повышенной раздражительности при общении с людьми?;

— испытываете ли Вы затруднения в обычной работе из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?

Ответы на вопросы построены по типу Ликертовской шкалы, ранжированы по 5 баллов соответственно ответам: «никогда» — 0 баллов, «крайне редко» — 1 балл, «часто» — 2 балла, «очень часто» — 3 балла, «постоянно» — 4 балла. Процедура подсчета индекса предполагает суммирование отдельно по шкалам (пошкаловые показатели) и в целом по опроснику (интегральный показатель ОНП-14 RU) (от 0 до 56 баллов). Оценка качества жизни соответствовала следующему количеству баллов:

— 0–14 баллов — «хорошее» качество жизни;

— 15–28 баллов — «удовлетворительное» качество жизни;

— 29–42 баллов — «неудовлетворительное» качество жизни;

— 43–56 баллов — «плохое» качество жизни.

Наш вариант опросника оценки качества жизни был следующим.

**Авторская анкета оценки качества жизни
стоматологического пациента
(Г. С. Азарин, В. Н. Трезубов, Р. А. Розов)**

1. Общее физическое состояние	0	50	100
2. Общее морально-эмоциональное состояние	0	50	100
3. Состояние семейных отношений	0	50	100
4. Состояние служебных (учебных) отношений	0	50	100
5. Состояние сферы общения	0	50	100
6. Эстетическое состояние внешнего вида зубов и полости рта	0	50	100
7. Состояние функции жевания	0	50	100
8. Состояние функции речи	0	50	100
9. Гигиеническое состояние полости рта	0	50	100

При оценке результатов уровень от 76 до 100 баллов считался хорошим, от 50 до 75 — удовлетворительным и от 0 до 49 баллов — неудовлетворительным.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Опрос проводился многократно, в ближайшие и отдаленные сроки протезирования, в обеих группах. Для сравнения были использованы ответы пациентов 1-й группы на вопросы анкеты одного из исследований в сроки от 6 месяцев до 3 лет. Обследуемые 2-й группы тестировались дважды: в момент поступления в клинику и через 6 месяцев, во время одного из контрольных осмотров.

Средние результаты ответов пациентов на анкету приведены в табл. 2. При сравнении трех колонок цифр табл. 2 видно, что подавляющее большинство результатов не имели статистически достоверного различия. Однако явно прослеживается следующая тенденция. Как правило, абсолютные показатели баллов ответов имели наибольшую величину в 1-й группе обследованных. Исключение составляет ответ на второй вопрос об удовлетворенности внешним видом. Наиболее высокая цифра получена при втором ответе 2-й группы пациентов. Самые низкие цифры характеризуют первичное обследование у пациентов, пришедших из других лечебных учреждений. Промежуточное положение занимали вторые ответы пациентов 2-й группы. Об этом свидетельствуют и суммарные данные для всех трех тестирований. Так, в 1-й группе суммарный средний балл оказался равным $3,89 \pm 0,22$. Он был самым высоким из трех показателей и по своему значению приближался к самому высокому баллу — «4». Первый средний балл был меньшим из трех сравниваемых и равнялся $2,74 \pm 0,87$, располагаясь на удовлетворительном уровне. Однако достоверной разницы между указанными показателями установить не удалось ($t = 1,25$; $p > 0,05$).

Второй средний балл во 2-й группе равнялся $3,3 \pm 0,69$, занимая промежуточное положение между вышеприведенными аналогами. И только между двумя средними параметрами ответов обнаружено значительное статистическое различие. Это ответы на седьмой вопрос о контроле уровня гигиены полости рта с помощью окрашивающих таблеток-индикаторов ($t = 6,091$; $p < 0,001$). Дело в том, что только единицы из пациентов 2-й группы были информированы о таких таблетках. Поэтому средний балл ответа у них мы посчитали недостаточно корректным. Через 6 месяцев ответы были объективными, так как пациенты овладевали опытом использования таблеток ($t = 1,716$; $p > 0,05$). При этом он не имел достоверной разницы с аналогичными показаниями в 1-й группе.

Ответы на пятый вопрос в 1-й и 2-й группах также оказались достоверно различными ($t = 2,122$; $p < 0,05$). Вопрос касался невозможности привыкания к протезам вследствие ощущений дискомфорта. В 1-й группе балл оказался максимальным ($4,0 \pm 0,0$), а во 2-й едва вписывался в параметры удовлетворительного. Через 6 месяцев абсолютное значение ответа в баллах выросло, но достоверности увеличения статистически доказать не удалось ($t = 1,053$; $p > 0,05$).

В табл. 3 сведены высокие (4), хорошие (3), удовлетворительные (2), плохие (1) и очень плохие (0) оценки пациентов 1-й и двух тестирований 2-й группы, характеризующие отношение пользователей имплантационных протезов к результатам ортопедического стоматологического лечения.

Таблица 2

Средние показатели ответов на вопросы модифицированной нами анкеты Wolfarts e. a., баллы

Table 2

Average rates of answers to questions of the modified Wolfarts e. a. form, points

Номер вопроса	Группа			P
	1-я (n=78)	2-я (n=47)		
		исходно	спустя 6 мес.	
1	3,89±0,22	2,74±0,87	3,13±0,87	>0,05 [t ₁₋₂ =1,278]
2	3,63±0,34	3,3±0,69	3,66±0,57	>0,05
3	3,92±0,47	3,45±0,38	3,62±0,71	>0,05
4	3,96±0,39	3,02±0,48	3,23±0,54	>0,05 [t ₁₋₂ =1,521]
5	4,0±0,0	2,79±0,57	3,21±0,49	<0,05 [t ₁₋₂ =2,122]; >0,05 [t ₂₋₃ =1,053]
6	3,9±0,37	2,87±0,49	3,21±0,5	>0,05 [t ₁₋₂ =1,678]
7	3,987±0,43	0,723±0,32	2,894±0,47	<0,001 [t ₁₋₂ =6,091]; >0,05 [t ₂₋₃ =1,716]
8	3,949±0,57	3,085±0,61	3,47±0,59	>0,05 [t ₁₋₂ =1,016]

Из данных табл. 3 следует, что при тестировании пациентов 1-й группы преобладали высокие оценки (93,8 %). Их число при первом тестировании пациентов 2-й группы оказалось минимальным (27,85 %), увеличилось ко времени второго тестирования до 44,56 %. Нужно отметить полное отсутствие в анкетах пациентов 1-й группы плохих и очень плохих оценок, которые были при первом тестировании 2-й группы (13,79 %). При повторном тестировании во 2-й группе отсутствовали очень плохие оценки, но сохранилось 2,07 % плохих оценок. Общее число баллов тестирования 1-й группы превосходило результаты первого и второго тестирования пациентов 2-й группы соответственно в 4,02 и 2,04 раза. Все это еще раз подтвердило заметное преимущество успешности исходов протезирования в основной (1-й) группе по оценке самих пациентов.

Анкета ОНПР-14 также использовалась нами у 78 пациентов до и после протезирования (1-я группа) и у 47 пациентов, обратившихся после лечения у других врачей (2-я группа) и через 6 месяцев в условиях их патронажа нами, включающего коррекции, конструктивные изменения, насыщенный гигиенический протокол. Результаты анкетирования приведены в табл. 4. В ней приводятся средние баллы ответов на каждый вопрос анкеты. При этом показатели ответов на первые семь вопросов у протезированных нами пациентов, как правило, указывали на более высокое качество жизни. Из них высокая достоверная разница показателей ответов на 3–5-й вопросы, на наш взгляд, обусловлена назначением нашим пациентам функционального диетического питания и наличием у них полноценных протезов.

Эти показатели превышали их же аналогичные ответы до протезирования, а также ответы обратившихся к нам с определенными жалобами пациентов из 2-й группы, протезированных другими врачами. Их недовольство было связано с наличием мукозита, периимплантита, подвижности отдельных имплантатов, эстетическими или функциональными недостатками имплантационных протезов, низким уровнем гигиены, затрудненным пережевыванием пищи. При этом нами осуществлялись профессиональная гигиена, обучение индивидуальной гигиене, замена отдельных имплантатов, назначение функционального питания, оптимизация, реставрация или замена отдельных протезов.

Что касается последних семи вопросов (8–14), то здесь различие между группами заметно нивелировалось. При этом на последние 5 вопросов (10–14) все протезированные нами пациенты

Таблица 3

Распределение оценок результатов лечения больными 1-й и 2-й групп

Table 3

Assessments spread of treatment outcomes for I and II groups of patients

Группа	Количество оценок					Общее количество баллов
	высоких (4)	хороших (3)	удовл. (2)	плохих (1)	очень плохих (0)	
1-я	591	37	2	0	0	2590
2а	105	154	66	31	21	645
2б	172	164	42	8	0	1272

Примечание: а – первое тестирование; б – второе тестирование пациентов 2-й группы.

дали высшие баллы в своих ответах. Видимо, это обусловлено социальным или психосоциальным акцентом последней половины вопросов.

Пациенты группы 2б еще дважды (в вопросах 1 и 5) давали высшие баллы ответов.

Табл. 4 заканчивается средними баллами (нижняя строка), полученными из всех 14 ответов, а также средними суммарными баллами, целиком определяющими ответ на всю анкету. Эта цифра у 1-й группы до протезирования располагалась

в середине разряда удовлетворительной оценки (15 – 28 баллов) и равнялась 21,42 балла. После протезирования оценка достоверно ($p < 0,02$) повысилась до 1,37 балла, находясь у вершины хорошей оценки (0 – 14 баллов).

Пациенты, поступившие из других клиник (группа 2б), дали также хороший балл – 10,92, но он приближался к границе удовлетворительного уровня. Через 6 месяцев патронажа, консервативного, хирургического и ортопедического пособия

Таблица 4

Средние баллы ответов на вопросы анкеты-опросника ОНП-14, баллы

Table 4

Average score to questions of ОНП-14 form, points

Номер вопроса	1-я группа		$t_{аб}/p$	2-я группа		$t_{об}/p;$ $t_{ит}/p;$ $t_{от}/p$
	до протезир. (n = 78)	после протезир. (n = 78)		исходный уровень (n = 47)	спустя 6 мес. (n = 47)	
1	1,72±0,21	0,0±0,0	8,59/<0,001	1,02±0,13	0,26±0,11	7,85/<0,04; 4,50/>0,01; 2,32/<0,05
2	1,31±0,22	0,051±0,1	5,71/<0,02	0,62±0,12	0,32±0,14	3,77/<0,02; 1,62/<0,05; 1,46/>0,05
3	2,60±0,18	0,064±0,1	12,325/<0,0001	1,32±0,17	0,68±0,16	6,37/<0,001; 2,77/<0,05; 5,63/<0,01
4	2,51±0,21	0,013±0,08	10,73/<0,001	1,62±0,18	1,15±0,18	5,21/<0,01; 1,84/>0,05; 3,67/<0,02
5	2,05±0,24	0,0±0,0	8,55/<0,001	0,87±0,16	0,49±0,15	5,45/<0,01; 2,22/<0,05; 3,26/<0,02
6	2,6±0,19	0,077±0,09	13,16/<0,0001	1,23±0,2	0,72±0,2	5,26/<0,01; 1,83/>0,05; 2,95/<0,02
7	2,55±0,23	0,82±0,12	2,55/<0,05	1,02±0,23	0,94±0,21	0,77/>0,05; 0,27/>0,05; 0,44/>0,05
8	2,31±0,24	0,32±0,15	7,02/<0,001	0,94±0,24	0,60±0,16	2,17/<0,05; 1,17/>0,05; 1,25/>0,05
9	1,95±0,13	0,026±0,1	11,68/<0,0001	0,98±0,21	0,60±0,15	4,09/<0,02; 0,91/>0,05; 3,17/<0,05
10	0,46±0,19	0,0±0,0	2,43/<0,05	0,38±0,27	0,34±0,22	1,42/>0,05; 0,13/>0,05; 1,79/>0,05
11	0,32±0,18	0,0±0,0	1,78/>0,05	0,32±0,23	0,28±0,22	1,39/>0,05; 0,13/>0,05; 1,26/>0,05
12	0,36±0,21	0,0±0,0	1,71/>0,05	0,21±0,22	0,13±0,25	0,97/>0,05; 0,26/>0,05; 0,51/>0,05
13	0,51±0,21	0,0±0,0	2,44/<0,05	0,28±0,24	0,17±0,22	1,15/>0,05; 0,33/>0,05; 0,77/>0,05
14	0,19±0,18	0,0±0,0	1,07/>0,05	0,13±0,2	0,04±0,18	0,64/>0,05; 0,32/>0,05; 0,24/>0,05
M_{cp} $M_{cp} \cdot x_{14}$	1,53±0,29 21,42 удовл. (15 – 28)	0,098±0,16 1,37 хорош. (0 – 14)	4,34/<0,02	0,78±0,3 10,92 хорош. (0 – 14)	0,48±0,31 6,72 хорош. (0 – 14)	2,006/<0,05; 0,7/>0,05; 1,09/>0,05

Таблица 5
Распределение суммарных оценок качества жизни обследуемых

Table 5

Spread of the total life quality outcomes of surveyed

Оценка	1-я группа (n = 78)		2-я группа (n = 47)	
	до протезирования	после протезирования	исходный уровень	спустя 6 мес.
Хорошая	571	1071	529	574
Удовлетвор.	277	21	102	78
Неудовлетв.	175	—	25	3
Плохая	61	—	2	—

балл ответов достоверно улучшился ($p < 0,05$), достигнув величины 6,72 балла.

Дополнительную информацию при анализе анкет ОНПР-14 дает сравнительная характеристика суммарных показателей по числу ответов различного уровня качества (табл. 5). Имелось в виду, сколько раз обследуемые, отвечая на вопросы анкеты, давали хорошую, удовлетворительную, неудовлетворительную или плохую оценку качеству жизни. Как видно, самое большое число хороших оценок приходится на протезированных пациентов 1-й группы, которое почти вдвое превосходит их собственную оценку перед протезированием и показатели обследуемых 2-й группы, как при исходном обследовании, так и через 6 месяцев после него. Для наибольшей наглядности на рисунке графически, с помощью диаграмм, отмечены спектры распределения оценок разного уровня значимости.

В социологическом исследовании использовалась также модифицированная нами анкета качества жизни стоматологических пациентов, включающая в себя как аспекты стоматологического и общего здоровья, так и психосоциальные аспекты

(психическое состояние, сфера общения, семейные, трудовые или учебные отношения), состояние гигиены полости рта. Некоторые сложности составил вопрос о служебных (учебных) отношениях. В нем участвовали 49 человек из 78, так как, во-первых, никто из группы не занимался учебной деятельностью, а во-вторых, 29 человек к моменту обследования не работали. Ретроспективной оценки служебных отношений у них проводить не стали, а в статистических расчетах использовали показатели 49 человек, которые продолжали работать.

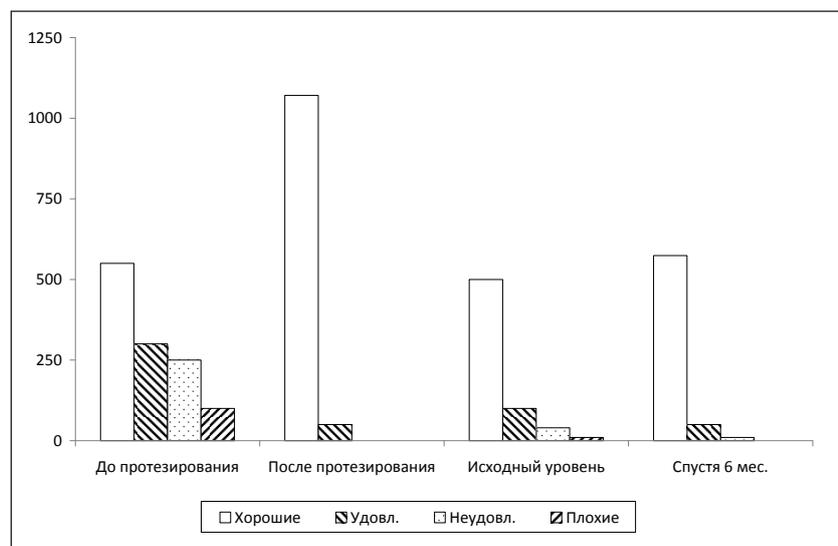
В индивидуальных анкетах суммарный показатель 29 человек по этому вопросу делили на частное от деления всех вопросов анкеты (9) на число ответов (8) и получали коэффициент поправки: $9/8 = 1,125$. На этот коэффициент умножался полученный суммарный балл и засчитывался после этих арифметических расчетов как показатель для каждого неработающего. Это, на наш взгляд, увеличивало чистоту эксперимента.

Средние результаты ответов на авторскую социологическую анкету качества жизни приведены в табл. 6. Из нее следует, что на изучаемые критерии давались количественно достоверно разные оценки в 6 из 9 пунктов ($p < 0,05 - 0,0001$). И лишь в трех из них значимого различия определить не удалось ($p > 0,05$). Это — «уровень общего морально-эмоционального состояния», «состояние семейных отношений», «состояние служебных отношений», т. е. психосоциальные аспекты. Ответы же, касающиеся физического общего и стоматологического здоровья, достоверно статистически отличались при сравнении их балльных величин.

Судя по суммарным средним показателям, балл, полученный до протезирования, — $58,68 \pm 1,61$, располагался по шкале оценок в удовлетворительном уровне, балл же, определенный после протезирования, по своей величине относился к хорошей оценке. Различие между ними было статистически значимым ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка воздействия оптимизирующих мер на исходы лечения определялась как клинически, так и подтверждалась с помощью социологического исследования пациентов. Проведенное в работе социологическое исследование оценки качества немедлен-



Диаграммы распределения суммарных оценок качества жизни обследуемых
Diagrams of the spread of total life quality outcomes of surveyed

Таблица 6

Динамика показателей качества жизни обследуемых, определяемая результатами авторских анкет

Table 6

Life quality dynamics based on the results of the author's questionnaire

Номер п/п	Критерий качества жизни	Перед протезированием (n = 78)	После протезирования (n = 78)	t/p
1	Общее физическое состояние	64,5±1,25	69,3±1,61	2,353/<0,05
2	Общее морально-эмоциональное состояние	68,4±1,21	71,4±1,38	1,64/>0,05
3	Состояние семейных отношений	76,4±1,80	75,2±1,64	0,49/>0,05
4	Состояние служебных отношений	81,1±1,31	78,2±1,43	1,49/>0,05
5	Состояние сферы общения	52,1±1,5	82,4±1,37	14,93/<0,0001
6	Эстетическое состояние внешнего вида зубов	46,7±1,47	88,8±1,37	20,95/<0,0001
7	Состояние функции жевания	37,4±1,51	90,2±1,41	25,51/<0,0001
8	Состояние функции речи	49,1±1,32	79,4±1,31	8,76/<0,001
9	Гигиеническое состояние полости рта	52,4±1,22	74,1±1,23	12,54/<0,0001
	Суммарный средний показатель	58,68±1,61	78,78±1,49	9,18/<0,001

ного имплантационного протезирования протяженными конструкциями и качества жизни его пользователей показало высокую эффективность осуществляемой нами оптимизации диагностики, профилактики и лечения, подтвердив высокие клинико-физиологические экспертные показатели и успешные исходы протезирования. Высокими показателями оценки качества проведенного протезирования и жизни пользователей протяженных непосредственных имплантационных протезов было дополнительно подтверждено влияние оптимизирующих мероприятий на успешность исходов проведенного в рамках данного исследования лечения. Удачно осуществленное протезирование оказывало стимулирующее влияние на все основные показатели качества жизни пользователей указанных конструкций протезов.

Среди основных практических рекомендаций при протезировании указанных категорий больных необходимо выделить, во-первых, поступательное и непрерывное профилактическое и терапевтическое воздействие на патогенную и условно патогенную флору, инфекцию и воспаление. При этом должны учитываться стадийность гигиенического протокола, его дифференциальная направленность и усиленная частота мероприятий. Последнее означает тщательный патронаж, т. е. отнесение группы пациентов с имплантационными протезами (особенно непосредственными и протяженными) к разряду декретированных диспансерных групп. Во-вторых, это применение мер уменьшения функциональной перегрузки периимплантатных тканей, прежде всего, обусловленное большой протяженностью имплантационного

непосредственного протеза. Доступные и эффективные меры дробления перегрузки, ее амортизации. При этом следует указать на метаморфозно быстрый скачок качества жизни пациентов. Дело в том, что между неудовлетворительным состоянием полости рта и обширной или полной потерей зубов, с одной стороны, и наложением полноценных протезов, с другой, проходило порой всего несколько часов. Надо добавить, что авторские анкеты, используемые для оценки качества протезирования и жизни, показали однонаправленную динамику и специфику результатов, как и известная анкета ОНП-14, используемая параллельно. Это свидетельствует о валидности предложенных и использованных нами анкет в данном пилотном исследовании. Для окончательного подтверждения и доказательства валидности предстоит проверить полученные нами обнадеживающие предварительные результаты на большом массиве респондентов. Но это уже будет проводиться вне рамок настоящего исследования.

В целом оценка, проведенная тремя методиками у двух групп пациентов, продемонстрировала удовлетворительное состояние всех составляющих качества жизни, переходящего после рационального использования непосредственных протяженных имплантационных протезов в хороший уровень качества жизни, в котором предполагается положительное влияние проведенных оптимизирующих мероприятий.

Таким образом, полученные результаты со всей очевидностью подтверждают не только возможность получения хороших результатов немедленного имплантационного протезирования протя-

женными ортопедическими конструкциями, но и являются поводом для широкого использования этого метода в силу его быстрой возможности нормализовать сниженные показатели качества жизни пациентов.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Measuring the effect of intra-oral implant rehabilitation on health-related quality of life in a randomized controlled clinical trial / M. Awad, D. Locker, N. Korner-Bitensky, J. Feine // *J. Dent. Res.* — 2000. — Vol. 79. — P. 1659–1663. doi: 10.1177/00220345000790090401.

2. Patient satisfaction and oral health-related quality of life outcomes of implant overdentures and fixed complete dentures / M. Brennan, F. Houston, M. O'Sullivan, B. O'Connell // *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* — 2010. — Vol. 25. — P. 791–800. doi: 10.4317/medoral.20706.

3. The Burdens in Prosthetic Dentistry Questionnaire (BiPD-Q): development and validation of a patient-based measure for process-related quality of care in prosthetic dentistry / D. Reissmann, T. Hacker, D. Farhan, G. Heydecke // *Int. J. Prosthodont.* — 2013. — Vol. 26. — № 3. — P. 250–225. doi: 10.11607/ijp.3266.

4. Lopez R., Baelum V. Spanish version of the Oral Health Impact Profile (OHIP-Sp) // *BMC Oral Health.* — 2006. — Vol. 6. — P. 11. doi: 10.1186/1472-6831-6-11.

5. Hamdan N., Gray-Donald K., Awad M. et al. Do implant overdentures improve dietary intake? A randomized clinical trial // *J. Dent. Res.* — 2013. — Vol. 92 (Suppl. 12). — P. 146–153. doi: 10.1177/0022034513504948.

6. Dolz J., Silvestre F., Montero J. Changes in general and oral health-related quality of life in immediate or conventionally loaded dental implants: a nonrandomized clinical trial // *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* — 2014. — Vol. 29. — № 2. — P. 391–401. doi: 10.11607/jomi.3479.

7. Consensus statements and clinical recommendations for prevention and management of biologic and technical implant complications / L. Heitz-Mayfield, I. Needleman, G. Salvi, B. Pjetursson // *Int. J. Oral Maxillofac. Impl.* — 2014. — Vol. 29 (suppl.). — P. 346–350. doi: 10.11607/jomi.2013.g5.

REFERENCES

1. Awad M., Measuring the effect of intra-oral implant rehabilitation on health-related quality of life in a randomized controlled clinical trial. / M. Awad, D. Locker, N. Korner-Bitensky, J. Feine // *J. Dent. Res.* -2000.-v.79.-p.1659-1663. doi: 10.1177/00220345000790090401.

2. Brennan M., Patient satisfaction and oral health-related quality of life outcomes of implant overdentures and fixed complete dentures / M. Brennan, F. Houston, M. O'Sullivan, B. O'Connell // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* -2010.-v.25.-p.791-800; Doi:10.4317/medoral.20706.

3. Reissmann D., The Burdens in Prosthetic Dentistry Questionnaire (BiPD-Q): development and validation of a patient-based measure for process-related quality of care in prosthetic dentistry / D. Reissmann, T. Hacker, D. Farhan, G. Heydecke // *Int. J. Prosthodont.* -2013.-v.26.-№3-p.250-25; doi: 10.11607/ijp.3266.

4. Lopez R., Spanish version of the Oral Health Impact Profile (OHIP-Sp) / R. Lopez, V. Baelum // *BMC Oral Health.* -2006.-v.6.-p.11. doi: 10.1186/1472-6831-6-11

5. Hamdan N., Do implant overdentures improve dietary intake? A randomized clinical trial. / N. Hamdan, K. Gray-Donald, M. Awad, L. Johnson-Down, e.a. // *J. Dent. Res.* -2013.-v.92 (12Suppl).-p.146-153. doi:10.1177/0022034513504948

6. Dolz J., Changes in general and oral health-related quality of life in immediate or conventionally loaded dental implants: a nonrandomized clinical trial. / J. Dolz, F. Silvestre, J. Montero // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* -2014.-v.29.-№2-p.391-401. doi: 10.11607/jomi.3479.

7. Heitz-Mayfield L., Consensus statements and clinical recommendations for prevention and management of biologic and technical implant complications. / L. Heitz-Mayfield, I. Needleman, G. Salvi, B. Pjetursson // *Int. J. Oral Maxillofac. Impl.* -2014.-v.29.(suppl.).-p.346-350. doi: 10.11607/jomi.2013.g5.

Дата поступления статьи 21.04.2017

Дата публикации статьи 23.10.2017

© Коллектив авторов, 2017 г.
УДК 616.24-036.12-08.355

Н. Д. Ёлшин*, А. Б. Чухловин, Н. А. Кузубова, И. А. Шаханова, О. Н. Титова

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

РОЛЬ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

РЕЗЮМЕ

Активация ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) наблюдается в легочной ткани, индуцированной мокроте (ИМ) и, в меньшей степени, в сыворотке крови. Сосудистая гипертензия отмечается у 40 % пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), поэтому многие пациенты с ХОБЛ получают терапию ингибиторами АПФ. Исследование продукции АПФ по уровням белка или экспрессии гена *ACE1* может представлять значительный клинический интерес при ХОБЛ и ее лечении с применением гипотензивных средств.

Цель работы состояла в исследовании нормальной экспрессии гена *ACE1* в контрольной группе и у больных ХОБЛ и в оценке взаимосвязей между генотипами *ACE1* и клиническими параметрами у пациентов с ХОБЛ.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 124 пациента с ХОБЛ II – III степени тяжести. Активность гена *ACE1* в лейкоцитах крови больных оценивали методом qPCR с флуоресцентными зондами. В качестве референс-гена для нормировки данных использовался ген GAPDH. Данные экспрессии генов оценивали по методу $\Delta\Delta Cq$. I/D-полиморфизм гена *ACE1* определяли стандартным ПЦР-методом по длине ампликонов после их детекции в агарозном геле.

Результаты исследования. Обнаружено достоверное увеличение экспрессии гена *ACE1* в группе пациентов с ХОБЛ в момент обострения и в группе после лечения по сравнению с контрольной группой. Частоты I/D-генотипов и аллелей гена *ACE1* не различались достоверно между общей группой пациентов и группами сравнения, что указывает на отсутствие заметной ассоциации этого полиморфизма с риском возникновения ХОБЛ. В общей выборке образцов (95 тестов) генотип D/D показал небольшую, но достоверную корреляцию с уровнем экспрессии мРНК *ACE1* в периферических лейкоцитах.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, экспрессия гена *ACE*, *ACE*-полиморфизм, корреляции

Ёлшин Н. Д., Чухловин А. Б., Кузубова Н. А., Шаханова И. А., Титова О. Н. Роль ангиотензин-превращающего фермента при ХОБЛ. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017; 24 (3): 65 – 70. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-65-70.

* Автор для связи: Никита Дмитриевич Ёлшин, ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, ул. Профессора Попова, д. 15/17, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: nikita.yolshin@gmail.com.

© Composite authors, 2017
UDC 616.24-036.12-08.355

N. D. Elshin*, A. B. Chukhlovin, N. A. Kuzubova, I. A. Shahanova, O. N. Titova

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

A ROLE OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

SUMMARY

Activation of angiotensin-converting enzyme (ACE) is observed in lung tissues, induced sputum (IS), and, to a lesser extent in blood serum. Vascular hypertension is noted in 40 % of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Therefore, many COPD patients receive ACE inhibitor therapy. Studies of ACE production by specific protein levels or *ACE1* gene expression may represent sufficient clinical interest in COPD and upon its treatment using hypotensive drugs.

The **objective** of the work was to study the normal *ACE1* expression in control persons and COPD patients, and to assess correlations between the *ACE1* genotypes and clinical parameters in patients with COPD.

Materials and methods. The study included 124 patients with grade II-III COPD. *ACE1* activity in blood leukocytes was determined by means of qPCR using fluorescent probes. As a reference gene for data normalization, the GAPDH gene was selected. The data on gene expression were evaluated according to the $\Delta\Delta Cq$ method. The insertion/deletion (I/D) polymorphism of the *ACE1* gene was determined with standard PCR technique according to the amplicon length after their detecting in agarose gel.

Results. We have found a significantly increased *ACE1* gene expression among patients with COPD upon exacerbation and after treatment, compared to control group. Frequencies of I/D genotypes and *ACE1* gene alleles did not differ significantly between total group of patients and comparison groups, thus showing no association between this polymorphism and COPD risk. In combined sample group (95 tests), the D/D genotype has shown a moderate, but significant correlation with *ACE1* mRNA expression in peripheral blood leukocytes.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, ACE gene expression, ACE gene polymorphism, correlation

Elshin N. D., Chukhlov A. B., Kuzubova N. A., Shahanova I. A., Titova O. N. A role of angiotensin-converting enzyme in chronic obstructive pulmonary disease. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(3):65–70. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-65-70.

* **Corresponding author:** Nikita D. Elshin, Research Institute of Influenza, Professora Popova street, 15/17, Saint-Petersburg, Russia. E-mail: nikita.yolshin@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Ангиотензин-превращающий (АПФ) фермент является протеазой широкого спектра специфичности. Его наиболее известным биосубстратом является ангиотензин, который под действием АПФ переходит в активную форму АТ II, что ведет к повышению сосудистого тонуса и гипертензии. Кроме того, АПФ способен расщеплять и инактивировать брадикинин — один из факторов острой воспалительной реакции. Тем самым ACE является также и противовоспалительным фактором [1].

Определение АПФ с синтетическими хромогенными субстратами при обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) показало увеличение активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в различных биоматериалах. Активация АПФ наблюдается, прежде всего, в легочной ткани, индуцированной мокроте (ИМ) и, в меньшей степени, в сыворотке крови [2]. Авторы показали прямую корреляцию между активностью АПФ и содержанием С-реактивного белка в мокроте пациентов с ХОБЛ. Как известно, АПФ активно вырабатывается клетками эндотелия, и его продукция определяется также генетическими факторами, в частности, широко известным интронным полиморфизмом ACE I/D. Поэтому вариабельность продукции ACE в групповых исследованиях требует анализа данных генных вариантов и анализа лабораторных маркеров локального воспалительного процесса.

Сосудистая гипертензия отмечается у 40 % пациентов с ХОБЛ [3]. Поэтому многие пациенты с ХОБЛ получают терапию ингибиторами АПФ. Часто встречается и сочетание коронарной болезни с ХОБЛ, как в силу возрастных особенностей, так и в результате системного воспаления, обусловленного легочной патологией. Клиническая значимость сосудистой патологии при ХОБЛ во многих случаях недостаточно учитывается [4]. АПФ-ингибиторы широко используются в стандартных схемах антигипертензивной терапии при ХОБЛ [5]. В ряде исследований рекомендуется применение ингибиторов АПФ с целью профилактики тяжелых форм сосудистой гипертензии [6].

Исследование продукции АПФ по уровням белка и экспрессии гена ACE могут представлять значительный клинический интерес при ХОБЛ и ее лечении с применением гипотензивных средств.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические исследования выполнялись в СПб ГБУЗ «Введенская больница» и Центре ХОБЛ.

В исследовании принимали участие 132 пациента с ХОБЛ различной степени тяжести. Медиана возраста для общей группы составила 65 лет (от 54 до 85 лет). На момент обследования у 40 % диагностирована II стадия заболевания, в 60 % установлена III стадия ХОБЛ. Стабильная артериальная гипертензия (> 149 мм рт. ст.) определялась в 74 % случаев.

Группу сравнения (21 человек) составили лица, соответствующие основной группе пациентов по возрасту и полу, с длительным стажем курения, но без выраженной клинической патологии легких и, соответственно, не получавшие патогенетической лекарственной терапии. Группа была набрана в центре ХОБЛ, возраст на период обследования — 42–60 лет. Контрольная группа была набрана в отделении переливания крови ПСПбГМУ и представлена практически здоровыми лицами в возрасте от 25 до 45 лет — 17 доноров крови. Все обследованные подписывали форму информированного согласия.

О пациентах собирались следующие данные: пол, возраст, стаж курения/наличие токсичных ингаляционных воздействий (количество пачко-лет/профессиональные вредности). Также регистрировали общие данные о заболевании: стадия ХОБЛ, частота обострений, наличие артериальной гипертензии, дыхательной недостаточности. Изучались лабораторные показатели клинического анализа крови: количество лейкоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, эритроцитов, СОЭ, С-реактивный белок, сывороточные иммуноглобулины, уровень эндотелина, определявшиеся стандартными методами. Обработывали также данные спирометрии — ЖЕЛ, ОФВ1.

В исследование включались больные с ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести (II и III стадии соответственно) с отсутствием клинически значимой сопутствующей патологии (сердечно-сосудистой системы, почек, эндокринной патологии, врожденные заболевания и пороки развития). Все больные — лица со стажем курения не менее 20 пачко-лет. В исследование не включались пациенты, имеющие сопутствующую патологию легких, требующие проведения длительной кислородотерапии. Если из крови выделялось малое количество РНК и, соответственно, наблюдался низкий уровень сигнала с референс-гена и отсутствовал сигнал с генов интереса, данные не включались в статистическую обработку.

Для определения уровня экспрессии гена ACE проводили выделение РНК, синтез cДНК с после-

дующим qPCR. Генотипирование *ACE* I/D осуществлялось при помощи аллель-специфичной ПЦР на матрице ДНК, выделенной из крови обследуемых.

Выделение РНК. Материалом для выделения РНК являлась периферическая кровь пациентов. Кровь собиралась в вакутейнеры с ЭДТА и хранилась при температуре + 4 °С до выделения. Выделение РНК производилось при помощи наборов GeneJet (*ThermoFisher*, Cat # K0731) по протоколу производителя. Для синтеза кДНК использовали набор RevertAid First Strand cDNA Synthesis (*ThermoScientific*, Cat # K1622), работали по протоколу производителя.

ПЦР. Для анализа экспрессии были подобраны (GenBank X16295.1) праймеры и флуоресцентный зонд, специфичный для гена *ACE*: смысловой: 5'-ggctcaatggctatgtagatg-3', антисмысловой: 5'-ctgcagctcctggaaga-3', taqman-зонд: FAM-tacgagacaccatcscctggagcaaga-BHQ1. ПЦР проводилась в стрипах по 8 пробирок с оптических крышками в амплификаторе Bio-Rad IQ5. Праймеры и зонд были синтезированы в компании «Бигль» (Санкт-Петербург). Для постановки ПЦР в реальном времени использовали 2-кратную, готовую к использованию смесь Maxima Probe qPCR Master Mix (*ThermoFisher*, Cat # K0261). Для оценки экспрессии использовали стандартный двухступенчатый цикл: денатурация при 95 °С в течение 3 мин, затем 40 повторений с чередованием денатурации при 95 °С в течение 10 с и минуты отжига праймеров и элонгации при 60 °С. Уровень экспрессии гена *ACE* нормировали относительно экспрессии гена «домашнего хозяйства» GAPDH. Амплификацию референс-гена GAPDH и исследуемых генов проводили в разных пробирках.

Для анализа полиморфизма I/D гена *ACE* геномную ДНК выделяли из лейкоцитов крови больных, лиц группы сравнения и контрольной группы с использованием коммерческого набора «Рибосорб» («Интерлабсервис»).

Инсерционно-делеционный генотип хорошо изученного гена ангиотензин-конвертирующего энзима (*ACE*-I/D) определяли с помощью аллель-специфической ПЦР. Для определения инсерционных и делеционных аллелей гена *ACE*-1 использовали ранее описанные пары праймеров: смысловой – 5' ctggagaccactccatcctttct 3' и антисмысловой – 5' gatgtggccatcacattcgtcagat 3' [7]. Олигонуклеотиды были синтезированы компанией «Бигль» (Санкт-Петербург). ПЦР проводилась в амплификаторе Bio-Rad IQ5. Реакционная смесь для ПЦР содержала следующие компоненты: 10x ПЦР-буфер («Евроген», Москва); смесь дезокси-нуклеотидов («Евроген», Москва), праймеры (от 0,5 мМ) производства «Бигль» (Санкт-Петербург), ДНК-Тaq-полимеразу («Евроген», Москва), 1,0 МЕ в пробе и геномную ДНК (1 мкл на реакцию), в об-

щем объеме 25 мкл. Полимеразная цепная реакция ДНК проводилась в амплификаторе Bio-Rad IQ5. Использовали следующую программу амплификации: денатурация при 95 °С в течение 5 мин, затем 35 повторов с чередованием денатурации при 95 °С в течение 30 с, отжига праймеров при 65 °С в течение 30 с и элонгации при 72 °С также в течение 30 с.

Наличие продуктов ПЦР выявляли при помощи электрофореза амплификатов в 1,5 %-м агарозе в буфере TBE, окрашивали бромистым этидием, визуализацию флуоресцентных полос на геле осуществляли с помощью УФ-иллюминатора (*Vilber Lourmat*, Франция). Длину продуктов амплификации определяли с помощью молекулярного маркера (100 – 1000 п.о., *Fermentas*, Литва). В случае гомозиготности по аллелю гена *ACE*-1 делеции (D/D) наблюдался продукт длиной 190 п.о., при наличии гомозиготного варианта инсерции (I/I) – продукт длиной 490 п.о., в случае гетерозиготного носительства гена – выявлялись обе полосы.

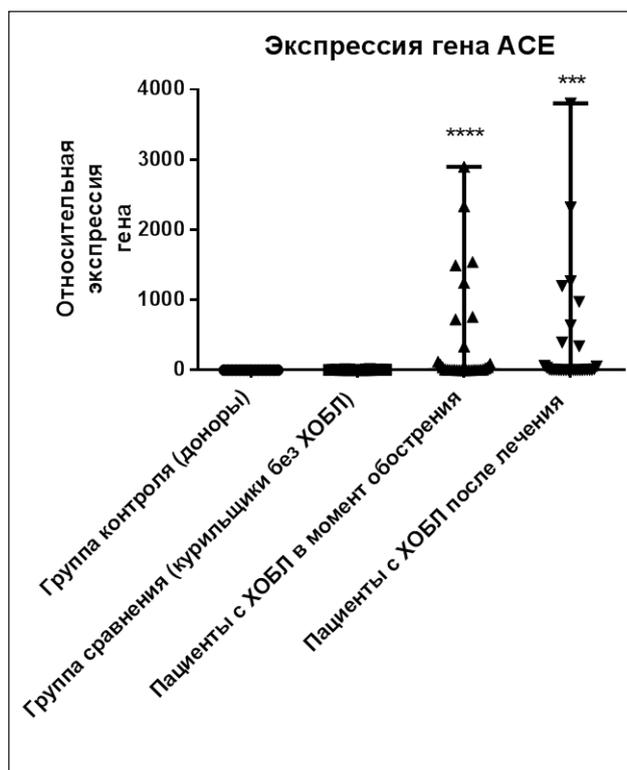


Рис. 1. Относительная экспрессия гена *ACE* (медиана и диапазон) в группах контроля, сравнения, группе пациентов с ХОБЛ в момент обострения и группе пациентов с ХОБЛ после лечения. Данные qPCR представлены в формате $\Delta\Delta Cq$, достоверно по критерию Краскала – Уоллиса, двустороннее значение p ; ***, **** – различия с контролем достоверны, $p < 0,001$ и $p < 0,0001$ соответственно

Fig. 1. Relative *ACE* gene expression (median and range) in following groups: the control group, the comparison group, the group of patients in exacerbation of COPD, the group of patients with COPD after treatment. $\Delta\Delta Cq$ qPCR data, Kruskal – Wallis test was used, two-sided p -value, ***, **** – significant difference between the group and the control group with $p < 0,001$ and $p < 0,0001$ respectively

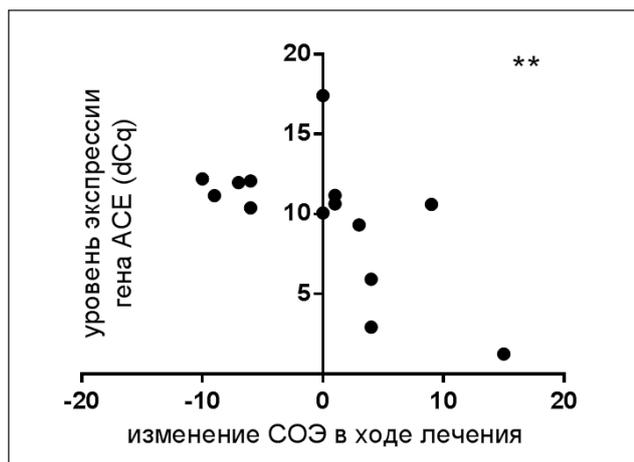


Рис. 2. Обратная корреляционная зависимость между относительным уровнем экспрессии гена ACE и изменениями СОЭ после курса комплексной бронхолитической и антибактериальной терапии. Данные qPCR представлены в формате ΔCq; ** – достоверно по критерию Спирмена при $p < 0,01$

Fig. 2. Correlation between relative ACE gene expression and ESR dynamics while broncholytic and antibacterial treatment. ΔCq qPCR data, Spearman test was used; ** – significant difference with $p < 0,01$

Статистическая обработка результатов. Данные qPCR по экспрессии генов в группах сравнивались по методу ΔΔCq. Для статистического анализа результатов, полученных в групповых выборках, использовалось программное обеспе-

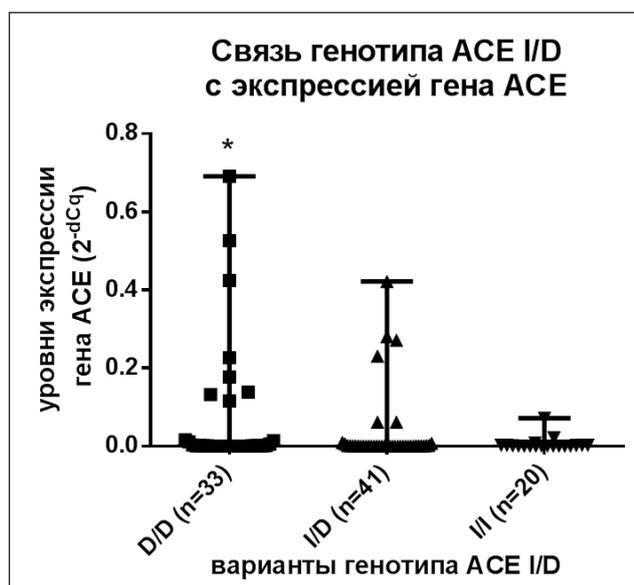


Рис. 3. Связь генетического профиля по гену ACE (I/D) с экспрессией этого гена. По оси ординат – показатели экспрессии ($2^{-\Delta Cq}$), нормализованные по референс-гену GAPDH. Указана достоверность различия между группами D/D и I/I по критерию Манна – Уитни ($p < 0,05$)

Fig. 3. Relation of ACE genetic profile with expression levels of this gene. Normalised expression data ($2^{-\Delta Cq}$) is on the y-axis. Mann – Whitney test was used for establish significant difference between groups D/D and I/I ($p < 0,05$)

чение «GraphPad Prizm 6.0» и методические рекомендации по статистической обработке данных [8]. Для обработки полученных данных использовался критерий Краскела – Уоллиса, предназначенный для проверки равенства медиан нескольких выборок. Данный критерий является многомерным обобщением критерия Уилкоксона – Манна – Уитни, который также использовался, но в случае сравнения двух выборок. График сравнения уровней экспрессии построен в виде скаттерограммы с обозначением медианы и диапазона (размаха) вариации.

Для оценки корреляций непараметрических данных в зависимых выборках (экспрессия разных генов у одного и того же пациента в один момент времени) и для оценки корреляций данных экспрессии с клиническими данными использовался критерий Спирмена. При тестировании статистических гипотез для оценки вероятности ошибки при отклонении нулевой гипотезы использовался двусторонний р-тест.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаружено достоверное увеличение экспрессии гена ACE в группе пациентов с ХОБЛ в момент обострения и в группе после лечения по сравнению с контрольной группой (рис. 1). При этом между этими двумя группами достоверных различий в экспрессии не наблюдалось. Таким образом, по нашим данным, пациенты с ХОБЛ проявляют повышенную активность гена ACE в лейкоцитах, что подтверждает концепцию системного воспаления при выраженной симптоматике ХОБЛ.

Анализ данных показал, что имеется четкая зависимость (рис. 2) между снижением СОЭ и пониженной экспрессией гена ACE ($r = -0,70$, $p = 0,004$, $n = 14$).

Показано, что генотип D/D ассоциирован с повышенной продукцией ангиотензин-конвертирующего фермента, что предрасполагает к повышенной артериальной тонуса (рис. 3). По результатам наших исследований (95 тестов), генотип D/D показал небольшую, но достоверную корреляцию с уровнем экспрессии гена ACE в периферических лейкоцитах ($p = 0,03$), тогда как более низкие уровни экспрессии гена ACE у пациентов с ХОБЛ были ассоциированы с носительством аллеля I.

Таблица 1

Частота генотипов ACE I/D среди пациентов с ХОБЛ и в группе сравнения, %

Table 1

ACE genotypes rate among patients with COPD and in comparison group, %

Группа обследованных лиц	Численность групп, n	II	ID	DD
Доноры (контроль)	16	24	52	24
Группа сравнения	21	28	38	33
Больные ХОБЛ	123	23	45	32

Несмотря на полное отсутствие различий в частоте вариантов гена *ACE* (табл. 1), у пациентов с ХОБЛ по сравнению с курильщиками и группой здоровых доноров показан ряд корреляций генотипа D/D с рядом клинических показателей. На рис. 4 показана связь между изменением уровня СОЭ до и после лечения и генотипом *ACE*. Это наблюдение согласуется со связью между снижением экспрессии *ACE* и замедлением СОЭ.

Результаты генотипирования также подтвердили связь между развитием отдельных симптомов ХОБЛ и I/D-полиморфизмом гена *ACE* у больных. Нами показана взаимосвязь между носительством аллеля D и признаками аллергического воспаления у пациентов с ХОБЛ. Мы выявили существенные взаимосвязи между генотипом *ACE* и рядом биомаркеров воспаления (табл. 2).

Ранее было показано, что основные воспалительные реакции, включая накопление нейтрофилов и эозинофилов в бронхах, усиливаются под действием ингибиторов *ACE* [9]. Провоспалительные эффекты снижения *ACE* могут быть связаны с его брадикининазной активностью [10]. Выраженная эозинофилия, повышенные IgE и эндотелин сыворотки согласуются с воспалительным компонентом, более характерным для низкопродуктивного генотипа I гена *ACE*.

В то же время предыдущее исследование нашей группы показало связь между присутствием аллеля D и дисфункцией эндотелия у пациентов с ХОБЛ [11]. Как известно, АПФ вырабатывается в основном в клетках эндотелия, и поэтому их патология может изменять локальную продукцию данного фактора и влиять на взаимодействие клеток сосудистой выстилки с эритроцитами, изменяя при этом, в частности, и показатели СОЭ. В работе M. Vog-Kucukatay et al. [12] показано, что способность эритроцитов к деформации была значительно повышенной у лиц с генотипом DD, по сравнению с II или ID. Повышение пластичности эритроцитов при генотипе DD может приводить к ускорению скорости их седиментации, что нам и удалось наблюдать при типировании I/D-полиморфизма гена *ACE*.

ВЫВОДЫ

Разработана система оценки экспрессии гена *ACE* методом qPCR. Обнаружена достоверно повышенная экспрессия гена *ACE* у

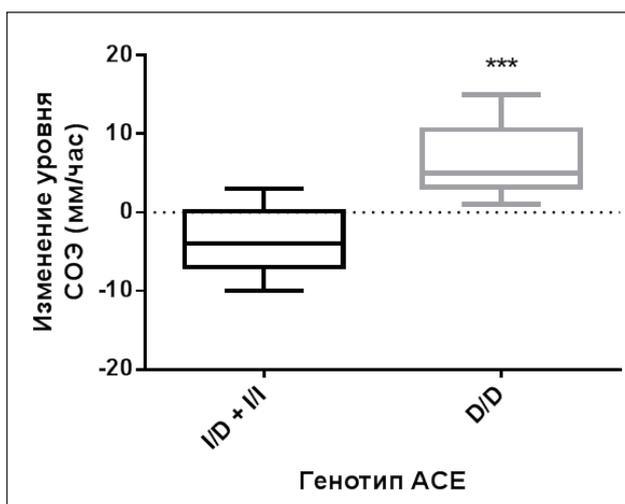


Рис. 4. Зависимость между изменением уровня СОЭ до и после лечения и генотипом *ACE*. Достоверность различия в группах оценивалась по критерию Манна – Уитни, двустороннее значение $p = 0,0005$, $n = 17$

Fig. 4. Relation between *ACE* genotype and ESR dynamics while treatment. Mann – Whitney test was used, two-sided $p = 0,0005$, $n = 17$

Таблица 2

Исследование связи генотипа *ACE* с клинико-лабораторными показателями больных ХОБЛ

Table 2

Relation between *ACE* genotype with clinical and laboratory parameters of patients with COPD. Mean \pm 95 % CI, number of examined persons is in the brackets

Показатель	Генотипы <i>ACE</i>		Уровень достоверности P
	ID + II	DD	
Содержание эритроцитов, $10^{12}/\text{л}$	5 (35)	5 (26)	0,51
	4,8 – 5,1	4,8 – 5,2	
Изменения числа лимфоцитов, $10^6/\text{мл}$	0,3 (15)	–0,35 (8)	0,43
	–0,3 – 0,9	–1,2 – 3,5	
Эозинофилы, %	3 (40)	1 (18)	0,02
	2 – 3	1 – 2	
Изменения СОЭ при лечении, мм/ч	–4 (11)	5 (6)	0,0005
	–9 – 1	1 – 15	
СРБ, мг/мл	2,36 (33)	7,75 (22)	0,01
	1,1 – 6,6	2,9 – 26	
IgE, МЕ/л	134 (13)	63 (6)	0,04
	59 – 273	30 – 100	
Эндотелин, пмоль/л	2,4 (19)	1,86 (10)	0,03
	1,6 – 4,6	0,7 – 2,7	
Изменения ОФВ	1,16 (11)	1,19 (8)	0,52
	0,99 – 1,27	1,07 – 1,52	
Изменения ЖЕЛ (л)	1,04 (11)	1,055 (8)	0,67
	0,94 – 1,19	0,88 – 1,42	

Примечание: приведены медианные значения с границами 95 %-го доверительного интервала. В скобках указано количество обследованных.

группы пациентов с ХОБЛ по сравнению с группами сравнения (курильщики без ХОБЛ) и контроля (здоровые доноры крови), что согласуется с развитием закономерной системной реакции на базе локального воспаления легочной ткани.

Подтверждена взаимосвязь генотипа DD с повышенным уровнем экспрессии гена ACE. Выявлена связь генотипа D/D ACE у больных ХОБЛ с рядом лабораторных показателей: уровнями СОЭ, сывороточного IgE и эндотелина, содержанием эозинофилов в крови.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kuoppala A., Lindstedt K. A., Saarinen J. et al. Inactivation of bradykinin by angiotensin-converting enzyme and by carboxypeptidase N in human plasma // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2000. — № 278 (4). — P. H1069–1074.
2. Федорова Т. А., Рыбакова М. К., Ройтман А. П. и др. Активность ангиотензинпревращающего фермента в клиническом течении и формировании легочного сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких // *Клин. мед.* — 2006. — № 4. — С. 31–34.
3. Smith M. C., Wrobel J. P. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD // *Intern. Journ. of COPD.* — 2014. — № 9. — P. 871–888.
4. Reed R. M1., Eberlein M., Girgis R. E. et al. Coronary artery disease is under-diagnosed and under-treated in advanced lung disease // *Am. J. Med.* — 2012. — № 125 (12). — P. 1228.e13–1228.e22.
5. Chandy D., Aronow W. S., Banach M. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Integr. Blood Press. Control.* — 2013. — № 6. — P. 101–109.
6. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease / D. Shrikrishna, R. Astin, P. R. Kemp. N. S. Hopkinson // *Clin. Sci (Lond).* — 2012. — № 123 (8). — P. 487–498.
7. Mayer N. J., Forsyth A., Kantachuvesiri S. et al. Association of the D allele of the angiotensin I converting enzyme polymorphism with malignant vascular injury // *J. Clin. Pathol.* — 2002. — № 55. — P. 29–33.
8. Кочетов А. Г., Лянг О. В., Масенко В. П. и др. Методы статистической обработки медицинских данных: метод. реком. для ординаторов и аспирантов мед. учеб. завед., науч. работников. — М.: РКНПК, 2012. — 42 с.
9. Andersson R. G., Persson K. ACE inhibitors and their influence on inflammation, bronchial reactivity and cough // *Eur. Heart J.* — 1994. — № 15. — Suppl. — P. 52–56.
10. Aliberti J., Viola J. P., Vieira-de-Abreu A. et al. Cutting edge: bradykinin induces IL-12 production by dendritic cells: a danger signal that drives Th1 polarization // *J. Immunol.* — 2003. — № 170 (11). — P. 5349–5353.

11. Kuzubova N. A., Chukhlovin A. B., Morozova E. B. et al. Common introninc variant of ACE gene is associated with endothelial dysfunction in COPD // *Respiratory Medicine.* — 2013. — Vol. 107. — P. 1217–1221.

12. Bor-Kucukatay M., Turgut S., Emmungil G. et al. Increased deformability of redblood cells is associated with a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene // *Tohoku J. Exp. Med.* — 2006. — № 208 (2). — P. 147–155.

REFERENCES

1. Kuoppala A., Lindstedt K. A., Saarinen J. et al. Inactivation of bradykinin by angiotensin-converting enzyme and by carboxypeptidase N in human plasma // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2000. — № 278 (4). — P. H1069–1074.
2. Федорова Т. А., Рыбакова М. К., Ройтман А. П. и др. Активность ангиотензинпревращающего фермента в клиническом течении и формировании легочного сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких // *Клин. мед.* — 2006. — № 4. — С. 31–34.
3. Smith M. C., Wrobel J. P. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD // *Intern. Journ. of COPD.* — 2014. — № 9. — P. 871–888.
4. Reed R. M1., Eberlein M., Girgis R. E. et al. Coronary artery disease is under-diagnosed and under-treated in advanced lung disease // *Am. J. Med.* — 2012. — № 125 (12). — P. 1228.e13–1228.e22.
5. Chandy D., Aronow W. S., Banach M. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Integr. Blood Press. Control.* — 2013. — № 6. — P. 101–109.
6. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease / D. Shrikrishna, R. Astin, P. R. Kemp. N. S. Hopkinson // *Clin. Sci (Lond).* — 2012. — № 123 (8). — P. 487–498.
7. Mayer N. J., Forsyth A., Kantachuvesiri S. et al. Association of the D allele of the angiotensin I converting enzyme polymorphism with malignant vascular injury // *J. Clin. Pathol.* — 2002. — № 55. — P. 29–33.
8. Кочетов А. Г., Лянг О. В., Масенко В. П. и др. Методы статистической обработки медицинских данных: метод. реком. для ординаторов и аспирантов мед. учеб. завед., науч. работников. — М.: РКНПК, 2012. — 42 с.
9. Andersson R. G., Persson K. ACE inhibitors and their influence on inflammation, bronchial reactivity and cough // *Eur. Heart J.* — 1994. — № 15. — Suppl. — P. 52–56.
10. Aliberti J., Viola J. P., Vieira-de-Abreu A. et al. Cutting edge: bradykinin induces IL-12 production by dendritic cells: a danger signal that drives Th1 polarization // *J. Immunol.* — 2003. — № 170 (11). — P. 5349–5353.
11. Kuzubova N. A., Chukhlovin A. B., Morozova E. B. et al. Common introninc variant of ACE gene is associated with endothelial dysfunction in COPD // *Respiratory Medicine.* — 2013. — Vol. 107. — P. 1217–1221.
12. Bor-Kucukatay M., Turgut S., Emmungil G. et al. Increased deformability of redblood cells is associated with a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene // *Tohoku J. Exp. Med.* — 2006. — № 208 (2). — P. 147–155.

Дата поступления статьи 03.05.2017

Дата публикации статьи 23.10.2017



© Коллектив авторов, 2017 г.
УДК 616.153.96-02 : 616.155.37

А. А. Яковлев^{1,2}, Е. С. Тарабанова¹, А. Г. Смочилин^{1,3}, Р. А. Гапешин^{3*}, М. В. Яковлева¹

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 образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАММАПАТИЕЙ НЕУСТАНОВЛЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ: описание клинического случая и обзор литературы

РЕЗЮМЕ

Моноклональная гаммапатия неустановленной этиологии представляет собой ряд состояний, в основе развития которых лежит нарушение функционирования В-лимфоцитов, приводящее к стойкой патологической секреции одного клона иммуноглобулинов или составляющих их цепей. Одним из ведущих и зачастую единственным клиническим проявлением моноклональной гаммапатии является периферическая нейропатия, ассоциированная с парапротеинемией. В статье представлено описание клинического случая выраженной периферической нейропатии, ассоциированной с моноклональной гаммапатией неустановленной этиологии. Диагноз был подтвержден на основании комплексной диагностики, в том числе скрининга парапротеиновых белков в сыворотке и разовой пробе мочи методом иммунофиксации. Лечение полинейропатии проводилось с использованием внутривенного введения человеческого иммуноглобулина, а также немедикаментозных методов реабилитации (локальной криотерапии, лечебной физкультуры и стабилотриции). На фоне терапии достигнут положительный эффект в виде уменьшения явлений, прежде всего, сенсорного и нейропатического компонентов, полинейропатии.

Ключевые слова: парапротеинемическая полинейропатия, моноклональная гаммапатия неустановленной этиологии, парапротеин, электронейромиография

Яковлев А. А., Тарабанова Е. С., Смочилин А. Г., Гапешин Р. А., Яковлева М. В. Парапротеинемическая полинейропатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией неустановленной этиологии: описание клинического случая и обзор литературы. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017; 24 (3): 71–81. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-71-81.

* Автор для связи: Роман Андреевич Гапешин, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: gapeshin.ra@gmail.com.

© Composite authors, 2017
UDC 616.153.96-02 : 616.155.37

A. A. Yakovlev^{1,2}, E. S. Tarabanova¹, A. G. Smochilin^{1,3}, R. A. Gapeshin^{3*}, M. V. Yakovleva¹

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

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov», St. Petersburg, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University», St. Petersburg, Russia

PARAPROTEINEMIC POLYNEUROPATHY ASSOCIATED WITH MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE: clinical case description and literature review

ABSTRACT

Monoclonal gammopathy of undetermined significance represents a number of conditions, the development of which is based on functional impairment of B-lymphocytes, which results in permanent pathological secretion of a single clone of immunoglobulins or their constituent chains. One of the leading and often the only clinical manifestation of monoclonal gammopathy is peripheral neuropathy associated with paraproteinemia. The article presents a clinical case of severe peripheral neuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. The diagnosis was confirmed on the basis of a comprehensive diagnosis, including screening paraproteinemic proteins in serum and a single urine sample is a method of immunofixation. Polyneuropathy was treated by using intra-

venous human immunoglobulin, as well as non-drug methods of rehabilitation (local cryotherapy, physical therapy and stabilometry). The therapy made a positive effect in reducing the symptoms, primarily the sensory and neuropathic components and polyneuropathy.

Key words: paraproteinemic polyneuropathy, monoclonal gammopathy of undetermined significance, paraprotein, electroneuro-myography

Yakovlev A. A., Tarabanova E. S., Smochilin A. G., Gapeshin R. A., Yakovleva M. V. Paraproteinemic polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance: case description and literature review. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(3):71–81. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-71-81.

* **Corresponding author:** Roman A. Gapeshin, FSBEI HE «I. P. Pavlov SPbSMU» MOH Russia, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: gapeshin.ra@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Среди различных вариантов хронических воспалительных демиелинизирующих полинейропатий парапротеинемические полинейропатии (ПП) встречаются в 30 % случаев, а также составляют около 5 % всех известных видов полинейропатий [1, 2]. Как правило, периферические нейропатии, обусловленные парапротеинемией, развиваются на фоне парапротеинемических гемобластозов (ПГ), к которым относятся такие заболевания, как множественная миелома (ММ), солитарная плазмодитоза (СП), макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) и др. В основе патогенеза парапротеинемических гемобластозов лежит секреция моноклональных иммуноглобулинов (парапротеинов). Источником опухолевого роста при ПГ являются В-лимфоциты. Доказано, что опухолевая трансформация происходит на уровне предшественников В-клеток, которые сохраняют способность к дифференцировке в иммуноглобулин-продуцирующие клетки (лимфоциты или плазматические клетки). Клон опухолевых В-лимфоцитов продуцирует однородные по иммунохимическим признакам иммуноглобулины (парапротеины). Поражение периферических нервов, проявляющееся сенсорными, сенсомоторными, моторными явлениями полинейропатии, при парапротеинемиях по частоте превосходит все другие паранеопластические поражения нервной системы. Парапротеин — моноклональный сывороточный белок (М-протеин), который продуцируется пролиферирующим клоном плазматических клеток. Пролиферация клона может иметь опухолевый или неопухолевый характер. М-протеин, как правило, представляет собой иммуноглобулин (IgM, IgG, IgA или IgD) [2]. Моноклональный Ig может обладать свойством антитела, направленного к компонентам миелина или аксолема. Ряд ПП непосредственно связан с моноклональной гаммапатией неустановленной этиологии (MGUS — monoclonal gammopathy of undetermined significance), которая зачастую предшествует развитию злокачественных заболеваний. В наблюдении O. Landgren, R. A. Kyle et al. ретроспективно проанализированы 213 пациентов с IgM-MGUS, по результатам исследования был отмечен высокий риск прогрессирования MGUS в ММ (68 %), МВ (11 %) и лимфому (8 %) [3]. Одним из первых про-

явлений MGUS, помимо секреции моноклонального иммуноглобулина и задолго до проявлений злокачественности, является ПП, клинические признаки которой нередко опережают проявления основного онкологического заболевания на 3–5 лет [4, 5]. Механизм, приводящий к повреждению нервной ткани, при MGUS реализуется через образование миелинассоциированного гликопротеина (МАГ, myelin-associated glycoprotein, MAG). Вставка антиМАГ-антител приводит к повреждению нерва и развитию преимущественно демиелинизирующей нейропатии [6]. Основа патогенеза поражения периферических нервов при ПП — токсическое воздействие моноклонального парапротеина. Полинейропатии, развивающиеся при MGUS, в ряде случаев могут значительно ухудшать клиническое течение и прогноз основного заболевания. В настоящее время в лечении ПП, особенно при MGUS, используется принцип симптоматической терапии. На развернутых стадиях злокачественных процессов, протекающих с парапротеинемией, обычно используются химиотерапевтические препараты, применение которых в силу нейротоксичности зачастую ограничено. Есть данные об эффективности использования при ПП, ассоциированной с MGUS, человеческого иммуноглобулина и ритуксимаба [7, 8]. Сложность диагностики ПП состоит в отсутствии каких-либо других клинических проявлений MGUS и широком спектре вариантов дифференциальной диагностики, в первую очередь, с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией (ХВДП). В связи с этим пациенты с ПП, ассоциированной с MGUS, многие годы могут проходить обследование и лечение с диагнозом периферической нейропатии неясного генеза, либо ХВДП. В частности, среди пациентов с хронической периферической нейропатией неясного генеза моноклональная гаммапатия выявляется в 10–30 % случаев (в зависимости от критериев включения больных в исследование) [9, 10]. Отсутствие четких критериев постановки диагноза ПП, ассоциированной с MGUS, отсутствие каких-либо рутинно используемых в практической медицине, а также стандартизированных подходов к диагностике и лечению данного варианта полинейропатии создает на практике значительные сложности.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент Ф., 1957 г. р. Из анамнеза заболевания известно, что с 2012 г. впервые отметил постепенно нарастающее онемение пальцев левой стопы. В 2013 г. проходил обследование у флеболога. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) вен нижних конечностей, патологии выявлено не было. Позднее появились постоянная болезненность, парестезии и дизестезии в обеих стопах, сохранялось онемение в стопах и голенях, отмечал похудение голеней. В феврале 2014 г. впервые с данными жалобами обратился к неврологу. В неврологическом статусе при осмотре: когнитивных нарушений нет, глазодвигательных нарушений нет, мимическая и жевательная мускулатура интактны, язык по средней линии, без атрофий и фасцикуляций, дизартрии нет. Периферический тетрапарез с дистальным распределением до 4 баллов в кистях, до 3 баллов в нижних конечностях, с арефлексией глубоких рефлексов. Дистальная гиперестезия с нижней трети голени и по подошвенной поверхности стоп. Болезненности при пальпации нервных стволов верхних и нижних конечностей нет. Координаторные пробы выполняет с интенционным тремором с двух сторон, в позе Ромберга неустойчив. Функции тазовых органов не нарушены. Лабораторные методы диагностики: клинический анализ крови (28.01.2014 г.): эритроциты — $5,16 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 139 г/л, лейкоциты — $7,7 \times 10^9/л$, гематокрит — 43,6%, тромбоциты — $255 \times 10^9/л$, базофилы — 0,8, лимфоциты — 23,3, моноциты — 14,8, эозинофилы — 2,3, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 24 мм/ч; биохимический анализ крови (28.01.2014 г.) — глюкоза — 5,62 ммоль/л, общий белок — 73,72 г/л, билирубин общий — 9,02 мкмоль/л, билирубин прямой — 2,90 мкмоль/л, мочевины — 4,18 мкмоль/л, креатинин — 85,07 мкмоль/л, АЛТ — 18,24, АСТ — 19,76; общий анализ мочи (28.01.2014 г.) — цвет соломенно-желтый, мутная, реакция кислая, плоский эпителий — 2, лейкоциты — 1-1-2, эритроциты — 0-1-1, слизь +, белок — 0,15 г/л; исследование спинно-мозговой жидкости (СМЖ) (28.01.2014 г.) — ликвор бесцветный, прозрачный, белок — 1,08 г/л, цитоз — 2/3. По данным электронейромиографии (ЭНМГ) от 28.01.2014 г., М-ответов с нижних конечностей не получено, с верхних конечностей амплитуды в норме. Скорость проведения импульса (СПИ) моторная, умеренно снижена при стимуляции срединного и локтевого нервов с двух сторон 36–44 м/с, резидуальная латентность резко повышена при стимуляции нервов верхних конечностей 10–13 мс, блоков проведения нет, длительность ответов повышена, возбудимость нервов снижена. Блоки F-волн до 100 % при стимуляции всех исследованных нервов. Сенсорные ответы не получены при стимуляции верхних и нижних конечностей. Таким образом, выявлены ЭНМГ-

признаки выраженного первично-демиелинизирующего поражения сенсорных волокон периферических нервов верхних и нижних конечностей с двух сторон, признаки первично-демиелинизирующего моторных волокон верхних конечностей и выраженного поражения нервов нижних конечностей с двух сторон. Данные ЭНМГ-изменения с учетом длительности заболевания были расценены как обусловленные воспалительной демиелинизирующей сенсомоторной полинейропатией верхних и нижних конечностей — клинический вариант ХВДП. По результатам обследования пациенту был выставлен диагноз ХВДП и назначен курс гормональной терапии преднизолоном 85 мг/сут. с постепенным снижением дозы по схеме до поддерживающей дозы в 10 мг/сут. На фоне гормонального лечения пациент отмечал временное улучшение самочувствия в виде уменьшения ощущения онемения в стопах, уменьшения шаткости при ходьбе. Однако в дальнейшем, несмотря на проводимую гормональную и метаболическую терапию, отмечал постепенное медленное прогрессирование симптомов периферической нейропатии.

В дальнейшем пациент наблюдался под контролем невролога по месту жительства, периодически проходил курсы стационарного лечения и динамического обследования. В том числе 15.06.2014 г. выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) шейного, грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника — выявлены дорзальные протрузии межпозвонковых дисков на уровне C_3-C_7 , Th_8-Th_9 , L_3-L_5 , дорзальная диффузная грыжа межпозвонкового диска L_5-S_1 размером 0,5 см, каких-либо изменений сигнала от структуры спинного мозга и тел позвонков не выявлено. 27.08.2015 г. выполнено МРТ головного мозга, по данным которого в белом веществе лобных и теменных долей определяются единичные мелкие очаги с изменением интенсивности сигнала дисциркуляторной природы, минимально расширены периваскулярные пространства Вирхова–Робина, субарахноидальное ликворное пространство умеренно неравномерно расширено по конвексимальной поверхности головного мозга и в области боковых щелей.

В ноябре 2015 г. пациент проходил очередной курс стационарного лечения и обследования, в течение которого было повторно проведено исследование СМЖ. По результатам анализа от 01.11.2015 г. ликвор бесцветный, прозрачный, белок — 1190 мг/л, цитоз — 25/3 (лимфоциты — 21, нейтрофилы — 4). По результатам вирусологического исследования СМЖ и сыворотки крови (от 01.11.2015 г.) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) к нейротропным вирусам (герпес 1, 2, 6 типов, Варицелла — Зостер, цитомегаловирус, вирус Эпштейн — Барра, гепатит С (HCV)) получены отрицательные результаты. Также была проведена

диагностика гранулематозных васкулитов путем выполнения анализа сыворотки крови на антиглюклярный фактор (АНФ) и определения антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) класса IgG, которые также не выявили патологии.

В связи с сохраняющимися жалобами на постоянное ощущение онемения, жжения и холода в области стоп, ноющую боль в области свода стопы, голеностопного сустава и передней поверхности голени с двух сторон, усиливающиеся к вечеру и после ходьбы, размашистый тремор в кистях при напряжении мышц верхних конечностей (при движениях руками, письме, удержании предметов), а также неустойчивость при ходьбе пациент поступил в марте 2017 г. в неврологическое отделение № 2 клиники НИИ неврологии СПбГМУ им. И. П. Павлова для проведения дообследования и курса лечения. Объективный статус при поступлении: общее состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеничное, масса тела — 71 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 20,1. Дизрафических черт нет. Кожные покровы обычной окраски. Видимые слизистые влажные, чистые. Лимфатические узлы не пальпируются. Периферические отеки нижних конечностей не определяются. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 74 уд./мин. Артериальное давление (АД) — 120/85 мм рт. ст. Пульс симметричный, ритмичный, не напряжен. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумы не выслушиваются. Дыхание жесткое, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Функции тазовых органов не нарушены, стул регулярный. Неврологический статус при поступлении: сознание ясное. Ориентирован в месте, времени, собственной личности. Психотические нарушения не выявлены. Эмоциональные и интеллектуально-мнестические нарушения: эмоциональный фон — отмечается тревожность, когнитивного снижения не выявлено. Черепные нервы: гемианопсии не выявлено. Зрачки правильной формы, среднего диаметра, D=S. Реакции зрачков на свет (прямая и содружественная) живые, симметричные. Движения глазных яблок в полном объеме. Конвергенция несколько ослаблена. Нистагм не выявляется. Диплопию отрицает. Пальпация точек выхода тройничного нерва безболезненна. Убедительных данных за нарушение болевой чувствительности на лице не получено. Лицо симметричное. Дисфония, дизартрия, дисфагия не определяются. Язык по средней линии, движения в полном объеме. Uvula по средней линии. Мягкое небо подвижно, глоточные рефлексы сохранены. Знаки орального автоматизма отсутствуют. Двигательная система: сила мышц в верхних и нижних конечностях — 5 баллов. Сухожильные рефлексы: с верхних конечностей — карпорадиальные, бицепс- и трицепс-рефлексы D=S, средней живости; с нижних конечностей — коленные снижены D<S, ахилловы, подошвенные

D=S, средней живости. Патологических стопных и кистевых знаков не выявлено. Тонус мышц конечностей в руках снижен симметрично, в ногах D>S. Симптомы натяжения отрицательные, движения в верхних и нижних конечностях в полном объеме. Гипотрофия нижних конечностей, более выражена в дистальных отделах. Дермографизм белый, стойкий. Температура дистальных отделов конечностей несколько повышена в руках, снижена в ногах. Экстрапирамидная система: тремор постуральный. Чувствительность: выраженное повышение болевой чувствительности, дизестезия в области обеих стоп, гипестезия в области передних поверхностей голени; дискриминационная, глубокая, температурная чувствительность сохранены. Координация: тремор постуральный и кинетический, в покое не наблюдается; пробы на координацию без мимопадания, с интенционным дрожанием; в позе Ромберга с открытыми глазами устойчив, с закрытыми — выраженное пошатывание без четкой латерализации; адиадохокинез. Менингеальные симптомы не выявлены. Нарушение статики и динамики позвоночника в шейном отделе. Локальные мышечно-тонические нарушения в шейном отделе позвоночника на уровне C₇-C₈ при пальпации и перкуссии.

Клинический и биохимический (АЛТ, АСТ, глюкоза, креатинин, мочевины, билирубин, общий белок) анализы крови, уровень кальция в крови и общий анализ мочи при поступлении: показатели в пределах референсных значений. Предварительный диагноз с учетом данных анамнеза сформулирован как ХВДП.

С целью проведения дифференциального диагноза пациенту проведено дообследование в следующем объеме: люмбальная пункция (общий анализ СМЖ), стабилметрическое тестирование на компьютерной стабилметрической системе с биологической обратной связью (БОС) «ST-150» с последующим построением и динамическим анализом статокинезиограмм, исследование сыворотки крови и мочи на каппа- и лямбда-цепи, скрининг парапротеиновых белков в сыворотке и разовой пробе мочи методом иммунофиксации, диагностика амилоидоза методом биопсии подкожного жира, трепанбиопсия костного мозга, пункция костного мозга, тестирование по шкале неврологических расстройств (NDS — neuropathy disability score) [11], тестирование по вопроснику «Pain detect» [12, 13], эхокардиография (Эхо-КГ).

По результатам исследования у пациента были выявлены белково-клеточная диссоциация в СМЖ в виде повышения белка до 1284 мг/л при цитозе 5/3 (лимфоциты), ликвор бесцветный, прозрачный. Легкие цепи каппа-типа в сыворотке крови составили 1540 мг/дл (при норме 629–1350 мг/дл), легкие цепи лямбда-типа в сыворотке крови составили 417 мг/дл (при норме 313–723 мг/дл).

Таблица 1

Показатели стабилметрического тестирования пациента до начала терапии

Table 1

Stabilometric test's parameters before therapy

Показатель	Фаза тестирования	
	«глаза открыты»	«глаза закрыты»
Фронтальная асимметрия, X	Выраженная	Выраженная
Сагиттальная асимметрия, Y	Выраженная	Выраженная
Фронтальная амплитуда баланса, x	Умеренная нестабильность	Выраженная нестабильность
Сагиттальная амплитуда баланса, y	Выраженная нестабильность	Выраженная нестабильность
Энергоэффективность баланса	Низкая	Низкая
Зрительно/проприоцептивный контроль	Преобладает зрительный контроль	

Отношение «капша/лямбда»-легких цепей в сыворотке – 3,69. Легкие цепи капша-типа в моче составили 2,9900 мг/дл (при норме 0,0 – 1,8500), легкие цепи лямбда-типа в моче составили менее 5,0 мг/дл (при норме 0,0 – 5,0). Скрининг парапротеиновых белков в сыворотке крови методом иммунофлюоресценции обнаружил моноклональный компонент (M-градиент) парапротеин 5,6 г/л. В моче парапротеина, представленного капша/лямбда-легкими цепями, не было обнаружено. При выполнении трепанобиопсии костного мозга данных за плазмодитоз не выявлено. При пункции костного мозга мутаций не выявлено. В материале подкожно-жировой клетчатки отложений амилоида также выявлено не было. По данным Эхо-КГ выявлены выраженная дилатация левого предсердия, умеренная дилатация правого предсердия. Дилатация правого желудочка (ПЖ). Левый желудочек (ЛЖ) не расширен. Миокард ЛЖ не утолщен. Глобальная сократимость ЛЖ не снижена. Очевидных нарушений локальной сократимости не выявлено. Легочная артерия расширена. Стенки аорты уплотнены. Восходящий отдел аорты не расширен – 35 мм. Створки аортального и митрального клапанов уплотнены. Перикард – без особенностей. Крупных дополнительных образований в полостях сердца, на клапанах и в крупных сосудах не выявлено. Доплер-кардиография: митральная регургитация 1 ст., трикуспидальная регургитация 1 ст., пульмональная регургитация 1 ст. При проведении цветного доплеровского картирования кровотока очевидных признаков патологического шунтирования не выявлено. Давление в легочной артерии незначительно повышено. Диастолическая функция ЛЖ не нарушена. Признаков систолической дисфункции ПЖ не выявлено.

Таким образом, диагноз ПП, ассоциированной с MGUS, был установлен с учетом общепринятых критериев (предложенных специалистами «Anderson Cancer Center» США) постановки диагноза MGUS [14]: M-компонент – IgG – менее 30 г/л, IgA – 10 г/л, легкие цепи в моче – менее 1 г/л, плазматические клетки в трепанате костного мозга <10 %, пролиферативный индекс плазматических клеток <1 %, отсутствие очагов деструкции и поражения костной ткани по данным рентгенографических

методов исследования и МРТ, отсутствие почечной недостаточности, гиперкальцемии, анемии, болей в костях, экстрамедуллярных поражений.

Кроме того, при поступлении пациент был протестирован на стабиллоплатформе «ST-150». По результатам исследования у пациента выявлены выраженные признаки нестабильности баланса равновесия (более выраженные в фазе исследования с закрытыми глазами), отклонение коэффициента Ромберга (КР), который составил 2366 % ($p < 0,05$), что свидетельствовало в пользу грубой сенситивной атаксии (табл. 1). КР – параметр, характеризующий взаимоотношение между зрительной и проприоцептивной системами. КР определяется отношением площади статокинезиограммы в положении «глаза открыты» к таковой в положении «глаза закрыты», выраженным в %. Средние нормативные значения КР лежат в пределах от 150 до 300 %. Анализу подвергались статокинезиограммы, построенные по результатам пробы Ромберга, выполненной на стабиллоплатформе в фазах «глаза

Таблица 2

Показатели стабилметрического тестирования пациента после курса терапии

Table 2

Stabilometric test's parameters after therapy

Показатель	Фаза тестирования	
	«глаза открыты»	«глаза закрыты»
Фронтальная асимметрия, X	Умеренная	Выраженная
Сагиттальная асимметрия, Y	умеренная	Выраженная
Фронтальная амплитуда баланса, x	Умеренная нестабильность	Выраженная нестабильность
Сагиттальная амплитуда баланса, y	Умеренная нестабильность	Выраженная нестабильность
Энергоэффективность баланса	Низкая	Низкая
Зрительно/проприоцептивный контроль	Преобладает зрительный контроль	

открыты» и «глаза закрыты» при обработке в программе «Stabip».

При предварительной оценке по шкале NDS, результат составил 21 балл, что свидетельствовало о выраженной степени периферической нейропатии — по вопроснику «Pain detect» результат составил 28 баллов, что свидетельствовало о высокой вероятности наличия нейропатического компонента боли (>90 %).

С учетом полученных данных обследования, установленного диагноза ПП, ассоциированной с MGUS, пациенту был проведен курс лечения: внутривенная инфузия человеческого иммуноглобулина в дозе 0,4 г/кг в течение 5 дней, процедуры локальной криотерапии верхних и нижних конечностей на аппарате «Criojet mini» с воздействием криоструей охлажденного воздуха при диапазоне температур от –10 до –38 °С лабильно-стабильной техникой и продолжительностью 10 мин (всего 10 процедур), процедуры лечебной физкультуры (механотерапия, занятия в нейроортопедическом костюме, эрготерапевтические комплексы), занятия на стабилоплатформе с БОС. Общий курс лечения составил 14 дней.

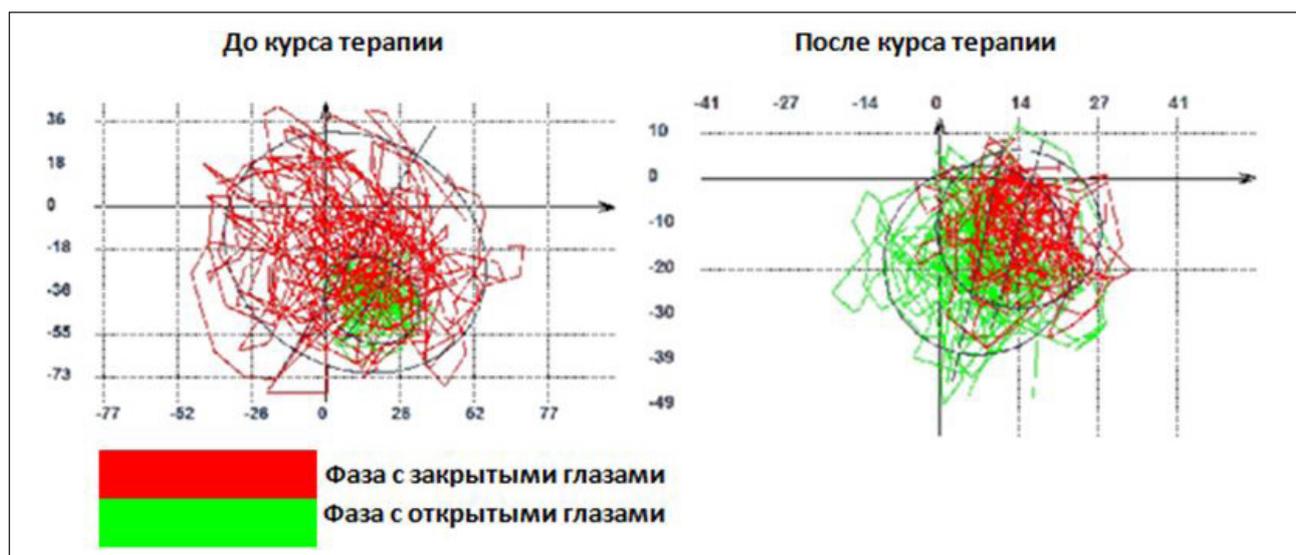
На фоне проведенной терапии была отмечена положительная динамика в виде уменьшения выраженности онемения в нижних конечностях, уменьшения нейропатической боли, улучшения координации движений и баланса равновесия. При повторном тестировании по шкале «NDS» после курса лечения результат составил 16 баллов, по вопроснику «Pain detect» — 21 балл, что свидетельствовало об уменьшении выраженности периферической нейропатии, а также уменьшении нейропатического болевого компонента.

При тестировании пациента на стабилметрической системе после курса проведенного лечения (табл. 2) были определены объективные данные, свидетельствующие об уменьшении выраженности проявлений сенситивной атаксии. КР составил 1567 % ($p < 0,05$).

Статокинезиограммы, построенные до и после курса лечения, также наглядно демонстрируют положительную динамику в виде улучшения координаторных функций и баланса равновесия (рисунок*).

ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Представленный клинический случай, прежде всего, интересен тем, что при отсутствии какого-либо системного заболевания у пациента ведущим клиническим синдромом являлась выраженная периферическая моторно-сенсорная нейропатия с нейропатическим болевым синдромом, ассоциированная с MGUS. Моноклональные гаммапатии (иммуноглобулинопатии, парапротеинемии) представляют собой неоднородную группу заболеваний, которые характеризуются моноклональной пролиферацией клеток В-лимфоидного ряда, секретирующих иммуноглобулины. Основной отличительной особенностью этих заболеваний является продукция моноклонального иммуноглобулина (М-компонент, М-градиент, М-протеин, парапротеин), который определяется в сыворотке крови и/или моче [15]. Злокачественные плазмоклеточные пролиферации, такие как множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, характеризуются продукцией моноклонального иммуноглобулина и определенной клинической симптоматикой. В ряде случаев М-протеин обна-



Статокинезиограммы до и после курса терапии
Statokinesigrams before and after therapy

* Цветное исполнение рисунка см. на сайте: <http://www.sci-notes.ru/jour/index>. — Ред.

руживают у практически здоровых людей [12]. В таких случаях и говорят о MGUS. Однако ведущим и зачастую единственным клинически значимым проявлением данного состояния, как правило, является полинейропатия. В связи со сложностью рутинной диагностики такого рода полинейропатий, большинство пациентов с ПП длительное время обследуются и проходят лечение с диагнозом полинейропатии неясного генеза или ХВДП. В нашем случае диагноз ПП, ассоциированной с MGUS, был установлен спустя 5 лет после появления первых клинических симптомов периферической нейропатии. При этом ПП, ассоциированная с MGUS, на стадии манифестации развивалась по типу сенсорной нейропатии с постепенным присоединением моторного компонента, нейропатия носила дистальный симметричный характер. По данным ЭНМГ верхних и нижних конечностей, ПП носила первично-демиелинизирующий характер, по мере прогрессирования нейропатии ведущее значение в клинике приобретали моторные проявления — слабость в дистальных отделах конечностей, а также грубое нарушение глубокой чувствительности, сенсорная атаксия и нейропатическая боль. По данным литературных источников, известно, что М-градиент парапротеина можно обнаружить при ряде иных состояний, сопровождающихся повышенной продукцией антител, в том числе при реконвалесценции после пневмонии, гепатита, при циррозе печени, амилоидозе, паразитарных инфекциях, аллергических реакциях и аутоиммунных заболеваниях, после трансплантации костного мозга, при саркоидозе [16, 17]. В нашем случае какие-либо конкурентные причины появления М-градиента парапротеина были исключены на этапе диагностики. Разные авторы предлагают более или менее подробные классификации моноклональных гаммапатий, но во всех классификациях выделены основные категории гаммапатии, предложенные J. Radl et al., в том числе В-клеточные злокачественные, В-клеточные доброкачественные, иммунодефицитные состояния с дисбалансом Т- и В-звеньев иммунной системы, варианты гомогенного иммунного ответа [18]. С учетом концентрации моноклональных иммуноглобулинов в сыворотке крови, принятых J. Radl за основной критерий определения варианта гаммапатии, в нашем случае стоит говорить о В-клеточном доброкачественном варианте MGUS, так как концентрация парапротеина у пациента на момент постановки диагноза составила 5,6 г/л (т. е. более 2,5 г/л, но меньше 25 г/л) [18]. Стоит заметить, что благодаря технологии определения парапротеинов сыворотки крови и мочи методом иммунофиксации диагностика MGUS в последние десятилетия значительно увеличилась. По данным литературы, в 60–70-е гг. XX в., когда использовался электрофорез на ацетатцеллюлозе, MGUS

диагностировали всего у 0,7–1,2 % здорового населения. С начала 80-х гг., когда стали использовать электрофорез в агаре, MGUS стал выявляться у 5 % здорового населения в возрасте от 22 до 55 лет [19]. Частота моноклональных гаммапатий увеличивается до 7–8 % в группе старше 55 лет и достигает 10 % в группе старше 80 лет, при этом у 80 % лиц с выявленным М-градиентом его концентрация в сыворотке очень низкая — менее 5 г/л [20]. В нашем случае концентрация парапротеина слегка превысила этот показатель и составила 5,6 г/л, что является весьма благоприятным прогностическим фактором в плане риска развития в будущем онкологических заболеваний, ассоциированных непосредственно с гаммапатией. По данным R. A. Kyle, из всех моноклональных гаммапатий в 52 % выявляется MGUS, у 12 % больных — амилоидоз и у 33 % — злокачественные парапротеинемии: ММ (19 %), вялотекущая миелома (5 %), СП (3 %), МВ (3 %), другие типы лимфом с секрецией парапротеина (3 %) [21]. Собственно MGUS подразделяются на IgM MGUS и IgG/IgA MGUS, в зависимости от типа выявляемого моноклонального протеина. Полинейропатия, ассоциированная с IgM MGUS, обладает более выраженным сенсорным компонентом, и при исследовании СМЖ обнаруживается большее количество белка (как правило более 1000 мг/л), по сравнению с IgG/IgA MGUS-полинейропатией. Примерно в половине случаев IgM MGUS выявляются антитела к МАГ — данный вид гаммапатии носит название anti-МАГ IgM MGUS [22]. Ретроспективное наблюдение за такими пациентами показало, что каждый 3-й пациент в дальнейшем заболевает парапротеинемическим гемобластозом. Ключевым индикатором риска трансформации MGUS в гемобластоз или другие формы онкопатологии является высокая концентрация М-парапротеина в сыворотке крови [21]. Как показали исследования J. Moller-Petersen и E. Schmidt, диагноз ММ верифицировался в 90 % случаев при концентрации М-парапротеина в сыворотке более 30 г/л, а предположение о MGUS — в 90 % случаев при более низких показателях концентрации М-парапротеина [23].

Одним из ключевых вопросов постановки диагноза ПП, ассоциированной с MGUS, является дифференциальная диагностика. Спектр дифференциальной диагностики в случае выявления у пациента периферической нейропатии всегда довольно широк. В первую очередь, как правило, исключаются наиболее распространенные варианты периферической нейропатии, такие как дисметаболические (в первую очередь, диабетическая), интоксикационные, инфекционные и др. Отрицательные результаты вирусологического исследования СМЖ и крови, отсутствие в крови АНФ, АНЦА, нормальные показатели метаболизма глюкозы позволили исключить инфекционный

процесс, системные васкулиты и сахарный диабет в качестве возможных причин полинейропатии. Анализ СМЖ позволил исключить поражение оболочек мозга, а высокий уровень белка ликвора — подтвердить парапротеинемическую нейропатию [24]. Наиболее сложным является процесс дифференциальной диагностики с хроническими формами воспалительных полинейропатий, в том числе ХВДП и паранеопластическими полинейропатиями. Симптомы ПП, ассоциированной с MGUS, весьма разнообразны и часто клинически схожи с другими формами ХВДП [9]. Так, классическая форма ХВДП характеризуется наличием симметричной проксимальной и дистальной мышечной слабости, нарушением проводимости по толстым нервным волокнам, арефлексией и нарушением координации [25]. Реже встречаются аксональный тип поражения периферических нервов, тонких миелинизированных волокон и синдром множественной несимметричной мононевропатии. Один из характерных клинических признаков ПП, ассоциированной с MGUS, — наличие грубых расстройств поверхностных и глубоких видов чувствительности, проявляющихся ощущениями онемения и парестезиями конечностей, нарушениями координации и устойчивости при ходьбе, а в ряде случаев сопровождающихся выраженным нейропатическим болевым синдромом [9, 12, 16]. A. Gesquiere-Dando et al. в последнем исследовании показали, что ряд электрофизиологических данных (амплитуда М-ответа) могут достоверно отражать степень инвалидизации пациентов [26]. Определяющим вопросом дифференциальной диагностики с ХВДП является проведение электрофореза с иммунофиксацией, предоставляющее возможность дифференцировать моноклональную гаммапатию с поликлональной, а также выявлять следовые количества моноклонального парапротеина (М-компонента) в сыворотке крови и (или) моче, которые при рутинном электрофорезе могут не обнаруживаться [9, 16].

При положительном результате исследования на парапротеин необходим тщательный анализ, включая гематологическое обследование, рентгенографию костей скелета и пункцию костного мозга. Это необходимо из-за высокой вероятности злокачественных заболеваний крови (парапротеинемических гемобластозов), которые могут приводить к поражению периферической нервной системы. При отсутствии данных, указывающих на злокачественный гемобластоз, состояние расценивается как MGUS. В нашем случае при проведении дополнительного объема обследования, в том числе диагностики амилоидоза методом биопсии подкожного жира, трепанбиопсии костного мозга, пункции костного мозга, каких-либо данных, указывающих на наличие парапротеинемического гемобластоза, AL-амилоидоза получено не было.

Еще одной из форм хронической периферической нейропатии, с которой следует проводить дифференциальный диагноз, является транстретиновая семейная амилоидная полиневропатия (ТТР-САП). ТТР-САП характеризуется симптомами прогрессирующей сенсомоторной и вегетативной невропатии. ТТР-САП является следствием неправильного фолдинга белка транстретина (ТТР), приводящего к агрегации белка, образованию амилоидных фибрилл и, в конечном итоге, к амилоидозу с преимущественным поражением периферической и вегетативной нервной системы и сердца. Заболевание заканчивается смертью через 7–12 лет после появления симптомов, чаще всего от дисфункции сердца, присоединяющихся инфекций и кахексии [27]. Первый случай ТТР-САП был описан только в 1952 г., и в настоящее время низкая осведомленность специалистов вносит значительный вклад в гиподиагностику данного вида периферической нейропатии. В то же время стоит отметить, что вегетативный компонент полинейропатии, характерный для ТТР-САП, крайне редко присутствует в клинической картине ПП, ассоциированной с MGUS. Одним из вспомогательных методов диагностики транстретинового амилоидоза является Эхо-КГ. В нашем случае каких-либо данных за специфическое поражение сердца по Эхо-КГ, а также отложения амилоида при биопсии подкожного жира выявлено не было. Терапия ПП с MGUS проводится по стандартным схемам лечения ХВДП [28, 29], несмотря на наличие парапротеинемии. Однако отмечено, что кортикостероиды эффективны только в 30 % случаев ПП с MGUS. Химиотерапевтические алкилирующие пероральные или внутривенные средства показали свою эффективность в каждом 2-м случае, но их использование ограничивается выраженными, в том числе нейротоксичными, побочными эффектами. Согласно проведенным исследованиям, внутривенный иммуноглобулин эффективен у каждого 5-го пациента с ПП, ассоциированной с MGUS, плазмаферез — у каждого 3-го [9]. В нашем случае наиболее предпочтительным вариантом лечения была определена схема с внутривенным введением человеческого иммуноглобулина, а также проведением комплексного курса реабилитационных мероприятий, включающих локальную криотерапию, процедуры лечебной физкультуры (механотерапия, занятия в нейроортопедическом костюме, эрготерапевтические комплексы), занятия на стабиллоплатформе с БОС. Выбор человеческого иммуноглобулина как основного метода медикаментозной терапией был основан на относительной доброкачественности MGUS, невысокой концентрации парапротеина (менее 30 г/л) и при этом довольно выраженных явлениях поражения периферической нервной системы с моторным и сенсорным компонентом, при которых применение нейротоксичных препа-

ратов (таких как цитостатики) было бы сопряжено с риском развития токсического (постцитостатического) компонента полинейропатии. Основной положительный эффект, достигнутый на фоне проведенного курса терапии, выразался в нашем случае в виде уменьшения проявлений сенсорного компонента полинейропатии и уменьшения нейропатической боли, а также уменьшения сенсорной атаксии. Моторный компонент полинейропатии имел более стойкие проявления. Пациенту было рекомендовано проведение ЭНМГ через 6 месяцев для оценки проведенного лечения и объективизации состояния пациента. Методы немедикаментозной терапии, как и инфузионное введение иммуноглобулина, продемонстрировали хорошую переносимость. При этом в литературных источниках каких-либо сведений о применении немедикаментозных реабилитационных технологий в комплексе со стандартной терапией при ПП с MGUS не приводится.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поздняя верификация ПП, ассоциированной с MGUS, и отсутствие адекватной терапии приводит к несвоевременной диагностике злокачественных гемобластозов и отсутствию контроля за пациентами из группы риска, в связи с чем процесс дифференциальной диагностики в случаях полинейропатии неясного генеза и при подозрении на ХВДП требует проведения диагностических тестов на моноклональную гаммапатию. В клинической практике с целью исключения или подтверждения MGUS можно рекомендовать использовать ЭНМГ, люмбальную пункцию, исследование сыворотки крови и мочи на капша- и лямбда-цепи, скрининг парапротеиновых белков в сыворотке и разовой пробе мочи методом иммунофиксации, трепанбиопсию и пункцию костного мозга, диагностику амилоидоза методом биопсии подкожного жира, а также Эхо-КГ. Диагноз MGUS устанавливается на основании выявления ряда критериев, среди которых следует выделить наличие М-компонент парапротеина (IgG — менее 30 г/л, IgA — 10 г/л), легкие цепи в моче менее 1 г/л, плазматические клетки в трепанате костного мозга <10 %, пролиферативный индекс плазматических клеток <1 %, отсутствие очагов деструкции и поражения костной ткани, отсутствие почечной недостаточности, гиперкальциемии, анемии, болей в костях, экстремедулярных поражений. Тактика лечения пациентов с периферической нейропатией, ассоциированной с MGUS, определяется индивидуально в каждом конкретном случае в зависимости от выраженности явлений полинейропатии, уровня парапротеина, наличия каких-либо сопутствующих заболеваний. При невысоких показателях М-компонента парапротеина (менее 30 г/л) одним из наиболее предпочтительных методов лечения, в том числе за счет отсутствия серьезных системных

и нейротоксических побочных эффектов, является инфузионная терапия человеческим иммуноглобулином. Применение немедикаментозных реабилитационных технологий, в том числе лечебной физкультуры, локальной криотерапии в совокупности с введением человеческого иммуноглобулина позволяет достичь положительного эффекта в виде уменьшения выраженности, прежде всего, сенсорного и нейропатического компонентов полинейропатии, ассоциированной с MGUS. Среди методов контроля эффективности лечения и динамической комплексной оценки неврологического статуса у пациентов с ПП, ассоциированной с MGUS, можно рекомендовать использование шкалы «NDS», вопросника «Pain detect», а также метода стабиллографии с анализом статокинезиограмм и оценкой КР как одного из наиболее объективных параметров, отражающих выраженность сенсорной атаксии.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гинзберг М. А., Варламова Е. Ю., Рыжко В. В. и др. Клинико-нейрофизиологическое исследование хронической демиелинизирующей полиневропатии, ассоциированной с моноклональной секрецией // Мед. совет. — 2015. — № 10. — С. 93–99.
2. Левин О. С. Полиневропатии: клин. рук-во. — 2-е изд. — М., 2006. — 486 с.
3. Landgren O., Kyle R. A., Pfeiffer R. M. et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study // Blood. — 2009. — Vol. 113. — № 22. — P. 5412–5415.
4. Беляков К. М., Густов А. В. Паранеопластические полиневропатии. — Н. Новгород: НижГМА, 2007. — 96 с.
5. Dispenziery A. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome and revive of literature // Blood. — 2004. — Vol. 104. — № 10. — P. 3400–3407.
6. Larue S., Bombelli F., Viala K. et al. Non-anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP: clinical, electrophysiological, laboratory features and response to treatment in 10 cases // Eur. J. Neurol. — 2011. — Vol. 18. — P. 899–905.
7. Mata S., Borsini W., Ambrosini S. et al. IgM monoclonal gammopathy-associated neuropathies with different IgM specificity // Eur. J. Neurol. — 2011. — Vol. 18. — P. 167–173.
8. Pestronk A., Florence J., Miller T. et al. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2003. — Vol. 74. — P. 485–489.
9. Супонева Н. А., Никитин С. Хронические полиневропатии, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями // Врач. — М.: Русский врач, 2010. — Т. 9. — С. 51–54.
10. Rosenberg N., Portegies P., de Visser M. et al. Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluation of a clinical guideline // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. — 2001. — Vol. 71. — P. 205–209.
11. Young M. J., Boulton A. J. M., Macleod A. F. et al. A multi-centre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population // Diabetologia. — 1993. — Vol. 36. — P. 150–154.

12. Backonja M.-M., Krause S. J. Neuropathic Pain Questionnaire – Short Form // Clin J Pain. – 2003. – Vol. 19. – P. 315–316.
13. Pain detect: a new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain / R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T. Tolle // Curr. Med. Res. Opin. – 2006. – Vol. 22. – P. 1911–1920.
14. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group // Br. J. Haematol. – 2003. – Vol. 121. – № 5. – P. 749–757.
15. Мусеев С. И., Салогуб Г. Н., Степанова Н. В. Современные принципы диагностики и лечения множественной миеломы. – СПб: СПбГМУ, 2006. – 39 с.
16. Супонева Н. А., Павлов Э. В. Диагностика и базовая терапия хронических полиневропатий // Врач. – 2009. – № 4. – С. 43–44.
17. Hadden R., Hughes R. Management of inflammatory neuropathies // J. Neurol. Neurosurg. and Psychiat. – 2003. – Vol. 74. – P. 9–14.
18. Monoclonal gammopathies in patients undergoing immunosuppressive treatment after renal transplantation / J. Radl, R. M. Valentijn, J. J. Haaijman, L. C. Paul // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1985. – Vol. 37. – № 1. – P. 98–102.
19. Gahrton G., Durie B., Samson D. Multiple myeloma and related disorders. – London: Arnold, 2004. – 465 p.
20. Gorson K. C., Allam G., Ropper A. H. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy // Neurology. – 1997. – Vol. 48. – № 2. – P. 321–328.
21. Kyle R. A. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: natural history in 241 cases // Am. J. Med. – 1978. – Vol. 64. – P. 814–826.
22. Glavey S. V., Leung N. Monoclonal gammopathy: The good, the bad and the ugly // Blood Reviews. – 2016. – Vol. 30. – P. 223–231.
23. Schmidt E. B., Moller-Petersen J. Monoclonal Gammopathy in General Practice Diagnostic Value of Typing and Quantitation of Immunoglobulins // Scandinavian Journal of Primary Health Care. – 1985. – Vol. 3. – № 2. – P. 91–94.
24. Rison R. A., Beydoun S. R. Paraproteinemic polyneuropathy: a practical review // BMC Neurology. – 2016. – Vol. 16. – № 13. – P. 1–14.
25. Farhad K., Traub R., Ruzhansky K. R. et al. Causes of Neuropathy in Patients Referred as "Idiopathic Neuropathy" // Muscle Nerve. – 2016. – Vol. 53. – P. 856–861.
26. Gesquiere-Dando A., Delmont E., Launay M. et al. Are electrophysiological features related to disability in patients with anti-MAG neuropathy? // Clinical Neurophysiology. – 2017. – Vol. 47. – P. 75–81.
27. Строчков И. А., Дюкова Г. М., Погромов А. П. и др. Семейная амилоидная полинейропатия, ассоциированная с геном транстиретина (Cys 114), в российской семье // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – № 9. – С. 67–72.
28. Leevy C., Dudeja P., Tyagi S. et al. Mechanism of thiamine uptake by human jejunal brushborder membrane vesicles // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2001. – Vol. 281. – № 3. – P. 786–792.
29. Muley S., Parry G. Inflammatory demyelinating neuropathies // Curr. Treat. Options Neurol. – 2009. – Vol. 11. – № 3. – P. 221–227.
2. Levin O.S. Polyneuropathies: clinical guidelines. – 2nd edition. – M., 2006. – 486 p. (In Russian).
3. Landgren O., Kyle R.A., Pfeiffer R.M. et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study // Blood. – 2009. – Vol. 113. – № 22. – P. 5412–5415.
4. Belyakov K.M., Gustov A.V. Paraneoplastic polyneuropathies. – Nizhny Novgorod: NizhGMA press, 2007. – 96 p. (In Russian).
5. Dispenziery, A. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome and review of literature // Blood. – 2004. – Vol. 104. – № 10. – P. 3400–3407.
6. Larue, S., Bombelli, F., Viala, K., Neil, J., Maisonobe, T., Bouche, P., Musset, L., Fournier, E., Léger, J. M. Non-anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP: clinical, electrophysiological, laboratory features and response to treatment in 10 cases // Eur. J. Neurol. – 2011. – Vol. 18. – P. 899–905.
7. Mata, S., Borsini, W., Ambrosini, S., Toscani, L., Barilaro, A., Piacentini, S., Sorbi, S., Lolli, F. IgM monoclonal gammopathy-associated neuropathies with different IgM specificity // Eur. J. Neurol. – 2011. – Vol. 18. – P. 167–173.
8. Pestronk, A., Florence, J., Miller, T., Choksi, R., Al-Lozi, M.T., Levine, T.D. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2003. – Vol. 74. – P. 485–489.
9. Супонева Н.А., Никитин С. Хронические полиневропатии ассоциированные с моноклональными гаммапатиями // Доктор. Москва: Publ. house «Russian doctor». – 2010. – Vol. 9. – P. 51–54 (In Russian).
10. Rosenberg N., Portegies P., de Visser M. et al. Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluation of a clinical guideline // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. – 2001. – Vol. 71. – P. 205–209.
11. Young M.J., Boulton A.J.M., Macleod A.F. et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population // Diabetologia. – 1993. – Vol. 36. – P. 150–154.
12. Backonja, M.-M., Krause, S.J. Neuropathic Pain Questionnaire - Short Form // Clin J Pain. – 2003. – Vol. 19. – P. 315–316.
13. Freynhagen R., Baron R., Gockel U., Tolle T. Pain detect: a new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain // Curr Med Res Opin. – 2006. – Vol. 22. – P. 1911–20.
14. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group // Br J Haematol. – 2003. – Vol. 121. – № 5. – P. 749–757.
15. Moiseev S.I., Salogub G.N., Stepanova N.V. Modern principles of diagnostic and treatment of multiple myeloma. – SPb: SPbGMU, 2006. – 39 p. (In Russian).
16. Супонева Н.А., Павлов Э.В. Диагностика и базовая терапия хронических полиневропатий // Доктор. – 2009. – № 4. – P. 43–44 (In Russian).
17. Hadden R., Hughes R. Management of inflammatory neuropathies // J. Neurol. Neurosurg. and Psychiat. – 2003. – Vol. 74. – P. 9–14.
18. Radl J., Valentijn R.M., Haaijman J.J., Paul L.C. Monoclonal gammopathies in patients undergoing immunosuppressive treatment after renal transplantation // Clin Immunol Immunopathol. – 1985. – Vol. 37. – № 1. – P. 98–102.
19. Gahrton G., Durie B., Samson D. Multiple myeloma and related disorders. – London: Arnold, 2004. – 465 p.
20. Gorson K.C., Allam G., Ropper A.H. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy // Neurology. – 1997. – Vol. 48. – № 2. – P. 321–328.

REFERENCES

1. Ginsberg M.A., Varlamova E.Y., Ryzhko V.V., Супонева Н.А., Piradov M.A. Clinical and neurophysiological studies of chronic demyelinating polyneuropathy associated with monoclonal secretion // Medical Council. – 2015. – № 10. – С. 93–99 (In Russian).

21. Kyle R.A. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: natural history in 241 cases // *AmJMed.* – 1978. – Vol. 64. – P. 814–26.

22. Glavey S.V., Leung N. Monoclonal gammopathy: The good, the bad and the ugly // *Blood Reviews.* – 2016. – Vol. 30. – P. 223-231.

23. Schmidt E.B., Moller-Petersen J. Monoclonal Gammopathy in General Practice Diagnostic Value of Typing and Quantitation of Immunoglobulins // *Scandinavian Journal of Primary Health Care.* – 1985. – Vol. 3. – №2. – P. 91-94.

24. Rison R.A., Beydoun S.R. Paraproteinemic polyneuropathy: a practical review // *BMC Neurology.* – 2016. – Vol. 16. – №13. – P. 1-14.

25. Farhad K., Traub R., Ruzhansky K.R. et al. Causes of Neuropathy in Patients Referred as «Idiopathic Neuropathy» // *Muscle Nerve.* – 2016. – Vol. 53. – P. 856-861.

26. Gesquiere-Dando A., Delmont E., Launay M. et al. Are electrophysiological features related to disability in patients

with anti-MAG neuropathy? // *Clinical Neurophysiology.* – 2017. – Vol. 47. – P. 75-81.

27. Stokov I.A., Dyukova C.M., Pogromov A.P. et al. Familial amyloid neuropathy associated with the Cys 114 mutation of the transthyretin gene in a Russian family // *Journal of neurology and psychiatry named after S.S. Korsakov.* – 2007. – №9. – P.67-72 (In Russian).

28. Leevy C., Dudeja P., Tyagi S., Kavilaveettil R. J. et al. Mechanism of thiamine uptake by human jejunal brushborder membrane vesicles // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – №3. – P. 786–792.

29. Muley S., Parry G. Inflammatory demyelinating neuropathies // *Curr Treat Options Neurol.* – 2009. – Vol. 11. – №3. – P. 221–227.

Дата поступления статьи 05.07.2017

Дата публикации статьи 23.10.2017



В помощь практическому врачу / Practical guidelines

© Коллектив авторов, 2017 г.
УДК 616.8-097

Н. А. Неофидов*, В. С. Краснов, О. В. Родионова, Е. В. Бубнова, Н. А. Тотолян

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

ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, АССОЦИИРОВАННОЕ С АНТИ-RO/SS-A- И АНТИ-LA/SS-B-АНТИТЕЛАМИ: клинические наблюдения и обзор литературы

РЕЗЮМЕ

За последние годы увеличилось число публикаций о поражениях центральной нервной системы (ЦНС), ассоциированных с анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антителами, что может отражать увеличение частоты нейроиммунопатологических состояний. В статье представлены два клинических наблюдения с изолированным поражением ЦНС у пациентов, при обследовании которых выявлены антинуклеарные антитела анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B. В первом случае поражение ЦНС с повышенными титрами анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антител предшествовало развитию клинических и патоморфологических признаков, соответствующих критериям синдрома Шегрена (СШ). Во втором случае после периода флюктуирующего течения воспалительного процесса подтверждено отсроченное онкологическое поражение ЦНС, которое сопровождалось увеличением титров антител, что расценено как паранеопластическое аутоиммунное состояние. Описанные наблюдения демонстрируют возможную гетерогенность неврологических проявлений иммунопатологического процесса и актуальность изучения как иммунологических мишеней анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антител, так и патофизиологических механизмов, ассоциированных с ними заболеваний.

Ключевые слова: анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B, синдром Шегрена, церебральный васкулит

Неофидов Н. А., Краснов В. С., Родионова О. В., Бубнова Е. В., Тотолян Н. А. Поражение нервной системы, ассоциированное с анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антителами: клинические наблюдения и обзор литературы. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017; 24 (3): 82 – 91. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-82-91.

* Автор для связи: Николай Александрович Неофидов, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: neofidoff@yandex.ru.

© Composite authors, 2017
UDC 616.8-097

N. A. Neofidov*, V. S. Krasnov, O. V. Rodionova, E. V. Bubnova, N. A. Totolyan

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

THE NEUROLOGICAL DISORDERS ASSOCIATED WITH THE ANTI-RO/SS-A AND ANTI-LA/SS-B ANTIBODIES: case presentations with the literature review

ABSTRACT

Over the recent years, a number of publications on the central nervous system (CNS) damages associated with anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies has increased, which can signify an increase in the incidence of neuroimmunopathological conditions. Two cases with isolated central nervous system (CNS) impairment and anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antinuclear antibodies are discussed in the article. In the first case, the CNS impairment with increased rates of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies preceded the clinical manifestations and pathomorphological signs corresponding to the diagnostic criteria of Sjogren's syndrome (SS). In the second case, the paraneoplastic CNS disorder was associated with an increase in the rate of such antibodies and was followed by the oncological process dissemination. The described studies demonstrate possible heterogeneity of neurologic manifestations of immunopathologic processes. Further research is needed for the immunological targets of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies, as well as for the pathophysiological mechanisms of associated neurological disorders.

Keywords: anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, Sjogren's syndrome, cerebral vasculitis

Neofidov N. A., Krasnov V. S., Rodionova O. V., Bubnova E. V., Totolyan N. A. The neurological disorders associated with the anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies: case presentations with the literature review. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(3):82 – 91. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-82-91.

* Corresponding author: Nikolay A. Neofidov, FSBEI HE «I. P. Pavlov SPbSMU» MOH Russia, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: neofidoff@yandex.ru.

Антинуклеарные анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антитела впервые описаны в 1961 г. как серологические маркеры болезни Шегрена [1]. Эти антитела могут также выявляться у больных с системной красной волчанкой, при других системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ), включая склеродермию, полимиозит/дерматомиозит, смешанную болезнь соединительной ткани и ревматоидный артрит [2, 3]. Недавние исследования продемонстрировали ведущую роль эпителия слюнных и слезных желез, а также легких, почек и печени в развитии аутоиммунных реакций, ассоциированных с анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антителами, на основании чего был предложен термин «аутоиммунный эпителиит» [4–6]. Также была обнаружена корреляция между степенью повреждения сосудов по результатам ангиографии и наличием анти-Ro-антител [7, 8], что указывает на возможное участие этих антител в развитии васкулопатии. С появлением современных методов иммунодиагностики проблема обнаружения анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антител при неврологических заболеваниях становится все более актуальной. Поражение центральной нервной системы, ассоциированное с анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антителами, во многих случаях опережает развитие типичной клинической картины СЗСТ, а в некоторых случаях выявление этих антител является случайной находкой, и требуется дальнейшее уточнение их роли в развитии патологического процесса. В статье приведены два клинических наблюдения с изолированным поражением центральной нервной системы у пациентов, при обследовании которых обнаружены антинуклеарные антитела анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 1

Пациент Н., 37 лет, поступил в неврологическое отделение в июле 2015 г. с жалобами на нарушение зрения в виде «пелены» перед левым глазом, ощущение дискомфорта и боль за левым глазным яблоком, повышенную чувствительность при восприятии яркого света левым глазом. Из анамнеза заболевания: жалобы появились остро в декабре 2014 г. По данным зрительных вызванных потенциалов, выявлены признаки страдания аксонов III нейрона левого зрительного пути. Магнитно-резонансная томография (МРТ) орбит в январе 2015 г. патологии не выявила. Осмотрен офтальмологом, диагноз: «Неврит зрительного нерва OS». Проведена терапия дексаметазоном субконъюнктивально с положительным эффектом, сохранялось едва заметное ощущение «пелены» перед левым глазом. В июле 2015 г. вновь отметил появление «пелены» перед левым глазом, ощущение дискомфорта и боль за левым глазным яблоком, повышенную чувствительность при восприятии яркого света. Госпитализирован в неврологическое отделение

для исключения демиелинизирующего заболевания нервной системы.

Сопутствующие заболевания не выявлены. Эпидемиологический и аллергологический анамнез спокойный, наследственность не отягощена. Соматический статус — без объективных признаков патологии. В неврологическом статусе очаговых и проводниковых симптомов не выявлено. Осмотрен офтальмологом, диагноз: «Неврит зрительного нерва OS».

Спектр дифференциальной диагностики у пациента включал заболевания, для которых характерна рецидивирующая невропатия зрительного нерва (рассеянный склероз, заболевание спектра оптиконейромиелита, СЗСТ, нейросаркоидоз), а также другие воспалительные, инфекционные и дисметаболические поражения ЦНС.

Лабораторные исследования: клинический и биохимический анализы крови — без особенностей. Не выявлено данных за ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис. Показатели коагулограммы в пределах нормы. Антитела к аквапорину-4 в сыворотке не обнаружены. Уровни фолиевой кислоты, витамина B₁₂, тиреотропного гормона в сыворотке — в пределах нормы. АНЦА, антитела к протениназе-3, антитела к миелопероксидазе (лабораторные маркеры гранулематозного васкулита), ревматоидный фактор в сыворотке крови — в норме. Выявлена повышенная активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в сыворотке — до 88,5 единиц (норма: 20–70), минимально повышенный уровень АНФ на клеточной линии НEr-2: 1:160 (норма: <1:160) с определением мелкогранулярного типа свечения ядра, обнаружены антитела к ENA. Существенно повышен уровень антител к SS-B-антигену (+ +). Цереброспинальная жидкость (ЦСЖ): прозрачная, бесцветная, белок незначительно повышен — 482,0 мг/л (норма: 150–450 мг/л), цитоз в пределах нормы — 1,6×10⁶/л, преимущественно мононуклеары. В ЦСЖ и сыворотке — поликлональный паттерн IgG (норма). Концентрация основного белка миелина и легких цепей Ig в ЦСЖ — в норме.

Рентгенограмма грудной полости, август 2015 г.: очаговых и инфильтративных изменений нет. МРТ шейного отдела спинного мозга с контрастированием, август 2015 г.: без патологии. МРТ головного мозга с контрастированием, август 2015 г.: в области левого зрительного нерва в его орбитальной части — признаки периневрального отека; очаговых изменений в веществе головного мозга не выявлено, признаков накопления контрастного вещества визуализируемыми структурами нет (рис. 1, а; б).

Консультация ревматолога по результатам клинико-лабораторного обследования: критериально данных за СЗСТ не получено.

Установлен клинический диагноз: «Идиопатическая рецидивирующая воспалительная невропатия левого зрительного нерва на фоне недиф-

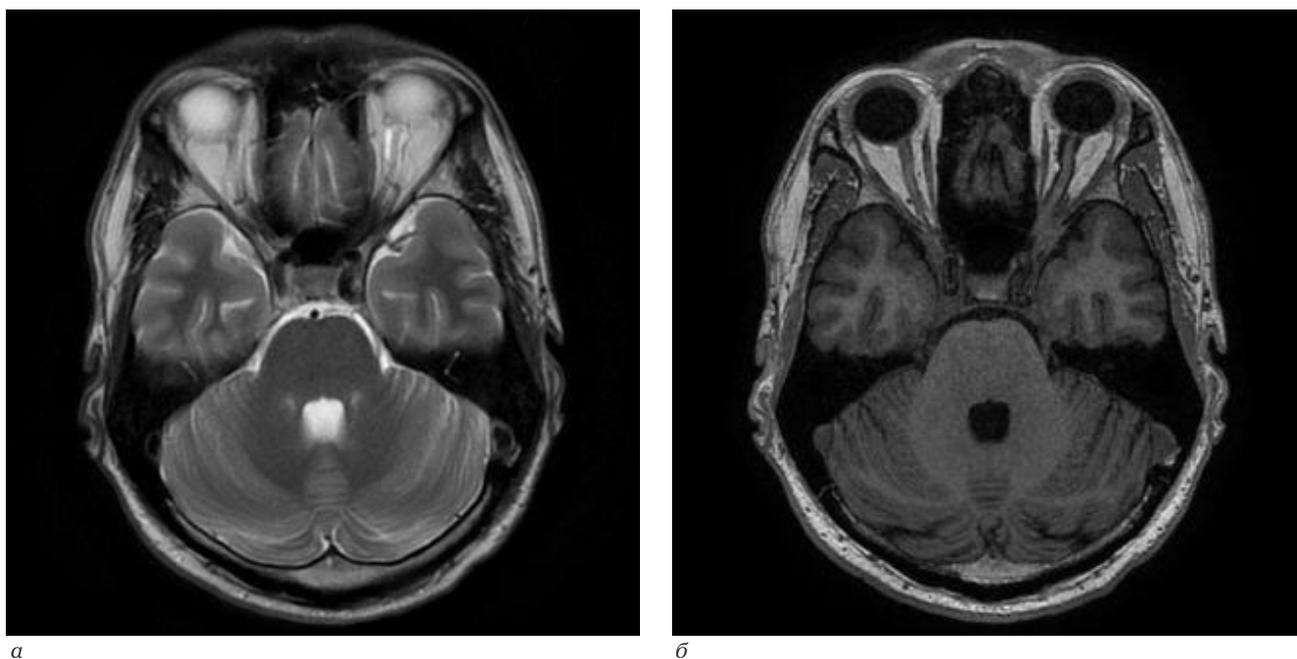


Рис. 1. МРТ головного мозга. Август 2015 г.: *а* – Т2 ВИ, аксиальная проекция: вокруг левого зрительного нерва в дистальных отделах определяются линейные зоны гиперинтенсивного сигнала; *б* – Т1 ВИ, аксиальная проекция: патологическим изменениям, обнаруженным на Т2 ВИ, соответствуют зоны гипоинтенсивного сигнала вокруг левого зрительного нерва

Fig. 1. MRI of the brain. August 2015: *a* – axial T2-weighted image: around the left optic nerve in the distal part are determined the linear zones of the hyperintense signal; *b* – axial T1-weighted image: pathological changes found on T2-weighted image correspond to areas of the hypointense signal around the left optic nerve

ференцированного системного аутоиммунного заболевания». Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг ежедневно внутривенно капельно в течение трех дней, на фоне которой жалобы полностью регрессировали.

При динамическом наблюдении показатели АПФ, АНФ оставались повышенными, сохранялись повышенные уровни антител к ENA, SS-B-антигену.

В ноябре 2015 г. вновь появились вышеописанные жалобы, осмотрен офтальмологом: выявлены признаки частичной атрофии левого зрительного нерва, диагностирован синдром «сухого глаза» I степени OU. На МРТ головного мозга с контрастным усилением, декабрь 2015г. – отрицательная динамика: признаки периневрального отека в орбитальной части зрительных нервов OU, больше слева, по всей их протяженности (рис. 2, *а*; *б*). Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном по прежней схеме с полным регрессом жалоб.

Выполнена биопсия и гистологическое исследование ткани малой слюнной железы: фрагмент 0,2×0,2 см, светло-желтого цвета, в строме – лимфоцитарный фокус с концентрацией > 50 лимфоцитов в 4 мм², что соответствует критериям гистологических изменений при СШ.

Установлен диагноз: «Болезнь Шегрена с поражением нервной системы с синдромами ксерофтальмии, субклинического поражения слюнных желез, рецидивирующей невралгией зрительных нервов». Назначена иммуносупрессивная терапия

(циклофосфан, азатиоприн) по стандартной схеме. В течение 12 месяцев рецидивов не отмечалось.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 2

Пациентка Л., 30 лет, поступила в отделение неврологии в феврале 2016 г. с жалобами на общую слабость, сонливость, трудности при подборе слов, шаткость при ходьбе, слабость и тремор в левой руке, учащенное мочеиспускание.

Из анамнеза известно, что в возрасте 12 лет пациентке выполнены радикальное хирургическое вмешательство и курс лучевой терапии (60 Гр) по поводу медуллобластомы правой гемисферы мозжечка с метастазами в правую лобную и теменную доли мозга. В последующем наблюдалась у нейрохирурга без признаков рецидива, отмечался полный регресс неврологического дефицита. В возрасте 17 лет перенесла вентрикуло-перитонеальное шунтирование по поводу клинически значимой тривентрикулярной гидроцефалии, без признаков рецидива опухоли, с последующим полным регрессом симптомов внутричерепной гипертензии. В дальнейшем, по данным МРТ головного мозга, выявлена хроническая субдуральная гематома. В возрасте 20 лет развился аутоиммунный тиреоидит, пациентка получает заместительную гормональную терапию. Продолжала наблюдаться у нейрохирурга с регулярным МРТ-исследованием головного мозга – без признаков рецидива опухоли. С апреля 2015 г. появилась выраженная со-

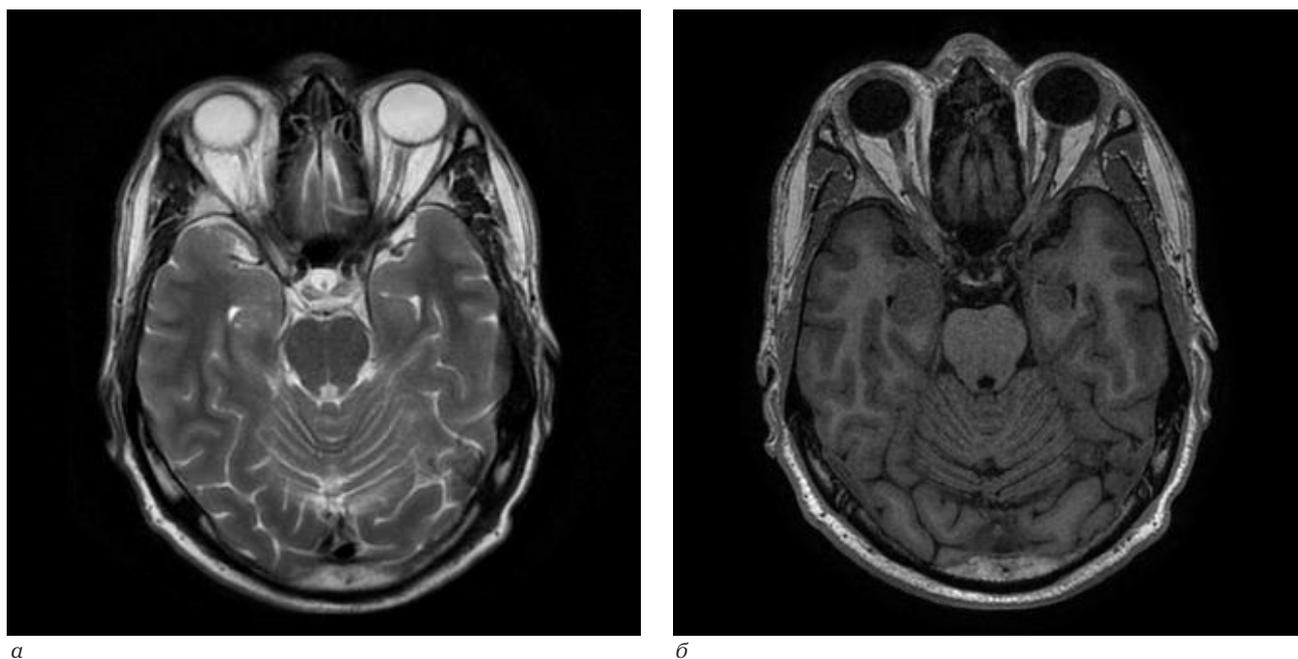


Рис. 2. МРТ головного мозга. Декабрь 2015 г.: *а* – Т2ВИ, аксиальная проекция: вдоль зрительного нерва слева определяются циркулярно распространенные линейные зоны гиперинтенсивного сигнала, подобные изменения прослеживаются с контралатеральной стороны; *б* – Т1ВИ, аксиальная проекция: патологическим изменениям, обнаруженным на Т2ВИ, соответствуют зоны гипоинтенсивного сигнала вокруг зрительных нервов

Fig. 2. MRI of the brain. December 2015: *a* – axial T2-weighted image: circularly distributed linear zones of the hyperintense signal are determined along the optic nerve on the left, similar changes can be traced from the contralateral side; *b* – axial T1-weighted image: pathological changes found on T2-weighted image correspond to zones of the hypointense signal around the optic nerves

нливость. 03.09.2015 г. плановое МРТ-исследование головного мозга выявило очаги патологического сигнала. Нарастала общая слабость. В конце октября 2015 г. на фоне стрессовой ситуации возникло онемение левой половины туловища и левых конечностей, нечеткость речи. Состояние длилось 10–15 мин, после чего развилась выраженная сонливость. На следующее утро повторилось аналогичное состояние, с последующей сонливостью. Затем постепенно присоединились нарушение ходьбы, слабость в левой руке, тремор в левой руке, эпизоды дезориентировки. 15.12.2015 г. консультация нейрохирурга: данных за рецидив объемного образования не получено, рекомендовано дополнительное обследование.

Сопутствующие заболевания: аутоиммунный тиреозит. Аллергия на антибиотики пенициллинового ряда, новокаин. Эпидемиологический анамнез спокойный. Наследственность не отягощена.

Соматический статус – без особенностей. В неврологическом статусе: нарушение зрительно-пространственной ориентировки, элементы семантической афазии, 2-сторонняя пирамидная недостаточность с легким левосторонним центральным гемипарезом, атетоз в левой руке, умеренная статико-локомоторная и динамическая атаксия.

В спектр дифференциального диагноза были включены метастазирование медуллобластомы, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, другие нейроинфекции, рассеянный

склероз, изолированный церебральный васкулит (первичный или вследствие системного заболевания), энцефалопатия Хашимото, паранеопластический энцефалит, нейросаркоидоз, отсроченная постлучевая энцефалопатия, первичная лимфома ЦНС.

Данные лабораторных исследований: в клиническом и биохимическом анализе крови – повышенная СОЭ до 38 мм/ч, в остальном – без особенностей. Показатели коагулограммы – в пределах нормы. Анализ ЦСЖ: прозрачная, желтая после центрифугирования, значительно повышен уровень белка – 9346 мг/л (норма: 150–450 мг/л), преимущественно лимфоцитарный плеоцитоз 59×10^6 /л. Цитологическое исследование ЦСЖ не выявило атипичных клеток. Рост при посеве ЦСЖ не обнаружен. Исследование ЦСЖ на нейроинфекции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР): отсутствует ДНК туберкулезных микобактерий, наличие ДНК вирусов полиомы ВК и Эпштейн – Барр. Серологических данных за активность герпетических инфекций не получено. Иммунологическое исследование крови выявило повышение уровня антинуклеарного фактора – 1:320 (норма: $\leq 1:160$), цитоплазматический тип свечения. Других отклонений, включая такие показатели, как АНЦА, РФ, антитела к эндотелиальным клеткам, активность АПФ, ЕНА, олигоклональные иммуноглобулины в ликворе и сыворотке, антинеурональные антитела, скрининг парапротеинемий, не выявлено.

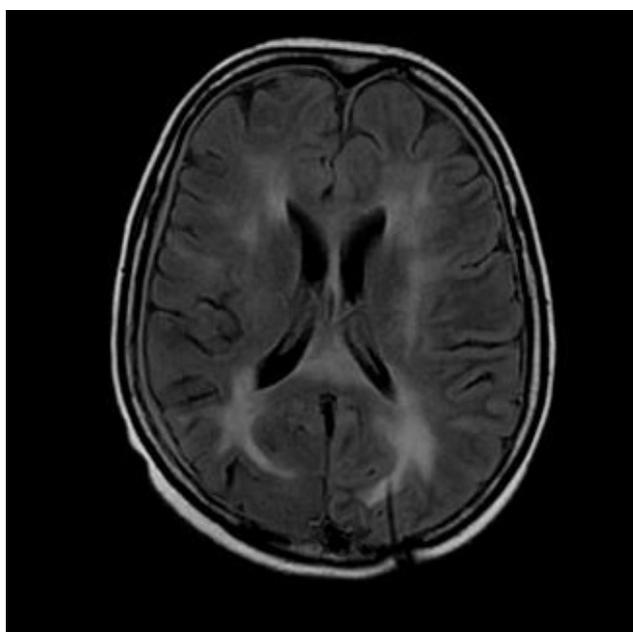
Иммуноблот антинуклеарных антител выявил высокий уровень антител к SS-A-антигену (+ + +).

Данные инструментальных исследований: на МРТ головного мозга с контрастным усилением выявлено накопление контрастного вещества по ходу оболочек мозга, диффузно-очаговое поражение белого вещества мозга, с накоплением контрастного вещества отдельными очагами (рис. 3, а–в), слабое симметричное повышение МР-сигнала на T1 ВИ в области базальных ядер. По сравнению с более ранними МРТ — отрицательная динамика в виде увеличения количества очагов, вовлечения в патологический процесс оболочек головного мозга. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки патологии не выявила. По данным электроэнцефалографии — фо-

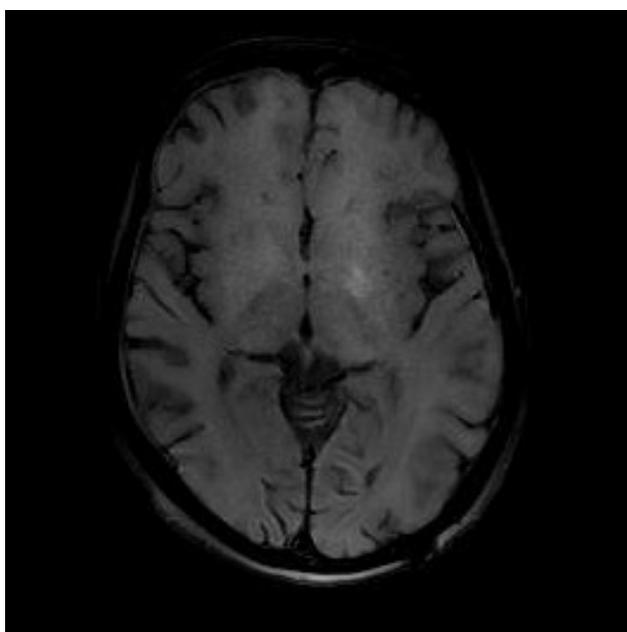
кальная патологическая активность в глубоких отделах правого полушария. От выполнения биопсии мозговых оболочек пациентка отказалась. Консультация ревматолога: данных за системное заболевание соединительной ткани не получено.

За время пребывания в стационаре в течение 2-х недель — выраженное нарастание неврологических симптомов. Пациентка стала дезориентирована в пространстве, времени, собственной личности, развилась тотальная афазия, центральная тетраплегия, выросла выраженность сложного гиперкинеза (атетоз, хорей, тремор) в конечностях, не могла самостоятельно передвигаться, обслуживать себя.

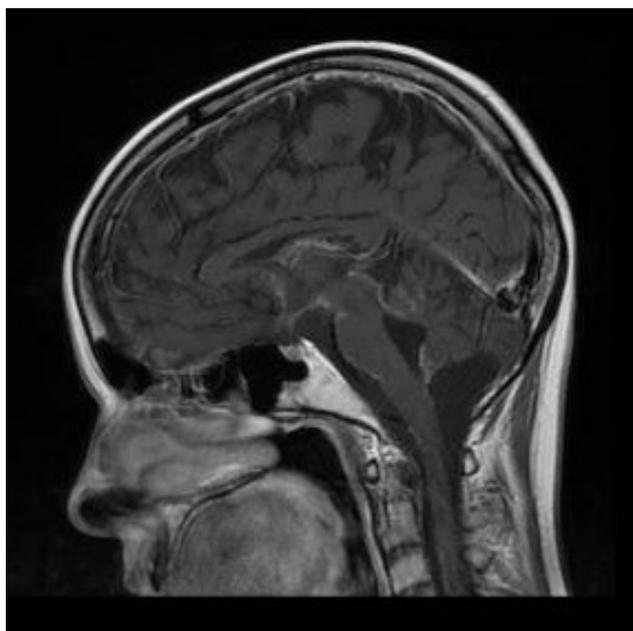
По результатам обследования установлен диагноз: «Вероятный церебральный васкулит с многоочаговым поражением белого вещества и оболоч-



а



б



в

Рис. 3. МРТ головного мозга. Февраль 2016 г. (до лечения глюкокортикостероидами): а — T2 FLAIR, аксиальная проекция: разнокалиберные очаги и относительно симметричные зоны гиперинтенсивного сигнала в перивентрикулярном и субкортикальном белом веществе головного мозга; по конвексальной поверхности справа — признаки хронической субдуральной гематомы; б — T1 ВИ, аксиальная проекция: локальный участок гиперинтенсивного сигнала в области бледного шара слева; в — T1ВИ с контрастным усилением, сагиттальная проекция: зоны накопления парамагнитного контрастного вещества по ходу оболочек головного мозга в области передних отделов мозжечка, моста, ножек мозга, пластинки четверохолмия, мозгового паруса

Fig. 3. MRI of the brain. February 2016 (before treatment with glucocorticosteroids): а — axial T2-weighted image: different-caliber foci and relatively symmetric zones of a hyperintensive signal in periventricular and subcortical white matter of the brain; on the convexal surface to the right- signs of chronic subdural hematoma; б — axial T1-weighted image: the local focus of the hyperintense signal in the region of the pale sphere on the left; в — sagittal T1-weighted post-contrast: zones of accumulation of the paramagnetic contrast of meninges of the brain in the region of the anterior parts of the cerebellum, the pons, the cerebral peduncles, the tectal plate, the medullary velums

чек головного мозга. Состояние после комбинированного лечения медуллобластомы мозжечка с метастатическим поражением правой лобной и теменной доли от 2007 г. (оперативного и лучевого лечения 60 Гр). От октября 2012 г., состояние после вентрикуло-перитонеального шунтирования 05.10.2012 г. по поводу тривентрикулярной окклюзионной гидроцефалии, ревизии шунта от 23.10.2012 г. Хроническая субдуральная гематома правого полушария головного мозга с 2012 г. Аутоиммунный тиреоидит Хашимото».

С учетом тяжести состояния проведена пульс-терапия метилпреднизолоном с переводом на пероральный прием в дозе 1 мг/кг в течение 6 недель. На фоне высокодозной гормональной терапии — быстрая выраженная положительная динамика, минимальный неврологический дефицит, восстановление ориентировки и речи. На контрольном МРТ-исследовании, выполненном через 7 дней после первого МРТ-исследования и через 1 день после завершения пульс-терапии метилпреднизолоном, — значительное уменьшение накопления контрастного вещества оболочками, паренхимой головного мозга, небольшое увеличение размеров очагов и зон измененного сигнала в перивентрикулярном и субкортикальном белом веществе обоих полушарий головного мозга, в базальных ядрах справа, появление аналогичных участков в мозолистом теле (рис. 4).

Через два месяца состояние пациентки ухудшилось, с быстрым нарастанием общемозговых и очаговых неврологических симптомов. Повторно выполнена люмбальная пункция, при цитологическом исследовании ликвора обнаружены клетки медуллобластомы. Выполнено ПЭТ/КТ с радиолигандом 18-фтордезоксиглюкозой, полученные данные соответствовали вторичному (метастатическому) поражению оболочек головного мозга. Лечение паллиативное. Прогноз крайне неблагоприятный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антитела описаны в 1961 г. как антитела, реагирующие с антигенами, содержащимися в экстрактах из слюнных и слезных желез у пациентов с СШ [1]. Наиболее часто анти-Ro/SSA-антитела выявляются у больных с СШ и системной красной волчанкой, а также иногда обнаруживаются при других системных аутоиммунных заболеваниях, включая склеродермию, полимиозит/дерматомиозит, смешанную болезнь соединительной ткани и ревматоидный артрит [2, 3]. Примечательно, что Анти-Ro- и анти-La-антитела при СШ являются маркерами более быстрого развития экстрагангулярных проявлений аутоиммунного процесса и более высокой иммунопатологической активности по сравнению с серонегативными случаями СШ [9]. Поражение нервной системы при СШ описывают часто: от 17

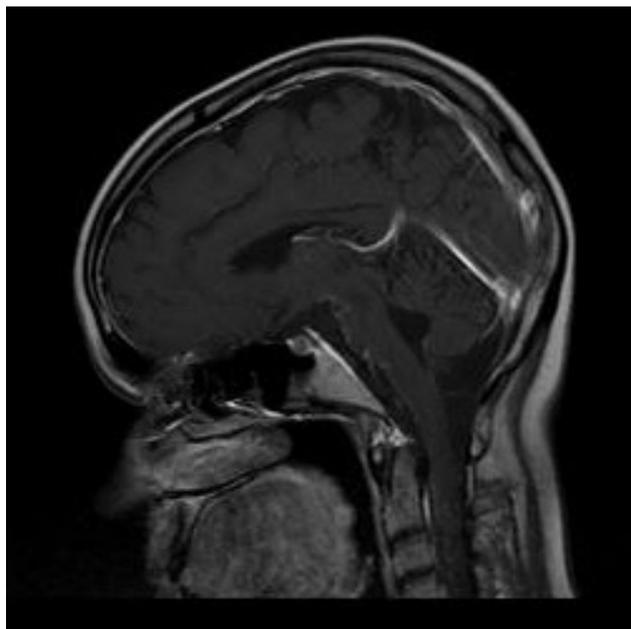


Рис. 4. МРТ головного мозга. Февраль 2016 г. (после лечения глюкокортикостероидами): Т1ВИ с контрастным усилением, сагиттальная проекция — значительно менее выраженные фокусы накопления парамагнитного контрастного вещества по ходу оболочек головного мозга в тех же областях

Fig. 4. MRI of the brain. February 2016 (after treatment with glucocorticosteroids): sagittal T1-weighted post-contrast: significantly less focused foci of accumulation of paramagnetic contrast of meninges of the brain in the same areas

до 60 % случаев [10, 11]. Неврологические проявления разнообразны и включают поперечный миелит, болезнь двигательного нейрона, эпилептические приступы, поражение пирамидной системы, синдромы, характерные для рассеянного склероза, неврит зрительного нерва, мигрень, асептический менингит, инсульт, невропатию лицевого нерва [12]. Неизвестно, какие из приводимых в литературе поражений нервной системы отражают проявления коморбидности, в том числе случайной, а какие являются частью спектра закономерных, патогенетических проявлений СШ. Частота начала СШ с неврологических проявлений варьирует от 3,2 до 17 % [10, 11]. Такой большой разброс по частоте встречаемости и манифестации в основном связан с включением или невключением в выборку пациентов с психиатрическими проявлениями поражения ЦНС, а также с особенностями оценки критериев достоверности диагноза СШ. Так, некоторые авторы используют термин «вероятный СШ», когда заболевание не соответствует требуемым диагностическим критериям (таблица).

По данным одного из недавних масштабных исследований (2016 г., французская когорта — 392 пациента), у 18,9 % пациентов с СШ выявлено поражение нервной системы: у 16,1 % — периферической нервной системы, у 3,6 % — центральной нервной системы. Самыми частыми синдромами были сен-

сорная полиневропатия, сенсомоторная полиневропатия, церебральный васкулит, миелит [13].

Механизмы влияния Анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B антител на развитие патологического процесса в нервной системе остаются не до конца изученными. При СШ, вероятно, определенная доля продукции этих антител осуществляется при участии плазмочитов в пораженных железистых тканях (слезные и слюнные железы). Продемонстрировано наличие анти-Ro- и анти-La-продуцирующих клеток в биопсийном материале слюнной железы пациентов с СШ [14]. Основными антигенами для SS-антител являются соответствующие белки Ro и La. В настоящее время сообщают о новых маркерах СШ, таких как антитела к SP1, СА6 и PSP, однако

роль этих маркеров не определена и требует дополнительных исследований [15]. Ro-антиген является белком, представленным в двух вариантах: с молекулярной массой 60 и 52 кДа. Ro52 представляет собой интерферон-индуцируемый белок [16–24], который также может индуцироваться вирусной инфекцией, в том числе через Toll-подобные рецепторы (TLR) [19, 22, 25, 26]. По данным исследований, опубликованных в 2017 г., у пациентов с первичным СШ выявлено повышение уровня мРНКTLR8 и снижением РНКTLR9 по сравнению с группой контроля [27]. РольTLRв развитии СШ и других СЗСТ продолжает изучаться. Недавние генетические исследования позволяют предположить, что Ro52 является негативным регулятором

Диагностические критерии синдрома Шегрена

Criteria for diagnosis of Sjogren's syndrome

Американо-европейские критерии диагностики синдрома Шегрена, 2002 г.	Классификационные критерии синдрома Шегрена Американского колледжа ревматологии 2012 г. (не менее 2 из 3 критериев)
<p>I. Офтальмологические признаки присутствуют, если имеется положительный ответ, по крайней мере, на один из следующих вопросов:</p> <ul style="list-style-type: none"> – имеете ли вы ежедневное, устойчивое ощущение сухости глаз в течение 3 месяцев?; – имеете ли вы рецидивирующее ощущение «песка» или «соринки» в глазах?; – используете ли вы заменители слез более чем 3 раза в сутки? 	<p>1. Положительный результат исследования сыворотки крови на анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B-антитела или положительный РФ и АНФ в титре более 1:320</p>
<p>II. Стоматологические признаки присутствуют, если имеется положительный ответ, по крайней мере, на один из следующих вопросов:</p> <ul style="list-style-type: none"> – имеете ли вы ежедневное ощущение сухости рта в течение >3 месяцев?; – имеете ли вы рецидивирующую или постоянную припухлость слюнных желез?; – часто ли вы употребляете жидкость для смачивания сухой пищи? 	<p>2. Выявление при биопсии слюнных желез губы фокального лимфоцитарного сиалоаденита с размерами фокального очага не менее 4 мм²</p>
<p>III. Объективные признаки офтальмологического поражения определяются как положительные при наличии, как минимум, одного из следующих тестов:</p> <ul style="list-style-type: none"> – тест Ширмера, выполненный без анестезии (= 5 мм за 5 мин); – бенгальская роза или другие офтальмологические окраски (>4 согласно Bijsterveld's количественной оценке) 	<p>3. Подтвержденный тестом синдром «сухого глаза», при условии, что пациент не использует глазные капли и за последние пять лет не выполнялись операции на роговице и веках</p>
<p>IV. Гистопатология:</p> <ul style="list-style-type: none"> – очаговый лимфоцитарный сиалоаденит в малых слюнных железах, оцененный экспертом-гистопатологом с количеством фокусов = или >1, определяемым как количество лимфоидных фокусов, содержащих 50 лимфоцитов и > в 4 мм² ткани железы 	
<p>V. Объективные признаки поражения слюнных желез определяются как положительный результат, по крайней мере, одним из следующих диагностических тестов:</p> <ul style="list-style-type: none"> – нестимулированная общая саливация (= или <1,5 мл за 15 мин); – сиалография околушных слюнных желез диффузных сиалоэктазов (точечных, полости или деструктивный образец) без признаков обструкции в главных протоках; – сцинтиграфия слюнных желез, показывающая задержку поглощения, сниженную концентрацию и/или сниженную экскрецию индикатора 	
<p>VI. Наличие аутоантител к Ro/SS – А- или La/SS – В-антигенам, или оба в сыворотке</p>	
<p>У больного без какого-либо связанного заболевания БШ может быть определена при наличии любых 4 из 6 диагностических критериев и обязательного присутствия V или VI критерия или при наличии 3 из 4 объективных критериев (III, IV, V, VI). У больного с потенциально связанным заболеванием (для примера, другое хорошо определяемое соединительнотканное заболевание), наличие I или II плюс любые два из критериев III, IV, V могут рассматриваться как указывающие на наличие СШ</p>	

продукции провоспалительных цитокинов [23, 24]. Белок Ro60 является маркером дефектных РНК в ядре клетки [28, 29]. В эксперименте при дефиците Ro60 развиваются гетерогенные аутоиммунные синдромы [30–32]. Не исключена триггерная роль инфекции вирусом Эпштейн – Барр, которая, предположительно, заключается в повышении уровня антител к белку Ro60 через механизм мимикрии эпитопов антигенов вируса и белка Ro60 [33, 34]. Недавние исследования продемонстрировали ведущую роль эпителия в развитии аутоиммунной реакции, на основании чего для определения этиологии заболевания был предложен термин «аутоиммунный эпителиит» [4–6].

Некоторые данные указывают на иммунопосредованные механизмы поражения ЦНС. В ЦСЖ у пациентов с СШ и поражением нервной системы может наблюдаться лимфоцитарный плеоцитоз и повышенный уровень IgG, что не исключает интраклеточную продукцию антител [35], также в ЦСЖ выявлена интраклеточная активация комплекса комплемента [36]. Данные биопсии мозга при синдроме Шегрена с поражением ЦНС свидетельствуют о наличии воспалительной васкулопатии с инфильтрацией мононуклеарами, у некоторых пациентов с повышенными уровнями Ro-антител выявлен некротизирующий васкулит [37]. Признаки церебрального ангиита были продемонстрированы при СШ с поражением ЦНС по данным церебральной ангиографии, при этом выявлена выраженная корреляция между степенью повреждения сосудов по результатам ангиографии и наличием анти-Ro-антител [7]. Результаты приведенных исследований указывают на церебральную васкулопатию как возможный механизм поражения ЦНС при СШ. Участие анти-Ro/SS-A-антител в развитии васкулопатии также показано в иммуногистохимическом исследовании, в котором содержащая анти-Ro/SS-A антитела сыворотка крови пациентов с СШ и поражением ЦНС окрашивала цитоплазму и клеточные мембраны клеток HUVEC [8]. Поражение церебральных сосудов, ассоциированное с СШ, достаточно часто описывают в литературе [38–41]. Так, в 2016 г. опубликован клинический случай женщины с множественными аневризматическими дилатациями сосудов головного мозга и внутричерепным кровоизлиянием, ассоциированными с первичным СШ [42]. По данным других исследователей, было выявлено 14 случаев некротизирующего васкулита по результатам биопсии периферических нервов у пациентов с первичным СШ, соответствующим современным критериям диагностики [43]. Таким образом, имеется значительный пул данных, указывающих на связь анти-Ro/SS-A-антител с развитием васкулопатии нервной системы.

В первом клиническом наблюдении представлена неврологическая манифестация СШ в виде ре-

цидивирующей невропатии зрительного нерва – синдрома, являющегося частым проявлением других воспалительных неврологических заболеваний. Данные о широком разнообразии неврологических проявлений СШ диктуют необходимость включения его в список дифференциального диагноза при неясном неврологическом дефиците. Анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антитела обнаруживаются, соответственно, в 70–100 % и 40–90 % случаев у пациентов с СШ [44]. Присутствие этих аутоантител является одним из классификационных критериев диагностики СШ [45]. Чувствительность исследования Анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антител при СШ составляет 83,7 %, специфичность – 91,5 %.

Согласно критериям Американского колледжа ревматологии от 2012 г. [45], СШ может быть установлен пациентам, имеющим, по крайней мере, 2 из 3 следующий критериев: 1) положительный результат исследования сыворотки крови на анти-Ro/SS-A- и/или анти-La/SS-B-антитела или положительный РФ и АНФ в титре более 1:320; 2) выявление при биопсии слюнных желез губы фокального лимфоцитарного сиалоаденита с размерами фокального очага не менее 4 мм²; 3) подтвержденный тестом синдром «сухого глаза», при условии, что пациент не использует глазные капли и за последние пять лет не выполнялись операции на роговице и веках.

Рассматриваемый в первом клиническом случае пациент полностью соответствует международным критериям. На его примере демонстрируется начало развития синдрома Шегрена с поражения нервной системы, которое за год предшествовало развитию характерной клинической картины заболевания.

Во втором клиническом случае представлен вариант вероятного паранеопластического васкулита головного мозга, ассоциированного с анти-Ro/SS-A-антителами, на фоне отсроченного рецидива онкологического заболевания. В этом наблюдении с учетом данных анамнеза можно предполагать влияние коморбидности. Лучевая терапия в анамнезе не исключает радиационно-индуцированную церебральную васкулопатию. Сроки развития васкулопатии варьируются в широких пределах – от 2 до 25 лет, а уязвимость мелких сосудов и капилляров при воздействии радиации объясняется высокой чувствительностью эндотелиальных клеток, что широко освещено в литературе [46]. Активным фоновым заболеванием у пациентки является аутоиммунный тиреоидит с заместительной гормональной терапией, что могло послужить причиной развития лейкоэнцефалопатии, но не объясняло вовлечение в патологический процесс мозговых оболочек [47]. Показатели активного воспаления в рутинных лабораторных исследованиях, наличие воспалительного патологического процесса с вовлечением как паренхимы, так и оболочек головного мозга, высокий уровень антител к SS-A-антигену

позволили предположить у пациентки церебральный васкулит, ассоциированный с антителами к SS-A-антигену.

За период обследования пациентки, охватывавший несколько месяцев и включавший две госпитализации, основной диагностический поиск был направлен на исключение метастазирования меланомы, несмотря на более чем десятилетний безрецидивный период. В последующем рецидив онкологического процесса был подтвержден. Однако ряд проявлений неврологического заболевания не соответствовал последующему диагнозу. Флюктуирующее течение с длительным эффектом стероидной терапии, очагово-диффузные симметричные изменения сигнала на МРТ головного мозга, без структурных признаков, характерных для метастазов, данные ПЭТ/КТ, выявившие характерные признаки метастазирования только по ходу оболочек мозга, воспалительные изменения по данным лабораторных тестов крови и ЦСЖ — все это позволило обосновывать аутоиммунный, паранеопластический по временным характеристикам процесс, ассоциированный с анти-SS-A-антителами.

Таким образом, в статье представлен случай достоверного синдрома Шегрена с неврологической манифестацией и вероятный васкулит ЦНС, ассоциированный с анти-Ro/SS-A-антителами и развившийся на фоне отсроченного рецидива онкологического заболевания. В обоих случаях анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антитела выявлены при расширенном обследовании, что в дальнейшем послужило основанием для диагностики разных нозологических категорий. Эти данные указывают на множественные механизмы действия анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антител в ЦНС, которые требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Precipitating autoantibodies in Sjogren's disease / J. R. Anderson, K. Gray, J. S. Beck, W. F. Kinnear // *The Lancet*. — 1961. — № 278 (7200). — P. 456–460.
2. Schulte-Pelkum J., Fritzler M., Mahler M. Latest update on the Ro/SS-a autoantibody system // *Autoimmunity Reviews*. — 2009. — № 8 (7). — P. 632–637. doi: 10.1016/j.autrev.2009.02.010.
3. Ghillani P., Andr'e C., Toly C. et al. Clinical significance of anti-Ro52 (TRIM21) antibodies non-associated with anti-SSA 60kDa antibodies: results of a multicentric study // *Autoimmunity Reviews*. — 2011. — № 10 (9). — P. 509–513. doi: 10.1016/j.autrev.2011.03.004.
4. Tzioufas A. G., Kapsogeorgou E. K., Moutsopoulos H. M. Pathogenesis of Sjogren's syndrome: what we know and what we should learn // *J. Autoimmun.* — 2012. — № 39 (1–2). — P. 4–8. doi: 10.1016/j.jaut.2012.01.002.
5. Mitsias D. I., Kapsogeorgou E. K., Moutsopoulos H. M. The role of epithelial cells in the initiation and perpetuation of autoimmune lesions: lessons from Sjogren's syndrome (autoimmune epithelitis) // *Lupus*. — 2006. — № 12 (6). — P. 523–532. doi: 10.1111/j.1601-0825.2006.01292.x.
6. Mavragani C. P., Moutsopoulos H. M. The geoepidemiology of Sjogren's syndrome // *Autoimmun. Rev.* — 2010. — № 9 (5). — P. A305–A310. doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.004.
7. Alexander E. L., Ranzenbach M. R., Kumar A. J. et al. Anti-Ro (SS-A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjogren's syndrome (CNS-SS): clinical, neuroimaging, and angiographic correlates // *Neurology*. — 1994. — № 44. — P. 899–908.
8. Alexander E. L., Ranzenbach M. R., Kumar A. J. et al. Anti-Ro (SS-A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjogren's syndrome (CNS-SS): clinical, neuroimaging, and angiographic correlates // *Neurology*. — 1994. — № 44. — P. 899–908.
9. Hernández-Molina G., Leal-Alegre G., Michel-Peregrina M. The meaning of anti-Ro and anti-La antibodies in primary Sjogren's syndrome // *Autoimmun. Reviews*. — 2011. — № 10. — P. 123–125. doi: 10.1016/j.autrev.2010.09.001.
10. Lafitte C., Amoura Z., Cacoub P. et al. Neurological complications of primary Sjogren's syndrome // *J. Neurol.* — 2001. — № 248 (7). — P. 577–584.
11. Malinow K. L., Molina R., Gordon B. et al. Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjogren's syndrome // *Ann. Intern. Med.* — 1985. — № 103. — P. 344–350.
12. Soliotis F. C., Mavragani C. P., Moutsopoulos H. M. Central nervous system involvement in Sjogren's syndrome // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. — № 63 (6). — P. 616–620. doi: 10.1136/ard.2003.019497.
13. Guillermo Carvajal Alegria, Dewi Guellec, Xavier Mariette et al. on behalf of the Assessment of Systemic Signs and Evolution in Sjogren's Syndrome (ASSESS) group. 14. Epidemiology of neurological manifestations in Sjogren's syndrome: data from the French ASSESS Cohort // *Rheumatic and Musculoskeletal Diseases*. — 2016. — № 2 (1). — P. e000179. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000179.
15. Tengner P., Halse A.-K., Haga H.-J. et al. Detection of anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibody-producing cells in salivary glands from patients with Sjogren's syndrome // *Arthritis & Rheumatism*. — 1998. — № 41 (12). — P. 2238–2248. doi: 10.1002/1529-0131(199812)41:12<2238::AID-ART20>3.0.CO;2-V.
16. Ellen De Langhe, Xavier Bossuyt, Long Shen et al. Evaluation of Autoantibodies in Patients with Primary and Secondary Sjogren's Syndrome // *Open Rheumatol. J.* — 2017. — № 11. — P. 10–15. doi: 10.2174/1874312901711010010.
17. Rhodes D. A., Ihrke G., Reinicke A. T. et al. The 52 000 MW Ro/SS-A autoantigen in Sjogren's syndrome/systemic lupus erythematosus (Ro52) is an interferon- γ -inducible tripartite motif protein associated with membrane proximal structures // *Immunology*. — 2002. — № 106 (2). — P. 246–256. doi: 10.1046/j.1365-2567.2002.01417.x.
18. Kong H. J., Anderson D. E., Lee C. H. et al. Cutting edge: autoantigen Ro52 is an interferon inducible E3 ligase that ubiquitinates IRF-8 and enhances cytokine expression in macrophages // *The Journal of Immunology*. — 2007. — № 179 (1). — P. 26–30. doi: https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.1.26.
19. Identification of genes differentially regulated by interferon α , β , or γ using oligonucleotide arrays / S. D. Der, A. Zhou, B. R. G. Williams and R. H. Silverman // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 1998. — № 95 (26). — P. 15623–15628.
20. Strandberg L., Ambrosi A., Espinosa A. et al. Interferon- α induces up-regulation and nuclear translocation of the Ro52 autoantigen as detected by a panel of novel Ro52-specific monoclonal antibodies // *Journal of Clinical Immunology*.

gy. — 2008. — № 28 (3). — P. 220–231. doi:10.1007/s10875-007-9157-0.

21. Geiss G. K., Salvatore M., Tumpey T. M. et al. Cellular transcriptional profiling in influenza a virus-infected lung epithelial cells: the role of the nonstructural NS1 protein in the evasion of the host innate defense and its potential contribution to pandemic influenza // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 2002. — № 99 (16). — P. 10736–10741. doi: 10.3201/eid1201.051186.

22. Zimmerer J. M., Lesinski G. B., Radmacher M. D. et al. STAT1-dependent and STAT1-independent gene expression in murine immune cells following stimulation with interferon-alpha // Cancer Immunology, Immunotherapy. — 2007. — № 56 (11). — P. 1845–1852.

23. Yoshimi R., Chang T. H., Wang H. et al. Gene disruption study reveals a nonredundant role for TRIM21/Ro52 in NF- κ B-dependent cytokine expression in fibroblasts // The Journal of Immunology. — 2009. — № 182 (12). — P. 7527–7538. doi: 10.4049/jimmunol.0804121.

24. Espinosa A., Dardalhon V., Brauner S. et al. Loss of the lupus autoantigen Ro52/Trim21 induces tissue inflammation and systemic autoimmunity by dysregulating the IL-23-Th17 pathway // Journal of Experimental Medicine. — 2009. — № 206 (8). — P. 1661–1671. doi: 10.1084/jem.20090585.

25. Yoshimi R., Ishigatsubo Y., Ozato K. Autoantigen TRIM21/Ro52 as a possible target for treatment of systemic lupus erythematosus // International Journal of Rheumatology. — 2012. — № 2012(2012). — 11 p. Article ID 718237. doi: 10.1155/2012/718237.

26. Rajsbaum R., Stoye J. P., O'Garra A. Type I interferon-dependent and -independent expression of tripartite motif proteins in immune cells // Eur. Journ. of Immunology. — 2008. — № 38 (3). — P. 619–630.

27. TRIM family proteins and their emerging roles in innate immunity / K. Ozato, D. M. Shin, T. H. Chang, H. C. Morse III // Nature Reviews Immunology. — 2008. — № 8 (11). — P. 849–860. doi: 10.1038/nri2413.

28. Karlson M., Jakobsen K., Jonsson R. et al. Expression of Toll-Like Receptors in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Primary Sjögren's Syndrome // Scand. J. Immunol. — 2017. — № 85 (3). — P. 220–226. doi: 10.1111/sji.12520.

29. Binding of the 60-kDa Ro autoantigen to Y RNAs: evidence for recognition in the major groove of a conserved helix / C. D. Green, K. S. Long, H. Shi, S. L. Wolin // RNA. — 1998. — № 4 (7). — P. 750–765.

30. Belisova A., Semrad K., Mayer O. et al. RNA chaperone activity of protein components of human Ro RNPs // RNA. — 2005. — № 11 (7). — P. 1084–1094. doi: 10.1261/rna.7263905.

31. Wolin S. L., Reinisch K. M. The Ro 60 kDa autoantigen comes into focus: Interpreting epitope mapping experiments on the basis of structure // Autoimmunity Reviews. — 2006. — № 5 (6). — P. 367–372. doi: 10.1016/j.autrev.2005.10.004/

32. O'Brien C. A., Wolin S. L. A possible role for the 60-kD Ro autoantigen in a discard pathway for defective 5S rRNA precursors // Genes and Development. — 1994. — № 8 (23). — P. 2891–2903. doi: 10.1101/gad.8.23.2891.

33. Chen X., Smith J. D., Shi H. et al. The Ro autoantigen binds misfolded U2 small nuclear RNAs and assists mammalian cell survival after UV irradiation // Current Biology. — 2003. — № 13 (24). — P. 2206–2211. doi: 10.1016/j.cub.2003.11.028.

34. Doria A., Canova M., Tonon M. et al. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus // Autoimmunity Reviews. — 2008. — № 8 (1). — P. 24–28. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.019.

35. Poole B. D., Templeton A. K., Guthridge J. M. et al. Aberrant Epstein-Barr viral infection in systemic lupus erythe-

matusus // Autoimmunity Reviews. — 2009. — № 8 (4). — P. 337–342. doi: 10.1016/j.autrev.2008.12.008.

36. Evidence of an immunopathogenic basis for central nervous system disease in primary Sjögren's syndrome / E. L. Alexander, J. E. Lijewski, M. S. Jerdan, G. E. Alexander // Arthritis. Rheum. — 1986. — № 29. — P. 1223–1231. doi: 10.1002/art.1780291007.

37. Sanders M. E., Alexander E. L., Koski C. L. et al. Detection of activated terminal complement (C5b-9) in cerebrospinal fluid from patients with central nervous system involvement of primary Sjögren's syndrome or systemic lupus erythematosus // J. Immunol. — 1987. — № 138. — P. 2095–2099.

38. Alexander E. L. Neurologic disease in Sjögren's syndrome: mononuclear inflammatory vasculopathy affecting central/peripheral nervous system and muscle. A clinical review and update of immunopathogenesis // Rheum. Dis. Clin. North Am. — 1993. — № 19. — P. 869–908.

39. Alfonso Massara, Sara Bonazza, Gabriella Castellino et al. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome: unusual, but not unremarkable - clinical, serological characteristics and outcomes in a large cohort of Italian patients // Rheumatology (Oxford). — 2010. — № 49. — P. 1540–1549. doi: 10.1093/rheumatology/keq111.

40. Recurrence of subarachnoid hemorrhage due to the rupture of cerebral aneurysms in a patient with Sjögren's syndrome: case report / K. Hayashi, Y. Morofuji, K. Suyama, I. Nagata // Neurol. Med. Chir. (Tokyo). — 2010. — № 50. — P. 658–661. doi: 10.2176/nmc.50.658.

41. Giordano M. J., Commins D., Silbergeld D. L. Sjögren's cerebritis complicated by subarachnoid hemorrhage and bilateral superior cerebellar artery occlusion: case report // Surg. Neurol. — 1995. — № 43. — P. 48–51. doi: 10.1016/0090-3019(95)80037-H.

42. Feist E., Hermann K. G., Dankof A. Vasculopathy in Sjögren's syndrome // Z. Rheumatol. — 2009. — № 68. — P. 305–311. doi: 10.1007/s00393-008-0400-8/

43. Primary Sjögren's syndrome presenting with multiple aneurysmal dilatation of cerebral arteries and causing repetitive intracranial hemorrhage / Komatsu T., Mitsumura H, Yuki I, Iguchi Y. // J. Neurol. Sci. — 2016. — № 15 (365). — P. 124–125. doi: 10.1016/j.jns.2016.04.035.

44. Terrier B., Lacroix C., Guillemin L. et al. Diagnostic and prognostic relevance of neuromuscular biopsy in primary Sjögren's syndrome-related neuropathy // Arthritis Rheum. — 2007. — № 57 (8). — P. 1520–1529. doi: 10.1002/art.23102.

45. Wenzel J., Gerdson R., Uerlich M. et al. Antibodies targeting extractable nuclear antigens: historical development and current knowledge // Br. Journ. of Dermatology. — 2001. — № 145 (6). — P. 859–867. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04577.x.

46. Shiboski S. C., Shiboski C. H., Criswell L. A. et al. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort For The Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (Sicca) Research Groups // Arthritis Care & Research. — 2012. — № 64 (4). — P. 475–487. doi: 10.1002/acr.21591.

47. Penagaricano J. A., Linskey M. E., Ratanatharathorn V. Accelerated cerebral vasculopathy after radiation therapy to the brain // Neurol. India. — 2004. — № 52. — P. 482–486.

48. Kirshner H. S. Hashimoto's encephalopathy: a brief review // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. — 2014. — № 14 (9). — P. 476. doi: 10.1007/s11910-014-0476-2.

Дата поступления статьи 06.09.2017

Дата публикации статьи 23.10.2017

ПАМЯТКА ДЛЯ АВТОРОВ

«Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» — официальный научный журнал СПбГМУ, 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. Выделение 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> (рус.)

• 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 помогли 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, должностные 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. Л., Цег А. Н., Усубалиев Л. 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 imemeni 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=bgp>.

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 четко 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 подрисуночной подписью. Кроме того, для каждого рисунка должен быть предоставлен отдельный файл того программного обеспечения, в котором рисунок был выполнен (*.png, *.xls, *.cdg и т. п.). Ссылки на рисунки в тексте обязательны. Подрисуночные подписи 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 изображение 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 подрисовочную 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 издателем/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