



Н.в. Павлов

PAVLOV UN

THE SCIENCE NOT

of Pavlov U

Uchyonye zapiski Sankt-Peterb
meditsinskogo universitet

Editor-in
Sergei F. BA

Vol. XXVII • 1

SAINT PETE
2021

ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦ
имени академика И.

УЧЕБ ЗАПИ

Санкт-Петербургского
медицинского университета

Главный редактор
С. Ф. БАГН

Том XXVII • №

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2020

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Главный редактор – Багненко Сергей Фёдорович, 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

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

Витрищак 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, заслуженный деятель науки 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

Власов Тимур Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, директор научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

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», Санкт-Петербург, Россия

Захаренко Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по онкологии, руководитель отдела абдоминальной онкологии НИИ хирургии и неотложной медицины, профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

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, 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

Клюковкин Константин Сергеевич – доктор медицинских наук, проректор по послевузовскому образованию, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Корольков Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, 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 СПбГБУЗ «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, Санкт-Петербург, Россия

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, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент 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» ФГБУ «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 им. академика 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, Санкт-Петербург, Россия

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-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург)

В. Л. Быков – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург)

А. А. Воробьев – акад. РАН (Москва)

Г. И. Воробьев – акад. РАН (Москва)

А. М. Дыгай – д-р мед. наук, проф. (Томск)

Н. В. Корнилов – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

М. Т. Луценко – д-р мед. наук, 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-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург)

А. С. Тиганов – акад. РАН (Москва)

И. С. Фрейдлин – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

Н. А. Яицкий – акад. РАН (Санкт-Петербург)

Г. Г. Лежава – д-р мед. наук, 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

Assistant Editor –

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

S. Kh. Al-Shukri – 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.
T. D. Vlasov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. K. Dulaev – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Zakharenko – 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.
K. S. Klyukovkin – Dr. Sci. (Med.)
A. Yu. Korolkov – Dr. Sci. (Med.)
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

E. K. Ailamazyan – Academician, Russian
Academy of Sciences (Saint Petersburg)
Yu. S. Astakhov – prof. (Saint Petersburg)
V. L. Bykov – prof. (Saint 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 (Saint Petersburg)
M. T. Lytsenko – prof. (Blagoveshchensk)
L. V. Potashov – Corresponding Member, Russian
Academy of Sciences (Saint Petersburg)
M. R. Sapin – Academician, Russian Academy
of Sciences (Moscow)
S. B. Seredenin – academician RAS (Moscow)
A. A. Scoromets – academician RAS
(Saint Petersburg)
M. M. Solovjov – prof. (Saint Petersburg)
A. S. Tiganov – Academician, Russian Academy
of Sciences (Moscow)
Academy of Sciences (Saint Petersburg)
I. S. Freidlin – Corresponding Member, Russian
Academy of Sciences (Saint Petersburg)
N. A. Yaitsky – Academician, Russian Academy
of Sciences (Saint 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 «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches for scientific degree of a Candidat of Science and of a Doctor of Science.

СОДЕРЖАНИЕ

Исторический материал

Зимин И. В., Журавлёв А. А.

ПРЕПОДАВАНИЕ ОДОНТОЛОГИИ В ПЕТРОГРАДСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ В 1918 – НАЧАЛЕ 1920-х гг.	9
---	---

Орлова А. П.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ БОРЬБЫ С ЭПИДЕМИЯМИ В 1915–1916 гг. (по материалам Царскосельского уезда)	16
--	----

Обзоры и лекции

Хамид З. М., Василевский Д. И., Корольков А. Ю., Баландов С. Г.

СИНДРОМ КОМПРЕССИИ ЧРЕВНОГО СТВОЛА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ (обзор литературы)	23
--	----

Оригинальные работы

Куликов Д. В., Корольков А. Ю.

РОЛЬ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ПАРАПАНКРЕАТИТА В ТЕЧЕНИИ РАННЕЙ ФАЗЫ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА	29
--	----

Романихин А. И., Горбунков С. Д., Ковалев М. Г., Акопов А. Л.

ВЛИЯНИЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ АНАТОМИЧЕСКИХ РЕЗЕКЦИЙ ЛЕГКИХ	34
--	----

Перминова А. А., Митрофанова Л. Б., Сухоцкая А. А., Баиров В. Г.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ФОРМ ВРОЖДЕННОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА ДО ЭТАПА ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЗАЛИТЫХ ПРЕПАРАТОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ	41
---	----

Тюсова О. В., Исаева Е. Р., Юсупов В. В., Мордвинкина С. А., Ефимов Д. А., Власов Т. Д.

ДИНАМИКА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СТУДЕНТОВ В ПЕРИОД ОБУЧЕНИЯ В ВУЗЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ИХ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ГОТОВНОСТИ К ОБУЧЕНИЮ	50
--	----

Архипова Л. Ю., Свищева А. А.

ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО, СОЦИАЛЬНОГО И ЦЕННОСТНОГО КОМПОНЕНТА ЗДОРОВЬЯ В СТРУКТУРЕ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЕЖИ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА	59
--	----

Кольцова О. В., Сафонова П. В., Кутукова О. С.

ПСИХОСОЦИАЛЬНОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПРИ ТЕСТИРОВАНИИ НА ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА: НА ЧТО ОБРАТИТЬ ВНИМАНИЕ?	65
--	----

Чирский В. С., Андреева Е. А., Юзвинкевич А. К.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ СЕПСИСЕ	72
--	----

Калашникова О. Б., Иванова М. О., Волков Н. П., Кондакова Е. В., Измайлова Е. А., Бархатов И. М.,
Гиндина Т. Л., Бабенко Е. В., Михайлова Н. Б., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА: РЕЗУЛЬТАТЫ 10-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ	80
--	----

Наблюдения из практики

Волкова А. Р., Семикова Г. В., Черная М. Е., Остроухова Е. Н., Лискер А. В., Волкова Е. В.

БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО – КУШИНГА: ЛАБИРИНТЫ ДИАГНОСТИКИ	97
---	----

Правила для авторов	105
---------------------------	-----

CONTENTS

Historical materials

Zimin I. V., Zhuravlyov A. A.

ODONTOLOGY TEACHING AT THE PETROGRAD MEDICAL INSTITUTE IN 1918 – EARLY 1920s	9
---	---

Orlova A. P.

FEW ASPECTS OF EPIDEMICS CONTROL IN 1915–1916 (on resources of Tsarskoselskiy uyezd)	16
---	----

Reviews and lectures

Khamid Z. M., Vasilevsky D. I., Korolkov A. Yu., Balandov S. G.

CELIAC TRUNK COMPRESSION SYNDROME: MODERN IDEAS ABOUT THE PROBLEM (review of literature)	23
---	----

Original papers

Kulikov D. V., Korolkov A. Yu.

INFLUENCE OF ENZYMATIC PARAPANCREATITIS ON THE EARLY PHASE OF ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS	29
---	----

Romanikhin A. I., Gorbunkov S. D., Kovalev M. G., Akopov A. L.

THE INFLUENCE OF THE PREOPERATIVE REHABILITATION ON THE RESULTS OF ANATOMICAL LUNG RESECTIONS	34
--	----

Perminova A. A., Mitrofanova L. B., Sukhotskaya A. A., Bairov V. G.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CONGENITAL HYPERINSULINISM BEFORE THE STAGE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF PARAFFIN-EMBEDDED SPECIMENS OF PANCREAS IN CHILDREN	41
--	----

Toussova O. V., Isaeva E. R., Yusupov V. V., Mordvinkina S. A., Efimov D. A., Vlasov T. D.

THE DYNAMICS OF THE PSYCHOEMOTIONAL STATE OF STUDENTS DURING THE PERIOD OF STUDYING AT THE UNIVERSITY DEPENDING ON THE LEVEL OF THEIR PSYCHOLOGICAL READINESS FOR LEARNING	50
--	----

Arkhipova L. Yu., Svishcheva A. A.

ASSESSMENT OF THE PHYSICAL, SOCIAL AND VALUE COMPONENT OF HEALTH IN THE STRUCTURE OF HEALTHY LIFESTYLE AMONG THE STUDENT YOUTH OF MEDICAL UNIVERSITY	59
--	----

Koltsova O. V., Safonova P. V., Kutukova O. S.

PSYCHOSOCIAL COUNSELING WHEN TESTING FOR HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS: WHAT TO FOCUS ON?	65
---	----

Chirskij V. S., Andreeva E. A., Yuzvinkevich A. K.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF VASCULAR LESIONS OF THE MICROVASCULATURE IN SEPSIS	72
---	----

Kalashnikova O. B., Ivanova M. O., Volkov N. P., Kondakova E. V., Izmailova E. A., Barhatov I. M., Gindina T. L.,
Babenko E. V., Mikhailova N. B., Moiseev I. S., Kulagin A. D.

PROGNOSTIC FACTORS AND EFFECTIVENESS OF THE FIRST-LINE THERAPY FOR CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: RESULTS OF 10-YEAR FOLLOW-UP	80
--	----

Observation from practice

Volkova A. R., Semikova G. V., Chernaya M. E., Ostrouhova E. N., Lisker A. V., Volkova E. V.

CUSHING'S SYNDROME: DIAGNOSTIC LABYRINTHS	97
---	----

Regulations for authors	105
-------------------------------	-----



© СС © И. В. Зимин, А. А. Журавлёв, 2020
УДК 616.314:378.961 (470.23-2).93/94
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-9-15

Посвящается 60-летию открытия Стоматологического факультета

И. В. Зимин, А. А. Журавлёв*

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

ПРЕПОДАВАНИЕ ОДОНТОЛОГИИ В ПЕТРОГРАДСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ В 1918 – НАЧАЛЕ 1920-х гг.

Поступила в редакцию 11.07.2020 г.; принята к печати 06.11.2020 г.

Резюме

Рассматриваются изменения, происходившие в Петроградском медицинском институте в период Гражданской войны с преподаванием одонтологии. Изменения коснулись преподавательского состава, а также студентов. Рост влияния партийной ячейки в институте способствовал уходу «буржуазных» преподавателей.

Ключевые слова: Петроградский медицинский институт, Гражданская война, преподавание одонтологии, Р. Б. Жуховецкий

Для цитирования: Зимин И. В., Журавлёв А. А. Преподавание одонтологии в Петроградском медицинском институте в 1918 – начале 1920-х гг. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(3):9–15. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-9-15.

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

Igor V. Zimin*, Alexander A. Zhuravlyov

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

ODONTOLOGY TEACHING AT THE PETROGRAD MEDICAL INSTITUTE IN 1918 – EARLY 1920s

Received 11.07.2020; accepted 06.11.2020

The article considers the changes that took place in the Petrograd Medical Institute during the Civil War in the teaching of odontology. Changes affected the teaching staff, as well as students. The growth of the influence of the Party cell in the Institute contributed to the withdrawal of «bourgeois» teachers.

Keywords: Petrograd Medical Institute, Russian Civil War, teaching of odontology, R. B. Zhukhovetskiy

For citation: Zimin I. V., Zhuravlyov A. A. Odontology teaching at the Petrograd Medical Institute in 1918 – early 1920s. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(3):9–15. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-9-15.

* **Corresponding author:** Alexander A. Zhuravlyov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: crane_62@mail.ru.

Создание Женского медицинского института в Петербурге привело к тому, что впервые была образована самостоятельная кафедра одонтологии в стенах высшей медицинской школы. Просуществовала она до 1904 г., когда институт перешел в подчинение Министерства народного просвещения. Мы рассмотрели преподавание одонтологии в Петербургском Женском медицинском институте

в 1898 – 1917 гг. в статье, опубликованной в журнале «Пародонтология» [1, с. 74 – 78]. Данная статья является продолжением, в ней мы рассмотрим, какие изменения происходили в преподавании одонтологии в период Гражданской войны и начала Новой экономической политики.

Вернувшийся с фронта после окончания Первой мировой войны профессор Ф. А. Звержховский

приступил к работе в институте — чтению лекций, проведению практических занятий и приему экзаменов у выпускников зубоучебных школ. Приход к власти большевиков способствовал изменению преподавания в высших медицинских школах. В 1918 г. Советская власть решила провести реформу в системе высших учебных заведений, в том числе и медицинских институтов и факультетов. Для реформирования преподавания одонтологии в Петрограде была создана комиссия, в которую от института вошли Ф. А. Звержховский и В. А. Тиле. Комиссия приняла резолюцию, в которой достаточно подробно рассматривался вопрос о преподавании курса одонтологии и его месте в медицинском образовании. Предлагалось: «1. Включить преподавание зубных болезней во всем их объеме в обязательный курс медицинских факультетов государственных университетов, а в Петрограде кроме того, в обязательный курс медицинского института и Военно-медицинской академии. Звание же зубного врача и право практики по этой специальности предоставлять впредь лишь лицам, окончившим медицинский факультет, Петроградский медицинский институт или Военно-медицинскую академию, то есть, получивших общее медицинское образование. 2. Для исполнения указанной цели на каждом медицинском факультете государственных университетов, а в Петрограде кроме того в медицинском институте и Военно-медицинской академии надлежит учредить две кафедры зубных болезней: одну, включающую в предметы преподавания 4-го курса медицинского факультета и другую, включающую в предметы преподавания 5-го курса. Первая кафедра должна являться теоретической, представляя как бы пропедевтический курс зубных болезней, вторая должна являться клинической кафедрой (клиника болезней зубов и полости рта). 3. Для успешного исполнения кафедрами возложенных на них задач надлежит отвести кафедре 4-го курса не менее трех лекционных часов в неделю, что же касается количества часов обязательных практических работ, то таковое устанавливается соответствующими профессорами с одобрения факультета» [2, л. 5]. Правление и факультетское собрание одобрило предложенную резолюцию и направило в Научно-медицинский отдел положительное заключение по этому вопросу.

Следующим шагом реформы стало решение Советского правительства о закрытии зубоучебных школ, при этом зубным врачам разрешалось поступать на II курс университетов. Принципиально, что преподавание одонтологии было включено в обязательный курс медицинского образования.

В начале 1919 г. профессор Ф. А. Звержховский обратился к директору института с просьбой отпустить его с научной целью в Польшу: практически это стало фактическим его отъездом из Советской России. Мы можем предполагать, что

могло заставить Франца Александровича покинуть институт, в котором он отработал почти 20 лет. Оставляя кафедру, Ф. А. Звержховский возложил преподавание на Р. Б. Жуховецкого.

Рудольф Борисович Жуховецкий родился в г. Житомире Волынской губернии в 1877 г. Среднее образование получил в Житомирской первой гимназии, затем поступил на зубоучебные курсы, по окончании которых держал государственные экзамены при Юрьевском университете и в 1900 г. получил диплом на звание зубного врача. В том же году приехал в Петроград и, считая себя еще не подготовленным к самостоятельной практике, начал работать при зубоучебном отделении института Елены Павловны. В следующем году, по предложению заведующего зубоучебным отделением Петербургского медицинского института Ф. А. Звержховского, начал работать в качестве врача-ординатора при вышеуказанном институте, где трудился до 1907 г. С 1907 г., как исполняющему обязанности младшего ассистента, ему поручили вести занятия со слушательницами института, как в секционной больнице, так и на приемах больных в клинике. В начале 1913 г., по рапорту профессора А. А. Кадыяна, он был представлен на открытую при зубоучебном отделении института должность лаборанта и Советом института утвержден в этой должности. Во время войны, весной 1915 г., профессор Ф. А. Звержховский поручил ему читать практические лекции на трупах при кафедре оперативной хирургии Императорской Военно-медицинской академии, а по окончании занятий на трупах все группы студентов занимались под его руководством на приемах в клиниках Петроградского медицинского института. 7 декабря 1918 г. Факультетское собрание Петроградского медицинского института избрало его на должность младшего ассистента при кафедре зубных болезней. В осеннем семестре 1918 г., по предложению заведующего госпитальной хирургической клиникой приват-доцента А. И. Морозовой, Р. Б. Жуховецкий прочел в ее присутствии две лекции ассистентам и врачам-ординаторам клиники по удалению зубов, а затем занимался с группами приемом больных. Наряду с этим, Р. Б. Жуховецкий работал еще в ряде мест. С 1903 по 1918 г. он состоял зубным врачом Михайловского артиллерийского училища и с 1913 по 1917 г. — зубным врачом Николаевского кавалерийского училища [3, л. 9 — 9об.].

Таким образом, к 1920 г. Р. Б. Жуховецкий имел за плечами внушительный стаж практической, научной и преподавательской работы. Поэтому в апреле 1920 г. факультетское собрание института приняло решение назначить «временно заведующим кафедрой зубных болезней Р. Б. Жуховецкого» [4, л. 29]. По распоряжению Военного комиссара высших медицинских учебных заведений Петрограда М. Д. Мизлига, который навел справки о деятельности Ф. А. Звержховского за границей,



Занятия по одонтологии в Ленинградском медицинском институте в 1920-х гг.
(Центральный государственный архив кинофотофонодокументов Санкт-Петербурга)
Odontology classes at the Leningrad Medical Institute in the 1920s
(Saint Petersburg Central State Archive of Film and Photographic Documents)

было объявлено о вакантной должности заведующего кафедрой. Это заставило профессорскую курию рассмотреть замещение ее Р. Б. Жуховецким. На заседании Факультетского собрания 21 апреля 1921 г. было принято решение: «Профессорская коллегия предлагает в интересах дела, существующую амбулаторию по зубным болезням выделить, как самостоятельную поликлинику по зубным болезням. Заведывание которой поручить Р. Б. Жуховецкому, с исполнением преподавательских обязанностей. Профессорскую же кафедру определить приблизительно в том виде, как это велось при профессоре Ф. А. Звержховском в стоматологическом институте, то есть как более широкую область хирургической стоматологии и протезной техники» [5, л. 4об.].

Следует отметить, что работа Р. Б. Жуховецкого в Петроградском медицинском институте была связана с целым рядом сложностей, которые часто не зависели от него. Начало Гражданской войны и проведение политики «военного коммунизма» тяжело сказывалось на материальном положении профессорско-преподавательского состава Петрограда. В частности, «уплотнение» многих врачей, которые проживали в нескольких комнатах. Подобную ситуацию прекрасно описал в своем романе «Собачье сердце» М. А. Булгаков, но там все закончилось звонком «ответственному товарищу», а в реальности все было несколько иначе. Уважаемые профессора и врачи вынуждены были

брать справки, которые направлялись в жилищные отделы. В справках указывалось, что врачу «должны быть предоставлены две отдельные комнаты: одна для врачебного кабинета, а вторая для приема больных. Таким образом, в квартире не имеется лишних комнат, которые могли бы быть заселены сторонними лицами» [6, л. 186]. Кроме этого, в Петрограде был страшнейший продовольственный дефицит. Созданная по инициативе Максима Горького Комиссия по улучшению быта ученых решала многие бытовые проблемы ученых и преподавателей. Так, сохранились списки профессоров и преподавателей Петроградского медицинского института на получение обуви, белья, платьев и других предметов. Среди кандидатов на получение платья в 1920 г. был и Р. Б. Жуховецкий [7, л. 94]. Для поддержания ученых и преподавателей Советская власть использовала назначение им дополнительных продовольственных пайков, а также отправляла в санаторий для поправки здоровья.

Это касалось повседневной жизни, но была еще и работа в институте. Осложнение деятельности было напрямую связано с декретом Советской власти от 2 августа 1918 г., который вводил заявительный характер поступления в высшие учебные заведения. Издание декрета привело к тому, что институт, в мирное время принимавший на I курс 250 слушательниц, а в годы Первой мировой войны — 400, после издания документа зачислял от 1000 до 25 000 студентов. При таком

числе обучающихся не хватало ни учебных помещений, ни препаратов, ни учебных пособий и всего остального. И, конечно, один преподаватель не смог справиться с этими обязанностями. По этой причине факультетское собрание 29 мая 1920 г. постановило: «Считать необходимым устройство зуботехнической и протезной лаборатории при существующей кафедре зубных болезней с приглашением техника и служителя, возложив заведывание ею на одного из ассистентов кафедры» [8, л. 7об.]. На эту должность решили пригласить А. А. Лимберга, сына А. К. Лимберга, который положил начало созданию самостоятельной кафедры одонтологии в Петербургском Женском медицинском институте [9, с. 89–194].

Александр Александрович Лимберг родился в 1894 г. в Петербурге, окончил курс гимназии (с греческим языком) с золотой медалью в 1912 г. в Реформаторском училище. Прекрасно владел немецким, французским и английским языками. В 1912 г. поступил на Физико-математический факультет (по естественному разряду) в Императорский Петербургский университет. После получения зачетов за шесть семестров в университете, в 1915 г., перешел на I курс Императорской Военно-медицинской академии, где прослушал полный курс медицинских наук, и 12 декабря 1919 г. удостоен звания лекаря. В 1913 г., состоя студентом университета, поступил в зубоврачебную школу Е. Ф. Вонгль-Свидерской, которую окончил с «отличным успехом» в 1916 г. В том же году, будучи студентом I курса Императорской Военно-медицинской академии, сдал государственные экзамены на звание зубного врача при Женском медицинском институте. Летом 1915 г. работал в лазарете для челюстных раненых при Свято-Троицкой общине, летом 1916 г. — зубным врачом и по подаче первой помощи челюстным раненым в перевязочном отряде 80-й пехотной дивизии. Летом 1917 г. — в 114-м передовом отряде Красного Креста, а потом в Бухарестском одонтологическом лазарете в Кишиневе. Тем же летом посетил лазареты для раненых в полость рта в Одессе, Киеве и Москве. Со дня открытия 1 апреля 1918 г. Стоматологического института при Военно-медицинской академии занимал в нем должность зубного врача-ординатора до 10 декабря 1919 г. С 12 мая 1919 г. до закрытия учреждения 30 октября того же года состоял зубным врачом-консультантом в Педологическом институте, где принимал участие в научных заседаниях и работе по изучению состояния полости рта у детей [10, л. 14, 22]. С 15 января 1920 г. состоял младшим ассистентом при кафедре болезней зубов и полости рта в Петроградском медицинском институте, где 4 марта 1922 г. был избран на должность старшего ассистента. С 3 сентября 1920 г. по май 1922 г. состоял старшим ассистентом при кафедре патологии и терапии зубных болезней при Государственном институте медицинских

знаний. (Уволился вследствие невозможности совмещать эту службу с другими работами). В 1921 г. состоял преподавателем на курсах усовершенствования лекарей помощников при Психоневрологическом институте. Являлся членом Русского хирургического общества Пирогова с мая 1922 г.

Следует отметить, что в этот период многие преподаватели совмещали свою деятельность в различных лечебных или учебных заведениях по причине нехватки средств к существованию. Таким образом, преподавание оказалось в профессиональных руках А. А. Лимберга и Р. Б. Жуховецкого. Преподавание в этот период носило весьма условный характер, так как не хватало всего самого необходимого, да и студенты в большей мере были заняты на всевозможных собраниях и совещаниях. Из-за большого числа обучающихся не хватало самых необходимых предметов. По этой причине институт обратился в Стоматологический институт при Военно-медицинской академии с просьбой вернуть часть имущества, которое было передано от Петроградского медицинского института. Ответ оказался благоприятным, «... были отобраны крупные вещи — шкафы, кресла, бор машины, плевательницы; что касается мелких инструментов (пломбирочных) то взамен их предложили получить из больничного отдела комздрава» [11, л. 7об.]. В июле 1919 г. Петроградский медицинский институт принял к оплате счета, представленные Р. Б. Жуховецким, о закупке им мелкого инструмента и цемента на сумму 3992 рубля. Нехватка инструментов, которые производились за границей, и отсутствие научного обмена заставило Р. Б. Жуховецкого в апреле 1920 г. подать прошение в Факультетское собрание. Он писал: «Принимая во внимание широкие преобразования в деле зубо врачевания и развития зубо врачебной техники за последние годы, прошу факультетское собрание исходатайствовать мне командировку в важнейшие центры Западной Европы для ознакомления на месте с последними усовершенствованиями по моей специальности в заграничных клиниках. И возможного приобретения мелкого инструмента и пломбирочных материалов, которых достать ныне в России почти невозможно и для каковой цели желательно выхлопотать соответствующий аванс и разрешение на право ввоза. В виду того, что командировка сопряжена с большими затратами, прошу сохранить мне на время командировки содержание, и ассигновав сверх того необходимые специальные средства» [12, л. 204]. Данная командировка не состоялась по причине продолжающейся Гражданской войны и отсутствия денег для командировки. Все это будет реализовано в период Новой экономической политики — в середине 1920-х гг.

В это же время преподаватели института столкнулись со слабой подготовкой студентов младших курсов. У студентов просто не хватало

необходимых знаний, чтобы усваивать новый материал. Проводимая Советской властью политика пролетаризации студенчества привела к обострению конфликта между учащимися и учащими. Начало это процесса было положено с отменой вступительных испытаний, а в дальнейшем строгая регламентация приема по классовому принципу — только представителей пролетариата и трудового крестьянства. Студенты получали право участвовать во всех институтских организациях, в том числе в Правлении и в Факультетском собрании. Создание партийной ячейки, которая встала во главе борьбы с буржуазной профессурой, еще больше накаляло обстановку в учебном заведении. Наиболее ярко противостояние проявилось в деле с отставкой директора института Б. В. Верховского. Проведение политики по милитаризации высшей медицинской школы встретило негативную оценку директора, который ссылаясь на трудности в ее проведении. Конфликт директора с военкомом приведет к его отставке [13, с. 153–176]. В дальнейшем это противостояние продолжалось, и в докладе «О задачах коммунистических ячеек вузов в текущем 1921 — 1922 академическом году» были определены главные задачи Советской власти: «Постепенно заменить, кончающих высшую школу, буржуазных спецов представителями рабочего класса и трудящихся. Превратить науку — знание из орудия угнетения рабочего класса, в орудие раскрепощения и полной его победы над старым капиталистическим обществом» [14, л. 20].

Подобное отрицательное отношение к «старым» кадрам дополнялось пониманием «диктатуры пролетариата» как формы устранения всего того, что, по мнению членов партии, могло мешать выполнению главной задачи — построения коммунизма. Неслучайно партийная ячейка давала весьма жесткие и хлесткие характеристики профессорам Петроградского медицинского института. Например, «Лисовская — ярая контрреволюционерка на словах. Андогский — монархист, был осведомителем охраны. Сулов — политического лица не имеет. От прочей профессуры не отстаёт, самодур. Хлопин — монархист и антисемит» [15, л. Зоб.]. В партийных материалах института периода Гражданской войны встречался термин «жуховечина» по отношению к работе некоторых преподавателей. Термин вызывал недоумение, пока в партийном архиве мы не обнаружили краткую характеристику на Р. Б. Жуховецкого, и все встало на свои места: «Ловкий, умеет угодить всем: и власти и профессорам и студенчеству» [16, л. Зоб.]. Становилось понятным, что задача смещения Р. Б. Жуховецкого ставилась как самая необходимая. Этому способствовало и то, что в 1922 г. происходит реформа высшей школы, когда от части популистских лозунгов первых лет Советская власть отказывается, а замещение неудобных специалистов на близких к коммунистам или ней-

тральных становится главной задачей. В силу этих обстоятельств, когда обсуждался вопрос о новом заведующем кафедрой, кандидатура Рудольфа Борисовича не рассматривалась. На обсуждение были выдвинуты три кандидатуры: Н. А. Астахов, А. А. Лимберг и П. П. Львов. Следует отметить, что коммунисты, недовольные Р. Б. Жуховецким, часть своей ненависти переносили и на А. А. Лимберга как сотрудника института. Подчеркнем, что профессура в своем заключении отметила, что «признавая его весьма знающим и образованным врачом, проявляющего большую активность и научную активность в своей области, комиссия считает возможным выдвинуть его в качестве звания руководителя. Из-за небольшого врачебного стажа, к тому же операции, проведенные под руководством П. П. Львова» [17, л. 11об.]. К тому же профессура института склонялась к кандидатуре П. П. Львова как человека, близкого к ним по своим взглядам. На кандидатуре Н. А. Астахова настаивала партийная ячейка института. На заседании партийной ячейки было принято решение: «Поручить товарищам Сахарову и Ющенко выйти в соответствующие инстанции с ходатайством о скорейшем утверждении на кафедру одонтологии профессора Астахова. Учитывая всю обстановку, коллектив не считает возможным документы доктора Львова даже к временному занятию кафедры» [18, л. 40]. В итоге на заседании Факультетского собрания было сообщено, что на предметной комиссии в марте 1923 г. были обсуждены кандидатуры докторов Астахова, Львова и Лимберга: «Достоинства подробно разобраны были комиссией, специально для того назначенной факультетом и выставившим первым кандидатом доктора Львова, как удовлетворяющего всем требованиям, предъявленным к руководителю кафедры по современному состоянию одонтологии и тесно связанной с ней стоматологии. Кандидатура эта была единогласно поддержана членами академической комиссии профессоров и преподавателей института. Предметная комиссия, всецело разделяя взгляды особой комиссии на задачи кафедры одонтологии, представитель которой в высшем медицинском учебном заведении должен быть одновременно и опытным стоматологом, — со своей стороны единогласно признали доктора Львова единственным кандидатом, удовлетворяющим таким условиям, — о чем и постановили довести до сведения факультета» [19, л. 7]. Но дело назначения нового руководителя двигалось крайне медленно, и в справке, которую представил институт по кафедре одонтологии в июле 1923 г., значились восемь преподавателей. Рудольф Борисович Жуховецкий (заведующий поликлиникой с 1917 г.); Александр Александрович Лимберг (старший ассистент с 1920 г.); Анна Семёновна Уриновская (младший ассистент с 1914 г.); Мария Николаевна Новикова (ординатор с 1908 г.); Флора Петровна Семёнова

(ординатор с 1919 г.); Елена Фёдоровна Шевченко (сверхштатный ординатор с 1920 г.); Клавдия Фёдоровна Крайзер (сверхштатный ординатор с 1920 г.) и Надежда Сергеевна Геликонова (сверхштатный ординатор с 1922 г.).

К выделению одонтологии в отдельную кафедру приступили, когда экономическая ситуация стала меняться. К тому же Советская власть пошла на некоторые уступки представителям интеллигенции. В октябре 1922 г. на заседании Правления обсуждался вопрос о «проекте организации при институте кафедры стоматологии» [20, л. 148]. Но этим проектам не суждено было сбыться по причине отсутствия средств и противостояния с партийной ячейкой, которая не добилась желаемого результата в борьбе за руководителя кафедры. На заседании 16 декабря 1922 г. было принято решение: «Преподавание же одонтологии сохранить в том же виде, как оно велось до сих пор, как самостоятельной поликлиники» [21, л. 47об.]. К обсуждению этого вопроса вернуться в последующее время. В отчете за 1923 г. отмечено, что преподавание «ставит задачей изучение со студентами стоматологии и, так как зубоврачебные школы в республике закрыты, подготовка практических врачей стоматологов и сверх того выработка специалистов для пополнения кадра научных работников по данной специальности» [22, л. 86]. Наверное, приведенное мнение будет способствовать тому, что институт в феврале 1924 г. направит в Народный комиссариат просвещения записку. В ней Ленинградский медицинский институт сообщал об организации новых кафедр (урологии, социальной гигиены, одонтологии и физиотерапии) [23, л. 77]. В последующий период борьба за подчинение кафедры одонтологии партийному влиянию коснется подготовки новых кадров, которые смогут в дальнейшем возглавить кафедру. В 1925 – 1926 гг. была возвращена практика оставления при кафедрах наиболее успешных студентов в аспирантуры. Был издан перечень 100 медицинских специальностей, по которым возможно было оставление аспирантов, в их числе была «Стоматология (одонтология)». Среди выпускников 1925/1926 года выпуска, изъявивших желание пойти в аспирантуру на кафедре одонтологии, упоминается Александр Исаакович Дардык [24, л. 34], который был выходцем из мещан и беспартийным. Обратим внимание читателей, что главная задача, которую пытался решить институт, — создание самостоятельной кафедры одонтологии, — не была реализована.

Подводя итог нашему исследованию, следует отметить, что в период Гражданской войны сотрудники института стремились сохранить преподавание одонтологии на довоенном уровне. По завершении войны Советская власть главное внимание в вопросе развития высшей школы уделила замене «буржуазных специалистов» на «красную профессуру» и «красное студенчество».

В силу этих обстоятельств изменяется качественный состав сотрудников, а часть из них покидают институт. Проведение реформы высшей школы с 1922 г., сокращение числа студентов изменило ситуацию. Особенно это проявилось в академических чистках и восстановлении некоторых принципов дореволюционного образования. Но с середины 1920-х гг. Советская власть вновь займет жесткие позиции по отношению к «буржуазным» преподавателям. Это будет связано с внутренней ситуацией в стране, мире, да и в коммунистической партии.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зимин И. В., Журавлев А. А. Жизненный путь: от одонтолога до бригадного генерала (о службе в женском медицинском институте Ф. А. Звержковского) // Пародонтология. — 2017. — Т. 22, № 1 (82). — С. 74–78.
2. О зубных врачах // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 1. Д. 10.
3. Заявления и биографии зубных врачей // ЦГА СПб. Ф. 2552. Оп. 1. Д. 1217.
4. Выписка из протоколов и журналов заседаний Правления по счетно-финансовой части // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 1. Д. 33.
5. Протоколы заседаний факультетских собраний // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 1. Д. 40.
6. Переписка о квартирах профессоров и реквизируемых у них вещах // ЦГА СПб. Ф. 2995. Оп. 1. Д. 62.
7. Заявления и списки ученых на предметы первой необходимости // ЦГА СПб. Ф. 2995. Оп. 1. Д. 66.
8. Протоколы заседаний факультетских собраний // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 1. Д. 32.
9. Зимин И. В., Журавлев А. А. СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова: Этапы большого пути. Возникновение женского медицинского образования в России и создание Женского медицинского института (XVIII – начало XX вв.). — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2012. — С. 89–194.
10. Конкурс на кафедру одонтологии // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 1. Д. 80.
11. Журналы заседания Президиума Петроградского медицинского института // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 1. Д. 24.
12. Заявления, удостоверения, списки // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 1. Д. 25.

13. Журавлев А. А. Жизнь, посвященная медицине и служению Женскому медицинскому институту. – СПб.: Фалконпринт, 2016. – С. 153–176.

14. Материалы о работе среди студентов // ЦГАИПД СПб. Ф. 16. Оп. 9. Д. 9140.

15. Протоколы заседания парткома Петроградского медицинского института // ЦГАИПД СПб. Ф. 257. Оп. 1. Д. 24.

16. Протоколы заседания парткома Петроградского медицинского института // ЦГАИПД СПб. Ф. 257. Оп. 1. Д. 24.

17. Конкурс на кафедру одонтологии // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 1. Д. 80.

18. Исходящие бумаги // ЦГАИПД СПб. Ф. 257. Оп. 1. Д. 19.

19. Протоколы предметных комиссий // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 1. Д. 70.

20. Протоколы заседания Правления // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 1. Д. 44.

21. Протоколы заседания факультетского собрания Петроградского медицинского института // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 1. Д. 45.

22. Штаты кафедр Ленинградского медицинского института // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 1. Д. 94.

23. Дела Главпрофобра и Петропрофобра // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 1. Д. 116.

24. Петроградский медицинский институт состав преподавателей // ЦГА СПб. Ф. 2556. Оп. 1. Д. 343. Д. 34.

REFERENCES

1. Zimin I. V., Zhuravlyov A. A. On the service at the Women's Medical Institute F. A. Zverzhkhovskiy. *Parodontologiya*. 2017;22(1(82)):74–78. (In Russ.).
2. About dentists. Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 1. D. 10. (In Russ.).
3. Applications and biographies of dentists. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2552. Op. 1. D. 1217. (In Russ.).
4. Extract from the minutes and journals of meetings of the Management Board on the financial accounting part. Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 1. D. 33. (In Russ.).
5. Minutes of faculty meetings. Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 1. D. 40. (In Russ.).
6. Correspondence on the topic of professor's apartments and things requisitioned from them. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2995. Op. 1. D. 62. (In Russ.).
7. Applications and lists of essential scientists. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2995. Op. 1. D. 66. (In Russ.).

Информация об авторах

Зимин Игорь Викторович, доктор исторических наук, профессор, зав. кафедрой истории Отечества, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8941-5338; **Журавлёв Александр Алексеевич**, кандидат исторических наук, доцент кафедры истории Отечества, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2460-4621.

Information about authors

Zimin Igor V., Dr. of Sci. (Hist.), Professor, Head of the Department of History, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8941-5338; **Zhuravlyov Alexander A.**, Cand. of Sci. (Hist.), Assistant Professor of the Department of history, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2460-4621.

8. Minutes of faculty meetings. Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 1. D. 32. (In Russ.).

9. Zimin I. V., Zhuravlyov A. A. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University: Stages of a long journey. The emergence of women's medical education in Russia and the creation of the Women's Medical Institute (XVIII – early XX centuries). St. Petersburg, SPbSMU publishing house, 2012: 89–194. (In Russ.).

10. Competition for the Department of Odontology. Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 1. D. 80. (In Russ.).

11. Logs of the meeting of the Presidium of the Petrograd Medical Institute. Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 1. D. 24. (In Russ.).

12. Applications, certificates, lists. Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 1. D. 25. (In Russ.).

13. Zhuravlyov A. A. Life devoted to medicine and service to the Women's Medical Institute. St. Petersburg, Falconprint, 2016:153–176. (In Russ.).

14. Materials about work with students. Central State Archive of Historical and Political Documents of St. Petersburg. F. 16. Op. 9. D. 9140. (In Russ.).

15. Minutes of the Petrograd Medical Institute's Party Committee meetings. Central State Archive of Historical and Political Documents of St. Petersburg. F. 257. Op. 1. D. 24. (In Russ.).

16. Minutes of the Petrograd Medical Institute's Party Committee meetings. Central State Archive of Historical and Political Documents of St. Petersburg. F. 257. Op. 1. D. 24. (In Russ.).

17. Competition for the Department of Odontology. Central State Archive of Historical and Political Documents of St. Petersburg. F. 3132. Op. 1. D. 80. (In Russ.).

18. Minutes of subject commissions. Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 1. D. 70. (In Russ.).

19. Outgoing correspondence. Central State Archive of Historical and Political Documents of St. Petersburg. F. 257. Op. 1. D. 19. (In Russ.).

20. Logs of Board meetings. Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 1. D. 44. (In Russ.).

21. Minutes of the Petrograd Medical Institute's faculty meeting. Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 1. D. 45. (In Russ.).

22. Lists of Leningrad Medical Institute departments. Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 1. D. 94. (In Russ.).

23. Glavprofobr and Petroprofobr fonds. Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 1. D. 116. (In Russ.).

24. Petrograd Medical Institute faculty. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2556. Op. 1. D. 343. (In Russ.).



© СС © А. П. Орлова, 2020
УДК 616-036.22.93/94
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-16-22

А. П. Орлова*

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

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ БОРЬБЫ С ЭПИДЕМИЯМИ В 1915–1916 гг. (по материалам Царскосельского уезда)

Поступила в редакцию 16.03.2020 г.; принята к печати 06.11.2020 г.

Резюме

Рапорты полиции и ведомости санитарно-исполнительной комиссии о заболеваемости жителей Царскосельского уезда являются малоизученными документами 1915–1917 гг. и позволяют провести компаративное исследование как самих источников, так и динамики заболеваемости, особенностей организации медицинской помощи и взаимодействия властей, медиков и населения.

Ключевые слова: тиф, оспа, холера, санитарная комиссия, военнопленные

Для цитирования: Орлова А. П. Некоторые аспекты борьбы с эпидемиями в 1915–1916 гг. (по материалам Царскосельского уезда). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(3):16–22. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-16-22.

* **Автор для связи:** Анна Петровна Орлова, ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: vorobieva2001@list.ru.

Anna P. Orlova*

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

FEW ASPECTS OF EPIDEMICS CONTROL IN 1915–1916 (on resources of Tsarskoselskiy uyezd)

Received 16.03.2020; accepted 06.11.2020

Police reports and papers of the sanitary-executive commission about deceases of people of Tsarskoselskiy uyezd are understudied documents of 1915–1917, representative for comparative study of the resources and epidemic dynamics, special characteristics of healthcare system and interaction of administration, doctors and population.

Keywords: typhus, smallpox, sanitary commission, prisoners of war

For citation: Orlova A. P. Few aspects of epidemics control in 1915–1916 (on resources of Tsarskoselskiy uyezd). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(3):16–22. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-16-22.

* **Corresponding author:** Anna P. Orlova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: vorobieva2001@list.ru.

Истоки эпидемии, вспыхнувшей в Петроградской губернии во время Первой мировой войны, были просты: бесконтрольная миграция увеличила заболеваемость местных жителей и военнопленных, беженцев. Рассмотрим проблемы борьбы с эпидемиями в 1915–1916 гг. на примере материалов городской санитарной комиссии Петрограда, врачей и полицейских рапортов Царскосельского

уезда. В феврале 1915 г. принц А. П. Ольденбургский как верховный начальник санитарной и эвакуационной части направил во все медицинские, полицейские и военные учреждения циркуляр (№ 360) о передаче сведений о заболеваниях только через губернаторов, градоначальников, начальников областей. Земским врачам, заведующим больницами, полиции подача отчетности в его Управление была

запрещена. Принц Ольденбургский потребовал все отчеты отправлять ему телеграммами с заголовком «Петроград. Ольден. Врачебная». Ведомости с данными о численности заболевших (брюшной, возвратный, сыпной тифы, холера, оспа, рожа, скарлатина, корь, дифтерит, дизентерия, чума) были суммированы по динамике [1, л. 2].

15 июля 1915 г. Петроградская губерния была объявлена угрожаемой по холере, но секретно — без опубликования о том «во всеобщее сведение». Первые данные о холере (впервые после трех лет холерной эпидемии в 1908 — 1910 гг.) были отмечены медиками Псковской губернии в январе 1915 г. Заболевшие изолировались от других пациентов, и для постановки точного диагноза проводились микроскопические исследования. Случаи сыпного тифа были выявлены в январе и марте — апреле 1915 г. в Тихвинском уезде [2]. Однако все меры было предписано проводить «секретно во избежание проникновения в население нежелательных слухов» [3, л. 6].

По приказу командующего Петроградским военным округом (№ 91 от 13.10.1914 г.) за ситуацию в Царском Селе ответственным стал начальник Царскосельского эвакуационного пункта по делам эвакуации и санитарного благосостояния в Царском Селе и Павловске. Дворцовый госпиталь Царского Села посещала царская семья, что ставило открытие холерного барака под большой вопрос. Компромисс был достигнут открытием барака на 45 мест для лечения больных из гарнизона и местных жителей. По решению инспектора придворной медицинской части д. ст. сов. Н. А. Андреева-Твердова наблюдение за баракком было поручено старшему врачу дворцового госпиталя М. Н. Шрейдеру. Врачебные участки уезда включали в себя Царскосельский (50 000 человек), Рождественский (17 000 человек), Гатчинский (21 298 человек), Пулковский (15 000 человек), Сосницкий (3000 человек), Красносельский (2000 человек), Тосно-Лисинский (18 600 человек). В границах участков действовало более 80 военных лазаретов и Царскосельский дворцовый госпиталь (на 150 кроватей), Гатчинский дворцовый госпиталь (140 кроватей), Павловский придворный госпиталь (40 кроватей), Красносельский (28 кроватей), земский барак (25 кроватей), Царскосельская земская больница (18 кроватей), Сиверская, Тосненская больницы на 12 и 10 кроватей, Колпинский приемный покой (шесть кроватей), холерный и оспенный бараки — по 25 кроватей [4, с. 66 — 67]. Гатчинский лазарет состоял из 30 кроватей, родильный приют Дрожжиной — из 25, временные бараки для больных холерой в Стрельне и Рождествено. Фельдшер принимал жителей в Сосницах, Заполье, Саблино, Погах, Неникюли, Каменке, Скворицах, Игоре, Антропшино, Вырице, Ящере и Орлино [5, л. 43 — 53].

Одновременно при перегруженности дворцовых и земских больниц уезда был ограничен взаи-

мозачет коек, так как барак был приспособлен только под две формы заболеваний. По предложению доктора Г. А. Карпова, холерных больных должны были принимать и больницы Московской Славянки и Павловска II.

По опыту борьбы с холерой в 1908 — 1910 гг., в 1915 г. доктор К. А. Янкович выработал постановления для жителей. Меры обсуждались в сентябре — октябре 1915 г. санитарной комиссией, в состав которой входили начальник Царскосельского дворцового управления генерал-майор кн. М. Путятин, бургомистр И. К. Харченко, председатель уездной земской управы Б. П. Карнеев, помощник главного врача Царскосельского военного госпиталя ст. сов. М. А. Гржибовский, земский санитарный врач колл. сов. Г. А. Карпов, заведующий земской Павловской лечебницей доктор В. М. Шеломов, ветеринарный врач городской скотобойни И. Ф. Топчиев, санитарный попечитель ст. сов. Г. К. Персиянинов. Объявление о противоэпидемических мерах было опубликовано 23 октября 1915 г. Они включали в себя осмотр всех помещений, где находился заболевший, возможность закрытия санитарным врачом торгового заведения, гостиницы. Дезинфекции подвергались канализация, ямы, ассенизационный обоз. Для экстренной связи можно было воспользоваться телефонами пожарной сигнализации для вызова извозчиков (которые и ночью дежурили у полицейского участка). Особые нарекания при обсуждении мер среди членов комиссии вызвали пункты запрета продажи «в разнос» студня, кваса, мороженого, овощей и фруктов. Компромисс был достигнут на договоренности о приготовлении на продажу напитков на кипяченой воде и прикрывании припасов кисеей. Доктор Янкович настаивал на гласности сведений о случаях заболеваний. Семья больного обязательно изолировалась в карантинном доме или в квартире. Вопрос обмена и продажи вещей, одежды большей частью членов комиссии был проигнорирован, так как, по их утверждению, в уезде «нет промысла», что не соответствовало действительности. Доктор Янкович предлагал уничтожение или дезинфекцию вещей заболевшего.

2 августа 1915 г. был зарегистрирован 51 человек с холерой, из которых 45 — в Колпино, где насчитывалось до 6000 рабочих (без учета их семей) [3, л. 8].

При обсуждении мер был привлечен отчет о борьбе с эпидемией 1908 — 1910 гг. По сведениям докторов Карпова и Янковича, выясняется, что в 1909 г. в Царском Селе было 318 случаев холеры, из которых на Колпино пришлось 194 случая (93 человека скончались), во Введенском — 22, Пулково — 18, М. Славянке — 14 человек; 51 % всех заболевших острозаразными заболеваниями были изолированы в больницы. Остальные лечились на дому и становились источником дальнейшего распространения заболевания.

Уже в 1912 г. был отмечен бурный рост дачных пригородов и бедности местных жителей вокруг Царского Села. Из замечаний М. С. Оницканского и И. А. Барабошина резкие отзывы отражают, что Царское Село будет окружено «клоачным кольцом», так как все нечистоты сливались в канавы. Посуду для молока полоскали «во вместилищах, в которых до того стирали детское белье». Основываясь на данных отзывах и отчете 1910 г., был сделан вывод о необходимости больницы: «Отсутствие в уезде заразных барачных делает борьбу с заразными заболеваниями почти невозможной» [3, л. 21об.]

В результате споров о неисполнении правил, плотной застройке была введена особая санитарная зона вокруг Царского Села. 9 декабря 1915 г. экстренно сообщалось о случае брюшного тифа в Красном Селе [1, л. 24]. С начала декабря «всем выписывавшимся из госпиталей полагалось делать противотифозные прививки». В 1916 г. утверждены «Правила санитарной службы изоляционно-пропускных пунктов на железных дорогах» и «Правила для предупреждения разноса заразных заболеваний воинскими командами различных назначений и партиями беженцев, переселенцев, рабочих и военнослужащих» [4, с. 90].

В связи с увеличением заболеваемости санитарным врачом Петроградского губернского земства и ответственным за Царкосельский уезд был назначен доктор Н. Н. Рубель. Следуя его отчету, «Жители, особенно финское население, не желают делать детям прививки детрита и нередко скрывают больных (в сарае). Пасторы не сообщают (властям и врачам) о похоронах умерших от оспы» [3]. При этом губернатор барон Н. Н. Медем приказал православному и лютеранскому духовенству составлять списки родившихся в учреждения оспопрививания два раза в год: к 1 января и 1 июля. Из-за значительного притока беженцев оспа распространилась на Гдовский и Лужский уезды. Отмечены несколько случаев чумы и эпидемии брюшного тифа в 1915 г. в Ямбурге среди войск.

Под санитарный контроль были взяты бумажные фабрики Печаткина в Красном Селе и около Павловска, загрязнявшие воду Дудергофского озера и р. Ижоры. Старший врач Округа путей сообщения доктор Г. С. Кулеша проверил чистоту воды и отчитался, что в 1 см³ воды из Таицких ключей найдено 10–15 бактерий, в воде из водопровода у прудов Царского Села — уже 3000 [3, л. 62].

С началом Первой мировой войны на территории Царкосельского уезда начинают размещать военнопленных австрийской и германской армии («австрийцев»). Царкосельский уезд оказался одновременно местом и поймки дезертиров русской армии, и расселения бежавших с прифронтовых территорий местных жителей.

Тем временем в России быстро развивалось шоссе и железнодорожное дело. На выполнение тяжелых работ по прокладке железных дорог

и шоссе, рубку дров постоянно не хватало рабочих рук. Циркулярное письмо Дорожного отдела Главного Управления по делам местного хозяйства МВД 13 октября 1914 г. № 51-10447 за подписью В. Рагозина поясняет возможность направления военнопленных на бесплатные работы в соответствии с «Положением о военнопленных» от 7 октября 1914 г.: военнопленных (за исключением офицеров) было разрешено привлекать на казенные и общественные работы бесплатно и обеспечивать их провиантом и медицинской помощью на общих с русскими военными основаниях в гражданских и военных лечебных учреждениях [6, с. 6–9].

Военнопленные из сборных пунктов под контролем офицеров размещались в различных губерниях в зависимости от запроса губернаторов и ведомств. В документах 1915–1916 (1918) гг. по Царкосельскому уезду отражено, как военнопленные исполняли тяжелые работы по заготовке леса в Кастенском и Лисинском лесничестве, прокладывали железную дорогу [8]. Из различных материалов можно выделить межведомственную переписку и рапорты станковых приставов царкосельскому уездному исправнику. Особенностью данных является точное (среди материалов приведены поименные списки с указанием возраста) фиксирование численности вновь прибывших партий военнопленных и распределение последних по работам. Вместе с тем сведений о смертности людей нет.

При размещении в Царкосельском уезде первых пленных в ноябре 1915 г. 600 человек были отправлены на строительство железной дороги. Работы в казенном и Изварском лесничествах начали выполнять 900 человек, 300 из которых были размещены в бараках, а остальные расселены по деревням Сосницкой волости. По рапорту исправника губернатору 20 ноября 1915 г., прибыли еще 200 австрийцев на заготовку дров, ожидалось еще 2000 человек, которых поместили в дер. Поги. Следующая группа в 350 человек прибыла 29 ноября на станцию Лисино и была направлена в Котелино, где расселили еще 700 человек. Все военнопленные, по документам, находились «на всем содержании Петроградской управы» [8, л. 4]. За военнопленными не установили никакого надзора и конвоя, а полиция спохватилась после побега 50 человек. На ветке «Волосово — Извара» трудились «293 военнопленных австрийских подданных, из числа которых поляков — 34, русин — 77, чехов — 23, хорватов — 97, словаков — 19, румын — 43 человека» [8, л. 19–19об.].

К маю 1916 г. остро встал вопрос об охране местного населения и военнопленных, которые работают на ветках железной дороги Волосово-Мишинская от других — «от пленных, работающих в местных лесничествах, где развивается эпидемия сыпного тифа» [8, л. 45об.]. Причиной обращения губернатора к Царкосельскому исправнику стало

ходатайство Главной Санитарно-исполнительной комиссии при Управлении Северо-Западной железной дороги. На три повторные телефонограммы Петроградского губернатора полиция уезда сумела ответить только о 3600 трудившихся военнопленных. Документы говорят о выяснении администрацией мест захоронений пленных в сентябре 1916 г.: «Умершие военнопленные австрийцы на Петроградских кладбищах похоронены не были, а похоронены по месту нахождения в Изварском лесничестве на кладбищах при селе Грызове и Верестском лесничестве на специально отведенном кладбище № 5745» [8, л. 102]. Решение вопроса о захоронении скончавшихся от тифа и холеры (особенно военнопленных) разные источники отразили неоднозначно — от полной неизвестности губернатору и чинам полиции и позднего выявления захоронений до точной отчетности уже при затухании эпидемии.

29 января 1916 г. было проведено экстренное совещание Петроградской санитарной комиссии под руководством профессора А. А. Владимировича о борьбе с острозаразными заболеваниями в Царском Селе и окрестностях.

За первые два месяца в дворцовый госпиталь Царского Села поступили 10 человек с натуральной оспой и вариолоидом. Оспа охватила все возрастные группы и быстро распространялась среди беженцев в Луге, Новолодожском и Петергофском уездах. Ежедневные сводки о заболевших в Царскосельском уезде насчитывали от 28 до 59 человек. Сыпной тиф стал развиваться среди нижних чинов запасного тяжелого артиллерийского дивизиона и местных жителей. Из отмеченных в медицинских справках К. Янковича тифозных больных вызывает внимание крестьянка Елизавета Владимировна. В свои 30 лет она работала судомойкой и сиделкой в лазарете № 15 в доме женской гимназии и с середины января стала замечать непонятную сыпь на коже. Гимназия была закрыта на дезинфекцию и карантин. Только к маю 1916 г. у Елизаветы Владимировны медики определили по реакции крови по Видалю (1:100) брюшной тиф, осложненный сыпным [9, л. 21, 91].

4 февраля 1916 г. принцу Ольденбургскому и приставам Царскосельского уезда была направлена телеграмма губернатора о сыпном тифе у пленных в дер. Поги и командировке туда губернского врачебного инспектора. Первый случай тифа в Царском Селе был установлен полицией через медиков 12 февраля. После переписки исправника уезда Полонского и взыскания с пристава Тосно было выяснено, что 13 военнопленных с сыпным тифом были направлены в заразные бараки.

За январь — февраль 1916 г. в Царском Селе, по рапортам полиции, было определено только два случая сыпного тифа среди жителей, но оба — слишком поздно. Первый — у помещанки Александры Фёдоровой, которая ходила шить к разным

жителям Царского Села (ее семья с тремя детьми была изолирована на карантин), второй — у помещанина Павла Каретникова, приписанного в г. Валдае и проживавшего в пос. Самопомощь. После неудачной попытки лечения П. Каретникова в Боткинских бараках по расследованию установили, что он заболел 13 января. Дома его ждали жена и трое детей: все подростки ходили в местную школу, занятия в которой пришлось приостановить. Начиная с конца февраля — начала марта 1916 г., медицинская и полицейская отчетность за 1916 г. приобрела систематичность и упорядоченность. О вспышках и новых заболеваниях полиция направляла экстренные телеграммы и еженедельные рапорты по одному-четырем станам уезда. Зачастую сведения о заболевших в полицейских первичных рапортах и ведомостях г. Колпино более полные и перепроверенные, по сравнению с итоговыми ведомостями по всем заболеваниям в уезде. Как итоги по Колпино они подготавливались два раза в месяц. Однако наибольшее число первичных рапортов и ведомостей было подано чинами местной полиции Царскосельского уезда.

При сопоставлении полицейских рапортов с медицинскими справками дворцового госпиталя, отправленных управителю Царского Села, выясняется, что за январь — февраль в госпиталь поступили семь человек с разными тифами, проявившимися уже на первой неделе января [9, л. 3 — 46]. По рапорту санитарного врача К. А. Янковича уже с 1 февраля 1916 г. в «детской санатории» по Павловскому шоссе 14 детей заболели скарлатиной, осложненной корью и краснухой. Вместе с тем с расквартированием в Царском Селе военных в феврале — марте 1916 г. в медицинских справках о госпитализации записаны два случая сапа у канониров запасной тяжелой артиллерийской дивизии, один — со смертельным исходом.

На март — апрель пришелся пик эпидемии тифов. К 4 марта 100 человек были отправлены с разными заболеваниями (оспа, возвратный тиф, дифтерия) в Гатчинскую больницу. Оказалось, что военнопленные прибывали на работы уже заболевшими: «Партия военнопленных направлена из Лисино не как больные, а как слабосильные» [1, л. 45]. В ходе выяснения ответственности за распространение заболеваемости в рапорте было отмечено: «Почему заведующая медицинской частью военнопленных врач Фокшанская о заболевших сыпным тифом умолчала, неизвестно» [1, л. 45об.]. По рапорту 6 марта № 1045 командира 31-й Смоленской дружины, охранявшей военнопленных, были направлены 8 марта письма и рапорты Царскосельского коменданта кн. Путятину и полиции Царского Села: «На Лисинской казенной даче среди военнопленных распространена эпидемия тифа... при больнице нет ни дежурного врача, ни фельдшера, а посещает только наездами дежурный земский врач и земский фельдшер» [9, л. 56 — 57]. Больницы Верестского и

Изварского лесничеств приняли 407 заболевших военнопленных и беженцев, еще 45 лечились в железнодорожной больнице Верести. К 15 марта 221 человек выздоровели. У заболевших стал преобладать уже не сыпной, а возвратный тиф.

Во время борьбы с острозаразными заболеваниями страдали и сами медики. 21 марта с сыпным тифом был изолирован в бараке Извары фельдшер Верховский, до этого лечивший военнопленных и беженцев в больнице Верести. За апрель 1916 г. в число заболевших сыпным тифом попали еще восемь медиков железнодорожной больницы в Верести и в Изварском лесничестве.

Следуя данным о заразных заболеваниях в ведомости по Царскосельскому уезду (среди гражданских), в марте 1916 г. можно выделить локальные «очаги» различных заболеваний. Так, в ведомости в табличной форме собраны сведения о натуральной оспе (М. Гатчино, Мариенбург, Сокколово, Лаголово, Шуколово, Суза, Мюреля, Гуммолосари, Константиновка, Ст. Скворицы), скарлатине (Скворицы, М. Загвоздка, пос. Ключевое, Н. Деревня, Коломенское). Зачастую в соседних поселениях одной волости заболевания «сопутствовали» друг другу (отмечено более 25 случаев кори в сочетании с оспой, дифтеритом, скарлатиной или тифами). Случаи тифа фиксировались в ближайших к лесничествам и железной дороге поселениях Сосницкой и Рождественской волости. В 66 селениях в конце апреля было зафиксировано 104, в июне — 137 человек с оспой. На одном из рапортов карандашом записано распоряжение о срочном донесении о каждом случае оспы в Царском Селе начальнику Особого эвакуационного пункта, земскому врачу и доктору Петергофского уезда Рыбальченко, санитарному врачу Г. А. Карпову. Интересно, что в газете «Царскосельское дело» печатались сводки о заболевших в Царском Селе, насчитывавшие по одному-три человека. К 26 апреля 1916 г. начало эпидемии холеры и брюшного тифа стало очевидно в уездах Петроградской губернии. Царскосельская санитарная комиссия получила копию программы, составленной врачебным инспектором В. И. Орнатским, от губернской санитарно-исполнительной комиссии о борьбе против холеры, дизентерии и брюшного тифа. Наиболее опасными в эпидемическом плане из-за скопления военнопленных, войск и беженцев были названы Гдовский, Шлиссельбургский, Новоладожский и Царскосельский уезды. 27 мая 1916 г. состоялось заседание комиссии о санитарном положении военнопленных на участке «Волосово — Мшинская». Председателем был начальник Царскосельского особого эвакуационного пункта лейб-гвардии полковник С. Н. Вильчковский. В Поги и Пери были открыты специальные бараки, на места высланы дезинфекционные отряды. Однако местный фельдшер Алферов отмечал, что все устроено крайне примитивно.

Следуя рапортам исправников за март, среди заболевших военнопленных и местных жителей было диагностировано с сыпным тифом до 407 человек, возвратным — 297, брюшным — восемь человек. По ведомости о заболевших оспой с 30 марта по 15 апреля 1916 г. можно сделать подсчеты, что за две недели медиками была выявлена вспышка заболеваемости [1, л. 98 — 101]. По данным главного врача Красносельского военного госпиталя, к 1 мая под его наблюдением находились 11 человек с брюшным, 17 человек с возвратным тифом и 14 человек с рожей. В Колпино в первой половине апреля 1916 г. медики зафиксировали вспышку оспы и кори. Большая часть заболевших проживали по соседству на Троицкой, Новгородской и Тихвинской улицах.

Вопросы борьбы с распространением инфекционных заболеваний были сопряжены с такими условиями, как статус пациента и его семьи, отдаленность населенного пункта от городов уезда или приемных покоев и общественная оценка действий медиков. Многие дворяне, горожане, купцы оставались сами и оставляли детей на лечение на дому, что способствовало распространению заболевания на ближайших улицах и в домах. Двойственность отношения к статусу пациента и со стороны медиков вместе с нерешенностью до конца вопроса дезинфекции и использования вещей пациента были усилены и проблемой установления карантина, размещения родственников и близких заболевших в карантинный дом и их вакцинации. Заболеваемость постепенно стала охватывать все слои населения уезда, при этом наибольшее число заболевших все-таки было среди военнопленных на работах в лесничествах в Изваре и Верести: 15 апреля с возвратным тифом во втором стане уезда было 150 человек и 96 человек — с сыпным тифом. К концу месяца уменьшился только сыпной тиф в бараке Верести (87 человек). На 1 мая в железнодорожной больнице в Верести и в бараке Извары число больных с сыпным тифом достигло 94 человек, с возвратным — 115 [1, л. 122 — 129]. Благодаря принятым медиками уезда мерам, в мае 1916 г. тифозные больные и в больницах, и среди лечившихся дома постепенно стали поправляться. Интерес вызывает выявленный, а затем признанный ошибочным случай сыпного тифа у работники бумажной фабрики наследников Печаткина. 21 мая пристав III стана рапортовал о заболевании в Красном Селе Ольги Арсентьевой Михайловой. Это подтвердила 23 мая и телеграмма полковнику С. Н. Вильчковскому и Земскому управлению: медиками в земском заразном бараке был констатирован у нее сыпной тиф. Однако после Постановления врачебного отделения Петроградского губернского правления МВД 27 мая № 2923 рапорт в ответ был составлен карандашом: об отсутствии и сыпного тифа, и самой Ольги Михайловой среди работников фабрики [1, л. 157 — 160]. В отличие от

вышеописанного случая, в окрестностях Царского Села в мае 1916 г. стали составлять срочные рапорты по каждому случаю заболевания в двух копиях. Среди поступивших в военный госпиталь в мае было 4 военных — с тифами, 4 ребенка 6 — 14 лет — со скарлатиной (дочь д. ст. сов. Ольга Брандорф лечилась дома) и еще 4 человек — с натуральной оспой после вакцинации и ревакцинации [9, л. 76 — 103]. Крестьян, приехавших из Вологодской, Тверской, Витебской и Ярославской губерний, заболевших оспой, принимали в земской больнице Павловска и дворцовом госпитале Царского Села [1, л. 154 — 155].

К началу лета 1916 г. в трех станах уезда сохранялись те же очаги, но заболеваемость военнопленных в IV стане снизилась до 54 случаев сыпного, 22 брюшного, 7 возвратного тифа [1, л. 166 — 167]. Объединяя данные двух итоговых ведомостей по уезду за май, стоит выделить особый «очаг» кори и оспы в Тосно. При этом всего в уезде корь констатировали за вторую половину мая у 59 человек, и постепенное уменьшение числа заболевших всеми видами тифа: 94 человека с сыпным, 25 — с брюшным, 41 — с возвратным тифом [1, л. 171 — 178]. Однако в итоговых ведомостях по уезду, составленных полицией, нет сведений о холере, случаи которой были зафиксированы медиками. Мероприятия против холеры включали в себя улучшение дезинфекции городских пунктов, площадей, извозчых мест, штрафы до 300 рублей, арест за уклонение до трех месяцев. Однако вопрос водоснабжения в Кузьмино, Глазово, Нов. Деревне, Кр. Слободке, Тярлево, Баболово, Соболево, Аракчеевке, Белозеровке уперся в стоимость магистрали в «5" — 4"» от 50 до 60 рублей за сажень.

По переписке полиции выясняется летняя вспышка скарлатины в детском приюте Латышского благотворительного общества в им. Батово (11 детей от 8 до 12 лет) и дер. Грязная (девять человек) [1, л. 314 — 315]. В дер. Грязная от скарлатины в конце июня 1916 г. скончались шесть детей, один из которых — в семье санитарного врача Евдокимова. Оставшихся в живых больных скарлатиной поместили в лазарет Рождествено под контроль доктора Жаботинской. В итоговой ведомости за июнь 1916 г. в поселениях уезда (в том числе в дер. Грязная, Большево, в Тосно и Батово) отмечено со скарлатиной 40 человек [1, л. 317об.]. При сопоставлении сведений итоговой ведомости за июнь с рапортами полиции можно сделать вывод о постепенно прогрессирующей в уезде цинге. По ведомости второго стана, число заболевших цингой выросло с 48 до 105 человек [1, л. 196 — 197], за июль снизилось до 101 человека. Однако эти данные не вошли в итоговые ведомости по уезду. В ведомостях и рапортах за июль — начало августа 1916 г. отражено наименьшее число больных всеми ранее названными заболеваниями. Рапорт урядника IV стана свидетельствует о спаде эпидемии тифа;

так, например, в Поги к 12 июня благодаря лечению доктора Тимченко поправились 68 военнопленных. В IV стане на 1 июля засвидетельствовано отсутствие заразных больных в частных лечебных заведениях, к 1 сентября — отсутствие больных во всех больницах стана [1, л. 210, 289 — 290об.]. Однако санитарный врач Царского Села отчитался в рапорте за 11 — 21 июля 1916 г. о десяти госпитализированных с дизентерией [9, л. 113].

Стоит отметить, что по ведомости о числе мест в лечебных заведениях к 1 августа в Александровском лазарете Красного креста, лазаретах в Пулково и Самопомощи лечился 81 раненый, 109 мест были свободны [1, л. 310 — 311]. В первичных и итоговых ведомостях за август внесены только несколько случаев тифа, дифтерита, оспы, скарлатины и дизентерии. В начале осени 1916 г. показатели по тифам, оспе, дифтериту и скарлатине оставались на низком уровне (три-пять случаев). Однако во втором стане в сентябре — октябре врачи боролись со вспышками цинги: в сентябре им удалось добиться улучшения у 58 пациентов из 103, но с началом октября заболели еще 78 местных жителей. Общее число заболевших цингой колебалось от 80 до 100 человек в поселениях второго стана. При этом в ведомости других станов и в итоговых таблицах по уезду данные о цинге не внесены. В Царском Селе продолжали бороться с тифом, скарлатиной и оспой, корью, дифтерией.

Данные о ходе эпидемий под влиянием Первой мировой войны ставят и демографические проблемы, которые усугубились уже в 1920 — 1940-е гг.: резкое увеличение смертности, снижение брачности и рождаемости, дисбаланс состава населения по полу и возрасту, ослабление здоровья большей доли населения. Важно выделить несколько проблем, актуальных для взаимодействия власти и медиков, общества: степень доступности и достоверности информации, готовность к взаимодействию и открытому решению проблем, поддержка общественной инициативы и сдерживание паники. Можно обратить внимание на фактор доверия как среди населения к медикам, так и власти — к обществу. Среди факторов быстрого и неконтролируемого распространения эпидемии стоит выделить специфику военной ситуации начала XX в. — усиление миграции в окрестностях дореволюционной столицы, размещение на работах в уездах военнопленных, в городах — беженцев. Контроль полиции за местными жителями был довольно высоким, но за военнопленными и беженцами почти отсутствовал.

Диагностика заболевания основывалась на визуальном осмотре пациента и лабораторных анализах. Изученные материалы отражают стремление медиков направить новейшие изобретения на пользу общества. При этом при поиске истоков эпидемии медики и полиция столкнулись с ошибками и пропуском симптомов своими коллегами при первичных осмотрах.

Борьба с эпидемиями сто лет назад обострила вопрос защиты медиков и помогавших им, обеспечения безопасности их здоровья и здоровья их семьи.

Вся система здравоохранения в Царскосельском уезде была одной из лучших на тот период в России. Были представлены лечебные учреждения всех уровней и статуса, но проблемы «гибкости» системы, возможности переоборудования и расширения коек для инфекционных больных осложнялись как финансовым вопросом, так и статусом Царского Села как летней царской резиденции. Борьба с эпидемиями поставила довольно актуальный и сегодня вопрос — как совместить в острой ситуации экстренные меры и решение текущих проблем, усугубленных обострением.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дело Царскосельского уездного полицейского управления о заразных заболеваниях // ЦГИА СПб. Ф. 1697. Оп. 1. Д. 104.
2. Дело Тихвинской уездной земской управы об остро-заразных заболеваниях. 01.01.1915–16.11.1915 // ЦГИА СПб. Ф. 1034. Оп. 1. Д. 1264.
3. Журналы заседаний Царскосельской городской санитарно-исполнительной комиссии и различные административные распоряжения о мерах борьбы с заразными заболеваниями. 23.10.1915–6.04.1916 // РГИА. Ф. 487. Оп. 7. Д. 5957.
4. Гриненко А. Я., Чумичева А. А., Заславский Г. И. и др. Здравоохранение Петербургской губернии. — СПб., 2004.
5. Дело по медицинскому отчету Санкт-Петербургской губернии за 1910 г. // РГИА. Ф. 1298. Оп. 1. Д. 2754.

Информация об авторе

Орлова Анна Петровна, кандидат исторических наук, доцент кафедры истории Отечества, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1935-8411.

Information about author

Orlova Anna P., Cand. of Sci. (Hist.), Associate Professor of the Department of National History, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1935-8411.

6. Россия. Военные уставы и наставления. Положение о военнопленных. — [СПб., 1914].

7. Дело Тихвинской уездной земской управы о работах военнопленных. 15.10.1914–18.04.1917 // ЦГИА СПб. Ф. 1034. Оп. 1. Д. 1222.

8. О прибывших военнопленных австрийцах и германцах // ЦГИА СПб. Ф. 1697. Оп. 1. Д. 191.

9. О заразных заболеваниях людей и животных в г. Царское Село. 16.01.1916–22.12.1916 // РГИА. Ф. 487. Оп. 7. Д. 5958.

10. Сведения о военнопленных. 02.01.1917–04.02.1917 г. // ЦГИА СПб. Ф. 1697. Оп. 1. Д. 150.

11. Сводка сравнительных сведений о численности населения России за 1912–1917 гг. // РГИА. Ф. 1298. Оп. 1. Д. 2840.

12. Ведомость о заразных заболеваниях в январе 1917 г. // ЦГИА СПб. Ф. 1697. Оп. 1. Д. 157.

REFERENCES

1. The file of the Tsarskoselsky district police Department on infectious diseases. Central State Historical Archive of St. Petersburg. F. 1697. Op. 1. D. 104. (In Russ.).
2. The file of the Tikhvin district Zemstvo Council on acute infectious diseases. 01.01.1915–16.11.1915. Central State Historical Archive of St. Petersburg. F. 1034. Op. 1. D. 1264. (In Russ.).
3. Papers of meetings of the Tsarskoye Selo city sanitary and Executive Commission and various administrative orders on measures to combat infectious diseases. 23.10.1915–6.04.1916. Russian State Historic Archive. F. 487. Op. 7. D. 5957. (In Russ.).
4. Grinenko A. Ya., Chumicheva A. A., Zaslavsky G. I., Monakova T. Yu., Popov V. L. Health of the Petersburg province. St. Petersburg, 2004. (In Russ.).
5. The file about the medical report of the St. Petersburg province for 1910. Russian State Historic Archive. F. 1298. Op. 1. D. 2754. (In Russ.).
6. Russia. Military regulations and instructions. Regulations on prisoners of war. St. Petersburg, 1914. (In Russ.).
7. The file of the Tikhvin district Zemstvo Council on the work of prisoners of war. 15.10.1914–18.04.1917. Central State Historical Archive of St. Petersburg. F. 1034. Op. 1. D. 1222. (In Russ.).
8. The file about the Austrians and Germans who arrived as prisoners of war. Central State Historical Archive of St. Petersburg. F. 1697. Op. 1. D. 191. (In Russ.).
9. The file about infectious diseases of people and animals in Tsarskoe Selo. 16.01.1916–22.12.1916. Russian State Historic Archive. F. 487. Op. 7. D. 5958. (In Russ.).
10. Information about prisoners of war. 02.01.1917–04.02.1917. Central State Historical Archive of St. Petersburg. F. 1697. Op. 1. D. 150. (In Russ.).
11. Summary of comparative data on the population of Russia for 1912–1917. Russian State Historic Archive. F. 1298. Op. 1. D. 2840. (In Russ.).
12. Report on infectious diseases in the January 1917. Central State Historical Archive of St. Petersburg. F. 1697. Op. 1. D. 157. (In Russ.).

© CC 0 Коллектив авторов, 2020
УДК 616.136.4-007.271.019.941
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-23-28

З. М. Хамид*, Д. И. Василевский, А. Ю. Корольков, С. Г. Баландов

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

СИНДРОМ КОМПРЕССИИ ЧРЕВНОГО СТОЛА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ (обзор литературы)

Поступила в редакцию 02.08.2020 г.; принята к печати 06.11.2020 г.

Резюме

Синдром компрессии чревного ствола — симптомокомплекс, возникающий вследствие сдавления чревного ствола срединной дугообразной связкой, ножками диафрагмы или нейроганглионарной тканью чревного сплетения. Основными клиническими проявлениями данного патологического состояния являются абдоминальный болевой синдром, диспепсия и снижение массы тела. Заболевание выявляется у 0,4 — 1 % людей в популяции, чаще — у лиц молодого возраста. Патофизиологические механизмы развития синдрома компрессии чревного ствола остаются не до конца понятными, однако ключевой причиной его развития является ишемия органов пищеварения. Основными инструментальными методами диагностики синдрома компрессии чревного ствола являются ультразвуковое дуплексное сканирование брюшной части аорты и висцеральных артерий и спиральная компьютерная ангиография. Единственным эффективным методом лечения синдрома компрессии чревного ствола является хирургический. В настоящее время для декомпрессии чревного ствола применяются как классические методики, так и различные малоинвазивные технологии. К достоинствам открытого доступа относятся хороший визуальный и мануальный контроль анатомических структур, возможность устранения осложнений, изменения тактики оперативного вмешательства, при необходимости — выполнение сосудистой реконструкции. Преимущество малоинвазивных хирургических технологий заключается в минимальной травме тканей брюшной стенки, незначительном послеоперационном болевом синдроме, ранней реабилитации, низком риске развития спаек, раневой инфекции и грыжевых дефектов. Независимо от методик, хирургическое лечение позволяет добиться положительного эффекта у 75 — 90 % пациентов с синдромом компрессии чревного ствола. Таковы современные представления об эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и методах лечения данного патологического состояния.

Ключевые слова: синдром компрессии чревного ствола, основные аспекты патологии, оперативное лечение

Для цитирования: Хамид З. М., Василевский Д. И., Корольков А. Ю., Баландов С. Г. Синдром компрессии чревного ствола: современные представления о проблеме (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(3):23 — 28. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-23-28.

* Автор для связи: Зарина Михайловна Хамид, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: zarina.hamid@yandex.ru.

Zarina M. Khamid*, Dmitry I. Vasilevsky, Andrey Yu. Korolkov, Stanislav G. Balandov

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

CELIAC TRUNK COMPRESSION SYNDROME: MODERN IDEAS ABOUT THE PROBLEM (review of literature)

Received 02.08.2020; accepted 06.11.2020

Celiac trunk compression syndrome is a symptom complex arising from compression of the celiac trunk by the median arcuate ligament, crura of diaphragm or ganglion tissue of the celiac plexus. The main clinical manifestations of this pathological condition are abdominal pain syndrome, indigestion and weight loss. The disease is detected in 0.4 — 1 % of people in the population, more often in young people. The pathophysiological mechanisms of the development of celiac trunk compression syndrome remain not fully understood, but the key reason for its development is ischemia of the digestive system. The main instrumental methods for diagnosing compression of the celiac trunk are ultrasound duplex scanning of the abdominal aorta and visceral arteries and

spiral computed angiography. The only effective treatment for celiac trunk compression syndrome is surgery. Currently, both classical techniques and various minimally invasive technologies are used to decompress the celiac trunk. The advantages of open access include good visual and manual control of anatomical structures, the possibility of eliminating complications, changing the tactics of surgical intervention, if necessary, performing vascular reconstruction. The advantage of minimally invasive surgical technologies is minimal trauma to the abdominal wall tissues, minor postoperative pain syndrome, early rehabilitation, a low risk of developing cusp, wound infection and hernial defects. Regardless of the methodology, surgical treatment can achieve a positive effect in 75–90 % of patients with celiac trunk compression syndrome. These are the modern concepts of epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and methods of treatment of this pathological condition.

Keywords: celiac trunk compression syndrome, main aspects of pathology, surgical treatment

For citation: Khamid Z. M., Vasilevsky D. I., Korolkov A. Yu., Balandov S. G. Celiac trunk compression syndrome: modern ideas about the problem (review of literature). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(3):23–28. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-23-28.

* **Corresponding author:** Zarina M. Khamid, Pavlov University, 6-8, L. Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: zarina.hamid@yandex.ru.

В настоящее время под синдромом компрессии чревного ствола понимают симптомокомплекс, возникающий вследствие экстравазального сдавления чревного ствола и чревного сплетения окружающими тканями — срединной дугообразной связкой диафрагмы, медиальными ножками диафрагмы, нейроангиональной тканью чревного сплетения [1].

До середины XX в. изучение синдрома компрессии чревного ствола происходило в рамках изучения хронической ишемической болезни органов пищеварения. Клинические проявления окклюзии непарных висцеральных артерий впервые описал в 1901 г. J. Schitzer, выделив триаду симптомов у пациентов с хронической абдоминальной ишемией: боли в животе, кишечная дисфункция, прогрессирующее похудание. В 1903 г. выдающийся итальянский врач G. Vacelli для обозначения заболевания, характеризующегося симптомами хронической ишемии органов пищеварения, предложил термин «*angina abdominalis*», подчеркивая тем самым появление болевого синдрома в животе в момент возрастания функциональной нагрузки на органы пищеварения и проводя аналогию с патогенетическими механизмами возникновения грудной жабы [2].

С начала XX в. появляются первые публикации по анатомии, в которых отмечаются характерные для синдрома компрессии чревного ствола изменения (B. Lipshutz, 1917 г.; R. George, 1934 г.; N. Michels, 1955 г.). В данных работах сугубо описательно были представлены варианты перекрытия проксимальной части чревного ствола диафрагмой с уменьшением просвета сосуда в его устье [3–5].

Значительный толчок развитию сосудистой хирургии дало внедрение в практическую медицину в 1923 г. ангиографии. Прижизненное исследование сосудистого русла и сопоставление выявленных изменений с клинической картиной позволило значительно расширить представления о многих заболеваниях.

В 1963 г. финский хирург P. Harjola [6] опубликовал сообщение о пациенте с клинической картиной «брюшной ангины», обусловленной нарушением проходимости чревного ствола вследствие его сдавления рубцово-измененной нейроангиональной тканью чревного сплетения. Позднее, в 1965 г., J. Dunbar [7] описал компрессию чревного ствола срединной дугообразной связкой диафрагмы

как причину «брюшной ангины» у 13 пациентов. Сопоставление клинических, ангиографических данных и результатов, полученных во время операции, явилось основанием для обозначения данного патологического состояния термином «*ligamentum arcuatum syndrome*» («синдром срединной дугообразной связки»).

Эпидемиология синдрома компрессии чревного ствола неизвестна. Основной причиной данного обстоятельства является многообразие клинических проявлений заболевания, маскирующих истинную распространенность заболевания. Кроме того, анатомическая компрессия чревного ствола структурными элементами диафрагмы встречается и у людей без каких-либо симптомов.

Частота выявления экстравазальной компрессии чревного ствола, в том числе гемодинамически значимого, при ангиографических и ультразвуковых исследованиях варьирует в достаточно широких пределах. По данным различных исследований, данный феномен определяется у 2,8–60 % индивидуумов и в подавляющем большинстве случаев не имеет клинических проявлений. Частота истинного синдрома компрессии чревного ствола, характеризующегося типичной триадой симптомов и явлениями хронической абдоминальной ишемии, существенно меньше. Заболевание выявляется у 0,4–1 % людей в популяции, чаще — у лиц молодого возраста (20–40 лет), преимущественно женского пола. Соотношение между мужчинами и женщинами в среднем составляет 4:1 [8].

В настоящее время не вызывает сомнения, что анатомической причиной возникновения синдрома является нарушение естественных взаимоотношений между диафрагмой и чревным стволом. В серии исследований был показан наследуемый по аутосомно-доминантному типу врожденный характер данной патологии. В пользу подобной теории свидетельствуют преобладание среди больных людей лиц астенического телосложения, связь стеноза чревного ствола с другими врожденными заболеваниями, наличие семейных случаев заболевания, более частое выявление данной патологии у лиц женского пола [9, 10].

К сожалению, до сих пор не до конца понятными остаются патофизиологические механизмы развития клинических проявлений синдрома

компрессии чревного ствола. Согласно наиболее распространенной среди исследователей теории, болевой синдром появляется вследствие ишемии органов пищеварения. Важную роль при этом может играть не только недостаточный кровоток через чревный ствол, но и сброс крови в данный сосуд по анастомозам из верхней брыжеечной артерии, приводящий к ишемии тонкой кишки. В пользу данной концепции свидетельствуют результаты ангиографических исследований, описания интраоперационных изменений, а главное — купирование симптомов заболевания после хирургической декомпрессии чревного ствола [11].

Другим взглядом на развитие синдрома компрессии чревного ствола является нейрогенная теория, предполагающая возникновение клинических проявлений заболевания вследствие прямого раздражения триггеров солнечного нервного сплетения и симпатического ганглия или в результате вазоконстрикции. Прямых подтверждений данной концепции нет, однако известна эффективность медикаментозного блока солнечного сплетения при синдроме компрессии чревного ствола. Вероятно, к нейрогенной теории можно отнести и факт отсутствия корреляции между степенью стеноза и выраженностью болевого синдрома [12, 13].

Семиотика синдрома компрессии чревного ствола включает в себя хроническую абдоминальную боль, усиливающуюся после приема пищи и физической нагрузки, диспепсические расстройства, прогрессирующее снижение массы тела. Могут отмечаться различные нейровегетативные расстройства, которые нередко становятся ведущими в клинической картине заболевания: головная боль и головокружение, обмороки, сердцебиение, повышенное потоотделение, эпизоды внезапной слабости, чувство нехватки воздуха при бытовых нагрузках. Подобные проявления заболевания имеют место у 50–90 % пациентов [14, 15].

Основными инструментальными методами диагностики синдрома компрессии чревного ствола являются ультразвуковое дуплексное сканирование брюшной части аорты и непарных висцеральных артерий и спиральная компьютерная ангиография [16, 17].

Ультразвуковое исследование используется в качестве скринингового метода диагностики гемодинамической значимости окклюзионных поражений сосудов, являясь одним из наиболее доступных, широко используемых и неинвазивных методов исследования. К основным показателям, используемым для оценки наличия и степени стеноза чревного ствола, относятся определение диаметра суженного сегмента чревного ствола (1–3 мм при норме 5–6 мм), пиковая систолическая скорость кровотока (более 200 см/с при норме менее 112 см/с), градиент артериального давления в чревном стволе (более 15 мм рт. ст. при норме 5,2 мм рт. ст. и менее), а также диаметр устья

верхней брыжеечной артерии и пиковая систолическая скорость в ней [16].

Спиральная компьютерная ангиография является неинвазивным высокоинформативным методом диагностики стенотического поражения чревного ствола благодаря прямой и достаточно достоверной визуализации сосудистого русла. Основными ангиографическими критериями компрессионного стеноза чревного ствола являются выявленное стенотическое сужение чревного ствола с характерной J-образной деформацией его в зоне стеноза и постстенотическая дилатация. Характерной особенностью ангиографических данных при экстравазальном поражении является зависимость степени стеноза от дыхательных экскурсий диафрагмы при проведении дыхательных проб [18].

Прямая катетерная ангиография применяется с целью диагностики синдрома компрессии чревного ствола и в настоящее время используется при сомнительных результатах неинвазивных методик, а также в случаях необходимости эндоваскулярных вмешательств на чревном стволе [15].

Единственным эффективным методом лечения синдрома компрессии чревного ствола является хирургический, позволяющий в большинстве случаев добиться полного регресса симптомов заболевания. Многочисленные клинические исследования иллюстрируют бесперспективность консервативной терапии данной патологии [19].

Целью хирургического лечения является рассечение срединной дугообразной связки диафрагмы, частично — ее внутренних ножек. Необходимость иссечения нейрофиброзной ткани, нервных волокон и ганглиев, окружающих чревный ствол, остается предметом дискуссии, однако большинство специалистов в данной проблеме считают, что для достижения оптимального клинического эффекта целесообразно широкое освобождение чревного ствола с полным иссечением любых нервных волокон, которые могут вызывать его компрессию [1, 20].

В настоящее время для декомпрессии чревного ствола применяются как классический конвенциональный доступ — верхнесрединная лапаротомия, так и различные малоинвазивные технологии.

К достоинствам открытого доступа относятся хороший визуальный и мануальный контроль и идентификация анатомических структур, возможность устранения осложнений, изменения тактики оперативного вмешательства, при необходимости — выполнение сосудистой реконструкции. Недостатком конвенционального доступа является косметический дефект, значительная травма тканей брюшной стенки, вероятность образования спаек в брюшной полости, риск развития раневой инфекции, послеоперационных грыж и т. д.

Преимущество малоинвазивных хирургических технологий перед классическими методиками заключается в минимальной травме тканей брюшной стенки, незначительном послеоперационном

болевым синдроме, ранней реабилитации, низком риске развития спаек, раневой инфекции и грыжевых дефектов. Впервые устранение экстравазальной компрессии чревного ствола лапароскопическим способом было выполнено американским хирургом S. Roayaie в 2000 г. В течение достаточно короткого временного отрезка методика была апробирована с хорошим результатом и другими специалистами в проблеме, а проведенные клинические исследования продемонстрировали сопоставимость отдаленных результатов лапароскопических и конвенциональных вмешательств при данном заболевании [21–23].

Однако, несмотря на очевидные преимущества лапароскопического доступа, достаточно быстро стал понятен его важный недостаток применительно к хирургическим вмешательствам при синдроме компрессии чревного ствола – сложность устранения интраоперационного кровотечения при повреждении данного сосуда, его ветвей или аорты. Причиной осложнения могут быть не только технические погрешности манипуляций, но и истончение стенки сосуда в месте компрессии. По данным разных исследователей [20, 22, 24], частота возникновения массивных кровотечений при лапароскопической декомпрессии чревного ствола варьирует от 9 до 27 %. Изложенное положение определяет весьма сдержанное отношение хирургического сообщества к данному виду оперативных вмешательств.

Эндоваскулярные методики, с успехом применяемые при лечении атеросклеротического поражения различных сосудов, к сожалению, не нашли широкого применения при экстравазальной компрессии чревного ствола. Проведенные клинические исследования внутрисосудистой баллонной ангиопластики с установкой стента или без него продемонстрировали неудовлетворительные отсроченные результаты. Практически во всех работах отмечается краткосрочное клиническое улучшение с последующим полным рецидивом клинической симптоматики в большинстве наблюдений. Причиной неэффективности данной технологии является не устраненная внешняя компрессия сосуда, приводящая к его быстрому повторному сужению после баллонной пластики, миграции, деформации или поломке установленного стента [25].

Отмеченные обстоятельства не позволяют считать имеющиеся в арсенале современной медицины эндоваскулярные технологии обоснованными в качестве самостоятельного способа лечения синдрома компрессии чревного ствола. Однако в качестве вспомогательного метода они могут применяться при остаточном стенозе данного сосуда после хирургической декомпрессии. Представленные в печати работы [20, 25] позволяют считать данный подход перспективным.

Реконструктивные операции на чревном стволе чаще всего выполняются при сочетании атеро-

склеротического и компрессионного стеноза чревного ствола. При изолированной экстравазальной компрессии сосуда показанием к реконструктивной операции являются дегенеративные изменения его стенки в зоне сдавления. Основные принципы подобных хирургических вмешательств не отличаются от таковых при реконструктивных операциях, выполняемых при атеросклеротическом поражении других сосудов, и заключаются в замещении или шунтировании измененного участка с восстановлением нарушенного кровотока. Клинические исследования демонстрируют сопоставимость результатов реконструктивных вмешательств на чревном стволе с показателями операций по его декомпрессии [26, 27].

Подводя итог обзору современных представлений о синдроме компрессии чревного ствола, следует отдельно остановиться на отдаленных результатах лечения данной патологии. К сожалению, многофакторность патогенеза данного заболевания, особенности развивающихся в результате длительной ишемии изменений внутренних органов не всегда позволяют достоверно прогнозировать окончательный результат всего комплекса лечебных мероприятий.

По данным многочисленных клинических исследований, хирургическое лечение при доказанном синдроме компрессии чревного ствола позволяет добиться положительного эффекта у 75–90 % пациентов. Причины сохранения симптомов заболевания после устранения компрессии сосуда остаются не до конца понятными. Возможно, длительный период ишемии запускает нейрогуморальные механизмы компенсации, продолжающие функционировать даже при полном восстановлении нормального кровообращения. В ряде ретроспективных исследований было показано, что вероятность сохранения клинических проявлений заболевания существенно выше у пациентов с нетипичным болевым синдромом с периодами ремиссии (риск неудовлетворительного результата лечения составляет 43 %), старше 60 лет (40 % соответственно), потерей массы тела менее 10 кг (52 %), психическими заболеваниями и склонностью к алкоголизации (40 %). Напротив, наличие типичных клинических проявлений синдрома компрессии чревного ствола с высокой степенью вероятности позволяет прогнозировать хороший эффект оперативного вмешательства [26].

Таковы современные представления об эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и методах лечения синдрома компрессии чревного ствола. Спорность многих теоретических и практических сторон данной проблемы является отражением далекого от абсолюта сегодняшнего уровня знаний о физиологии висцерального кровообращения, возникающих при его нарушении изменениях внутренних органов. Без сомнения, дальнейшее развитие фундаментальных

и прикладных сторон медицинской науки позволит найти ответы на многие нерешенные вопросы.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Coelho J. C. U., El Hosni A. V., Christiano C. MP. et al. Treatment of Median Arcuate Ligament Syndrome: Outcome of Laparoscopic Approach // *Arq. Bras. Cir. Dig.* – 2020. – Vol. 33, № 1. – P. e1495. Doi: 10.1590/0102-672020190001e1495.
2. Покровский А. В., Юдин В. И. Острая мезентериальная непроходимость // Покровский А. В. Клиническая ангиология: в 2 т. Т. 2. – М.: Медицина, 2004. – С. 626–645.
3. Lipshutz B. A. Composite Study of the Coeliac Axis Artery // *Ann. Surg.* – 1917. – Vol. 65. – P. 159–169.
4. George R. Topography of the unpaired visceral branches of the abdominal aorta // *J. Anat.* – 1935. – Vol. 69. – P. 196–205.
5. Michels N. A. Blood supply and anatomy of the upper abdominal organs. – Philadelphia: J. B. Lippincott, 1955.
6. Harjola P. T. A rare obstruction of the coeliac artery: report of a case // *Ann. Chir. Gynaecol. Fenn.* – 1963. – Vol. 52. – P. 547–550.
7. Compression of the celiac trunk and abdominal angina / J. D. Dunbar, W. Molnar, F. F. Beman, S. A. Marable // *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* – 1965. – Vol. 95, № 3. – P. 731–744. Doi: 10.2214/ajr.95.3.731.
8. Horton K. M., Talamini M. A., Fishman E. K. Median arcuate ligament syndrome: evaluation with CT angiography // *RadioGraphics.* – 2005. – Vol. 25. – P. 1177–1182. Doi: 10.1148/rg.255055001.
9. Okten R. S., Kucukay F., Tola M. et al. Is Celiac Artery Compression Syndrome Genetically Inherited?: A Case Series From a Family and Review of the Literature // *Eur. J. Radiol.* – 2012. – Vol. 81, № 6. – P. 1089–1093. Doi: 10.1016/j.ejrad.2011.02.064.
10. Bech F., Loesberg A., Rosenblum J. et al. Median arcuate ligament compression syndrome in monozygotic twins // *Journal of Vascular Surgery.* – 1994. – Vol. 19, № 5. – P. 934–938. Doi: 10.1016/s0741-5214(94)70021-4.
11. Покровский А. В. Клиническая ангиология. – М.: Медицина, 1979. – 368 с.
12. Kim E. N., Lamb K., Relles D. et al. Median Arcuate Ligament Syndrome-Review of This Rare Disease // *JAMA Surg.* – 2016. – Vol. 151, № 5. – P. 471–477. Doi: 10.1001/jamasurg.2016.0002.
13. Balaban D. H., Chen J., Lin Z. et al. Median arcuate ligament syndrome: A possible cause of idiopathic gastroparesis // *Am. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 92. – P. 519–523.
14. Scholbach T. Celiac artery compression syndrome in children, adolescents, and young adults: clinical and color duplex sonographic features in a series of 59 cases // *J. Ultrasound. Med.* – 2006. – Vol. 25, № 3. – P. 299–305. Doi: 10.7863/jum.2006.25.3.299.
15. Потапов Л. В., Князев М. Д., Игнашов А. М. Ишемическая болезнь органов пищеварения. – Л.: Медицина, 1985. – 216 с.
16. Duplex ultrasound for diagnosis of splanchnic artery stenosis or occlusion / G. L. Moneta, R. A. Yeager, R. Dalman, R. Antonovic // *J. Vasc. Surg.* – 1991. – Vol. 14. – P. 511–520. Doi: 10.1016/0741-5214(91)90245-P.
17. Lim H. K., Lee W. J., Kim S. H. Splanchnic arterial stenosis or occlusion: Diagnosis at Doppler // *Radiology.* – 1999. – Vol. 211. – P. 405–410. Doi: 10.1148/radiology.211.2.r99ma27405.
18. Ilica A. T., Kocaoglu M., Bilici A. et al. Median Arcuate Ligament Syndrome: Multidetector Computed Tomography Findings // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2007. – Vol. 31, № 5. – P. 728–731. Doi: 10.1097/rct.0b013e318032e8c9.
19. Ho K. K. F., Walker P., Smithers B. M. et al. Outcome predictors in median arcuate ligament syndrome // *Journal of Vascular Surgery.* – 2017. – Vol. 65, № 6. – P. 1745–1752. Doi: 10.1016/j.jvs.2016.11.040.
20. Roseborough G. S. Laparoscopic management of celiac artery compression syndrome // *J. Vasc Surg.* – 2009. – Vol. 50, № 1. – P. 124–133. Doi: 10.1016/j.jvs.2008.12.078.
21. Roayaie S., Jossart G., Gitlitz D. et al. Laparoscopic release of celiac artery artery compression syndrome facilitated by laparoscopic ultrasound scanning to confirm restoration of flow // *J. Vasc. Surg.* – 2000. – Vol. 32, № 4. – P. 814–817. Doi: 10.1067/mva.2000.107574.
22. Jimenez J. C., Harlander-Locke M., Dutson E. P. Open and laparoscopic treatment of median arcuate ligament syndrome // *J. Vasc. Surg.* – 2012. – Vol. 56, № 3. – P. 869–873. Doi: 10.1016/j.jvs.2012.04.057.
23. Norberto E. M. S., Romero A., Fidalgo-Domingos L. A. et al. Laparoscopic Treatment of Median Arcuate Ligament Syndrome: A Systematic Review // *Int. Angiol.* – 2019. – Vol. 38, № 6. – P. 474–483. Doi: 10.23736/S0392-9590.19.04161-0.
24. Baccari P., Civilini E., Dordoni L. et al. Celiac artery compression syndrome managed by laparoscopy // *J. Vasc. Surg.* – 2009. – Vol. 50, № 1. – P. 134–139. Doi: 10.1016/j.jvs.2008.11.124.
25. Median Arcuate Ligament Syndrome: Open Celiac Artery Reconstruction and Ligament Division After Endovascular Failure / K. T. Delis, P. Głowiczki, M. Altuwaijri, M. A. McKusick // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – Vol. 46, № 4. – P. 799–802. Doi: 10.1016/j.jvs.2007.05.049.
26. Late results following operative repair for celiac artery compression syndrome / L. Reilly, A. Ammar, R. Stoney, W. Ehrenfeld // *J. Vasc. Surg.* – 1985. – Vol. 2, № 1. – P. 79–91. Doi: 10.1016/0741-5214(85)90177-6.
27. Duran M., Simon F., Ertas N. Open vascular treatment of median arcuate ligament syndrome // *BMC Surg.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 95. Doi: 10.1186/s12893-017-0289-8.

REFERENCES

1. Coelho J. C. U., El Hosni A. V., Christiano C. MP., Aguilera Y. S. H., Abot G. P., Coutinho de Freitas A. T., Raeder da Costa M. A. Treatment of Median Arcuate Ligament Syndrome: Outcome of Laparoscopic Approach. *Arq Bras Cir Dig.* 2020;33(1):e1495. Doi: 10.1590/0102-672020190001e1495.

2. Pokrovsky A. V., Yudin V. I. Acute mesenteric obstruction. In: Pokrovsky A. V. Clinical angiology. Moscow, Medicine, 2004;2:626–645. (In Russ.).
3. Lipshutz B. A. Composite Study of the Coeliac Axis Artery. Ann. Surg. 1917;65:159–169.
4. George R. Topographi of the unpaired visceral branches of the abdominal aorta J. Anat. 1935;69:196–205.
5. Michels N. A. Blood supply and anatomy of the upper abdominal organs. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1955.
6. Harjola P. T. A rare obstruction of the coeliac artery: report of a case. Ann. Chir. Gynaecol. Fenn. 1963;52:547–550.
7. Dunbar J. D., Molnar W., Beman F. F., Marable S. A. Compression of the celiac trunk and abdominal angina. Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 1965;95(3):731–744. Doi: 10.2214/ajr.95.3.731.
8. Horton K. M., Talamini M. A., Fishman E. K. Median arcuate ligament syndrome: evaluation with CT angiography. RadioGraphics. 2005;25:1177–1182. Doi: 10.1148/rg.255055001.
9. Okten R. S., Kucukay F., Tola M., Bostanci B., Cumhur T. Is Celiac Artery Compression Syndrome Genetically Inherited?: A Case Series From a Family and Review of the Literature. Eur J Radiol. 2012;81(6):1089–1093. Doi: 10.1016/j.ejrad.2011.02.064.
10. Bech F., Loesberg A., Rosenblum J., Glagov S., Gewertz B. L. Median arcuate ligament compression syndrome in monozygotic twins. Journal of Vascular Surgery. 1994;19(5):934–938. Doi: 10.1016/s0741-5214(94)70021-4.
11. Pokrovsky A. V. Clinical angiology. Moscow, Medicine, 1979:368. (In Russ.).
12. Kim E. N., Lamb K., Relles D., Moudgill N., DiMuzio P. J., Eisenberg J. A. Median Arcuate Ligament Syndrome-Review of This Rare Disease. JAMA Surg. 2016 May 1;151(5):471–477. Doi: 10.1001/jamasurg.2016.0002.
13. Balaban D. H., Chen J., Lin Z., Tribble C. G., McCallum R. W. Median arcuate ligament syndrome: A possible cause of idiopathic gastroparesis. Am J Gastroenterol. 1997;92:519–523.
14. Scholbach T. Celiac artery compression syndrome in children, adolescents, and young adults: clinical and color duplex sonographic features in a series of 59 cases. J Ultrasound Med. 2006 Mar;25(3):299–305. Doi: 10.7863/jum.2006.25.3.299.
15. Potashov L. V., Knyazev M. D., Ignashov A. M. Ischemic disease of the digestive system. Leningrad, Medicine, 1985:216. (In Russ.).
16. Moneta G. L., Yeager R. A., Dalman R., Antonovic R. Duplex ultrasound for diagnosis of splanchnic artery stenosis or occlusion. J Vasc Surg. 1991;14: 511–520. Doi: [https://doi.org/10.1016/0741-5214\(91\)90245-P](https://doi.org/10.1016/0741-5214(91)90245-P).
17. Lim H. K., Lee W. J., Kim S. H. Splanchnic arterial stenosis or occlusion: Diagnosis at Doppler. Radiology. 1999;211:405–410. Doi: 10.1148/radiology.211.2.r99ma27405.
18. Ilica A. T., Kocaoglu M., Bilici A., Ors F., Bukte Y., Senol A., Ucoz T., Somuncu I. Median Arcuate Ligament Syndrome: Multidetector Computed Tomography Findings. J Comput Assist Tomogr. 2007;31(5):728–731. Doi: 10.1097/rct.0b013e318032e8c9.
19. Ho K. K. F., Walker P., Smithers B. M., Wallace F., Nathanson L., O'Rourke N., Shaw I., McGahan T. Outcome predictors in median arcuate ligament syndrome. Journal of Vascular Surgery. 2017;65(6):1745–1752. Doi: 10.1016/j.jvs.2016.11.040.
20. Roseborough G. S. Laparoscopic management of celiac artery compression syndrome. J Vasc Surg. 2009;50(1):124–133. Doi: 10.1016/j.jvs.2008.12.078.
21. Roayaie S., Jossart G., Gitlitz D., Lamparello P., Hollier L., Gagner M. Laparoscopic release of celiac artery compression syndrome facilitated by laparoscopic ultrasound scanning to confirm restoration of flow. J Vasc Surg. 2000;32(4):814–817. Doi: 10.1067/mva.2000.107574.
22. Jimenez J. C., Harlander-Locke M., Dutson E. P. Open and laparoscopic treatment of median arcuate ligament syndrome. J Vasc Surg. 2012;56(3):869–873. Doi: 10.1016/j.jvs.2012.04.057.
23. Norberto E. M. S., Romero A., Fidalgo-Domingos L. A., Garcia-Saiz I., Taylor J., Vaquero C. Laparoscopic Treatment of Median Arcuate Ligament Syndrome: A Systematic Review. Int Angiol. 2019;38(6):474–483. Doi: 10.23736/S0392-9590.19.04161-0.
24. Baccari P., Civilini E., Dordoni L., Melissano G., Nicoletti R., Chiesa R. Celiac artery compression syndrome managed by laparoscopy. J Vasc Surg. 2009;50(1):134–139. Doi: 10.1016/j.jvs.2008.11.124.
25. Delis K. T., Gloviczki P., Altuwaijri M., McKusick M. A. Median Arcuate Ligament Syndrome: Open Celiac Artery Reconstruction and Ligament Division After Endovascular Failure. J Vasc Surg. 2007;46(4):799–802. Doi: 10.1016/j.jvs.2007.05.049.
26. Reilly L., Ammar A., Stoney R., Ehrenfeld W. Late results following operative repair for celiac artery compression syndrome. J. Vasc. Surg. 1985;2(1):79–91. Doi: 10.1016/0741-5214(85)90177-6.
27. Duran M., Simon F., Ertas N. Open vascular treatment of median arcuate ligament syndrome. BMC Surg. 2017;17(1):95. Doi: 10.1186/s12893-017-0289-8.

Информация об авторах

Хамид Зарина Михайловна, врач-хирург, хирургическое отделение № 2 НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0050-3746; **Василевский Дмитрий Игоревич**, доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7283-079X; **Корольков Андрей Юрьевич**, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии № 1, руководитель отдела общей и неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7449-6908; **Баландов Станислав Георгиевич**, кандидат медицинских наук, зав. хирургическим отделением № 2 НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5306-5332.

Information about authors

Khamid Zarina M., Surgeon of the Surgical Department № 2 of the Research Institute for Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID:0000-0002-0050-3746; **Vasilevsky Dmitry I.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID:0000-0001-7283-079X; **Korolkov Andrey Yu.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery № 1, Head of the Department of General and Emergency Surgery of the Research Institute for Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7449-6908; **Balandov Stanislav G.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Surgical Department № 2 of the Research Institute for Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5306-5332.



© СС © Д. В. Куликов, А. Ю. Корольков, 2020
УДК 616.37-002-036.11-06
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-29-33

Д. В. Куликов*, А. Ю. Корольков

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 ФЕРМЕНТАТИВНОГО ПАРАПАНКРЕАТИТА В ТЕЧЕНИИ РАННЕЙ ФАЗЫ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА

Поступила в редакцию 27.11.2019 г.; принята к печати 06.11.2020 г.

Резюме

Введение. Одним из наиболее значимых компонентов острого деструктивного панкреатита (ОДП) является ферментативный парапанкреатит (ФП). Выраженность поражения забрюшинной клетчатки с ранних сроков заболевания в значимой мере определяет его течение.

Цель — оценка особенностей эволюции патологического процесса в забрюшинной клетчатке при ОДП и влияние ФП на течение I фазы ОДП.

Методы и материалы. Проанализированы 63 случая (ОДП) без явлений ферментативного перитонита. Средний возраст пациентов — $(46,6 \pm 3,2)$ года ($p \leq 0,05$). Сумма баллов по экспресс-шкале НИИ СП им. И. И. Джанелидзе составила $(3,7 \pm 0,2)$ балла ($p \leq 0,05$). Средние сроки от начала заболевания до начала терапии составляли 2 суток (от 7 до 1 суток).

Результаты. Типы ФП на момент поступления распределились следующим образом: тип В — 17,5 % ($n = 11$) случаев, тип С — 44,4 % ($n = 28$) случаев, тип D — 30,2 % ($n = 19$) случаев, тип E — 7,9 % ($n = 5$) случаев. Критерий Спирмена при оценке связи тяжести состояния и типа парапанкреатита равнялся 0,069. Инфильтративный парапанкреатит (ИФ) сформировался в 93,4 % случаев. Типы инфильтративного парапанкреатита (панкреатического инфильтрата) распределились следующим образом: тип А — 12,3 % ($n = 7$) случаев, тип В — 21,1 % ($n = 12$) случаев, тип С — 36,8 % ($n = 21$) случаев, тип D — 19,3 % ($n = 11$) случаев, тип E — 10,5 % ($n = 6$) случаев. Отмечается выраженная связь тяжести состояния пациентов с распространенностью ИФ, корреляционный коэффициент Спирмена составил 0,82.

Выводы. ФП формируется в большинстве случаев острого деструктивного панкреатита и носит эволюционный характер. Значимое влияние на тяжесть состояния пациента и течение острого деструктивного панкреатита оказывает в инфильтративную фазу заболевания.

Ключевые слова: острый панкреатит, парапанкреатит, деструктивный панкреатит, ферментативный, инфильтративный парапанкреатит

Для цитирования: Куликов Д. В., Корольков А. Ю. Роль ферментативного парапанкреатита в течении ранней фазы острого деструктивного панкреатита. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(3):29–33. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-29-33.

* Автор для связи: Дмитрий Викторович Куликов, ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: fomka123.91@gmail.com.

Dmitrii V. Kulikov*, Andrey Yu. Korolkov

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

INFLUENCE OF ENZYMATIC PARAPANCREATITIS ON THE EARLY PHASE OF ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS

Received 27.11.2019; accepted 06.11.2020

Introduction. One of the most significant components of acute destructive pancreatitis (ADP) is enzymatic parapancreatitis (EP). The severity of the defeat of the retroperitoneal tissue from the early stages of the disease largely determines its course.

The objective was to assess the features of the evolution of the pathological process in the retroperitoneal tissue in ADP and the effect of EP on the course of phase I of ADP.

Methods and materials. 63 cases (ADP) without enzymatic peritonitis were analyzed. The average age of patients was (46.6 ± 3.2) years ($p \leq 0.05$). The sum of points according to the express diagnostic scale of the SPb I. I. Dzhanelidze RIEM was (3.7 ± 0.2) points ($p \leq 0.05$). The average time from the onset of the disease to the start of therapy was 2 days (from 7 to 1 day).

Results. Types of EP at admission were distributed as follows: type B — 17.5 % ($n = 11$) of cases, type C — 44.4 % ($n = 28$) of cases, type D — 30.2 % ($n = 19$) of cases, type E — 7.9 % ($n = 5$) of cases. Spearman's rank correlation coefficient for assessing the relationship between the severity of the condition and the type of parapancreatitis was 0.069. Infiltrative parapancreatitis (IP) was formed in 93.4 % of cases. The types of infiltrative parapancreatitis (pancreatic infiltrate) were distributed as follows: type A — 12.3 % ($n = 7$) of cases, type B — 21.1 % ($n = 12$) of cases, type C — 36.8 % ($n = 21$) of cases, type D — 19.3 % ($n = 11$) of cases, type E — 10.5 % ($n = 6$) of cases. There was a pronounced relation between the severity of the patient's condition and the prevalence of IP, the Spearman's rank correlation coefficient was 0.82.

Conclusions. EP is formed in most cases of acute destructive pancreatitis and is evolutionary. It has a significant effect on the severity of the patient's condition and the course of acute destructive pancreatitis in the infiltrative phase of the disease.

Keywords: acute pancreatitis, parapancreatitis, destructive pancreatitis, enzymatic, infiltrative parapancreatitis

For citation: Kulikov D. V., Korolkov A. Yu. Influence of enzymatic parapancreatitis on the early phase of acute destructive pancreatitis. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(3):29–33. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-29-33.

* **Corresponding author:** Dmitrii V. Kulikov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: fomka123.91@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Острый панкреатит является одной из наиболее актуальных проблем как хирургии в целом, так и неотложной в частности. Данный тезис подтверждается неуклонным ростом заболеваемости, и с 2005 г. острый панкреатит занимает 2-е место по частоте встречаемости среди заболеваний группы «острого живота». Значимость проблемы острого панкреатита обусловлена высокой общей летальностью, которая колеблется от 10 до 20 % при деструктивных формах острого панкреатита [1–4].

В патогенезе деструктивных форм острого панкреатита на ранних сроках его формирования отчетливо определяются три компонента патогенеза: панкреонекроз, ферментативный перитонит, ферментативный парапанкреатит [5–9]. При развитии острого деструктивного панкреатита ключевым пусковым механизмом является панкреонекроз, развивающийся под действием различных этиологических факторов, и вне зависимости от них купируется к 3-м суткам заболевания. Ферментативный перитонит развивается только у 30–70 % пациентов с деструктивными его формами и поддается хорошему излечению путем эвакуации токсического экссудата из брюшной полости посредством лапароскопии или пункции под ультразвуковым контролем [10, 11]. Патологические процессы в парапанкреатической клетчатке продолжают во всех фазах течения острого деструктивного панкреатита, а характерные осложнения острого деструктивного панкреатита связаны в основном с изменениями парапанкреатической клетчатки [12]. Изучение патогенетических механизмов формирования ферментативного парапанкреатита, а также его роли в течении острого деструктивного панкреатита является важной задачей на современном этапе развития панкреатологии.

Основной целью исследования являлась оценка характера и объема поражения парапанкреатической клетчатки в 1А и 1Б фазы острого деструктивного панкреатита, изучение особенностей эволюции парапанкреатита в течении ранней фазы острого деструктивного панкреатита, а также

определение влияния ферментативного и инфильтративного парапанкреатита на показатели интегральных шкал.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Для оценки роли ферментативного парапанкреатита в различные фазы острого деструктивного панкреатита было проанализировано 63 случая острого деструктивного панкреатита. В исследование включены пациенты с суммой баллов по шкале экспресс-оценки тяжести острого панкреатита НИИ СП им. И. И. Джanelидзе 2 и более. Диагноз «Острый панкреатит» устанавливали на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных. Наличие у пациентов перитонеальной симптоматики, а также более 500 мл свободной жидкости в брюшной полости, доказанное инструментальными данными, трактовалось как ферментативный перитонит. Пациенты с признаками ферментативного перитонита в исследование не включались. Все пациенты получали стандартный комплекс лечебных мероприятий согласно Национальным рекомендациям по лечению острого панкреатита. Объем и выраженность поражения парапанкреатической клетчатки оценивали на основании данных ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) брюшной полости и забрюшинного пространства на 1-е и 7-е сутки от начала лечения. Для оценки изменений в парапанкреатической клетчатке на разных этапах течения острого деструктивного панкреатита использовали следующие критерии парапанкреатита: тип А — единичное ограниченное изменение парапанкреатической клетчатки в непосредственной близости к поджелудочной железе; тип В — множественные ограниченные изменения по периметру поджелудочной железы; тип С — сливные изменения парапанкреатической клетчатки по периметру поджелудочной железы; тип D — то же, что ABC, плюс затек в отдаленную от поджелудочной железы зону (паранефрий, параколон и т. п.); тип E — обширное двустороннее поражение нескольких клетчаточных пространств.

Таблица 1

Распределение пациентов по типу парапанкреатита и тяжести состояния на момент поступления

Table 1

Distribution of patients by type of parapneumonia and severity of the condition at the time of admission

Показатель	Тип парапанкреатита					p
	A	B	C	D	E	
Число больных, % (n)	n = 0	17,5 (11)	44,4 (28)	30,2 (19)	7,9 (5)	
Сумма баллов по шкале НИИ СП им. И. И. Джанелидзе, баллы	–	3,5	3,8	3,5	4,4	p ≤ 0,05

Средний возраст пациентов составил $(46,6 \pm 3,2)$ года ($p \leq 0,05$), сумма баллов на момент поступления по шкале НИИ СП им. И. И. Джанелидзе составила $(3,7 \pm 0,2)$ балла ($p \leq 0,05$). Таким образом, все пациенты имели панкреатит тяжелой степени или средней степени тяжести. Средние сроки от начала заболевания до начала терапии составляли 2 суток (от 1 до 7 суток).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам обследования, на момент поступления (УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства) объемы поражения парапанкреатической клетчатки распределились следующим образом: тип В – 17,5 % ($n = 11$) случаев, тип С – 44,4 % ($n = 28$) случаев, тип D – 30,2 % ($n = 19$) случаев, тип E – 7,9 % ($n = 5$) случаев. Пациентов с ферментативным парапанкреатитом (тип А) выявлено не было.

При оценке тяжести состояния пациентов с острым деструктивным панкреатитом на момент поступления по шкале НИИ СП им. И. И. Джанелидзе наибольшая сумма баллов наблюдалась среди пациентов с ферментативным парапанкреатитом типа E (табл. 1).

Следует отметить, что летальный исход в 1А фазу острого деструктивного панкреатита среди пациентов наступил в 2 случаях на 3-и и 5-е сутки заболевания. Оба пациента имели тип ферментативного парапанкреатита E. Причиной смерти послужила острая сердечно-сосудистая недостаточность на фоне выраженного интоксикационного синдрома. Данный факт позволяет расценивать течение заболевания у данных пациентов как фатальное.

Для оценки роли ферментативного парапанкреатита в течение 1Б фазы острого деструктивного панкреатита на 7-е сутки от момента поступления также выполнялось УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства и КТ брюшной полости. Ко 2-й неделе заболевания, с учетом 2 летальных исходов в ферментативную фазу, общее число пациентов, участвующих в исследовании, составило 61 человек. В 6,6 % ($n = 4$ | 61) случаев достигнут полный регресс патологического процесса

в парапанкреатической клетчатке. В 93,4 % ($n = 57$ | 61) случаев сформировался инфильтративный парапанкреатит. Типы инфильтративного парапанкреатита (панкреатического инфильтрата) распределились следующим образом: тип А – 12,3 % ($n = 7$) случаев, тип В – 21,1 % ($n = 12$) случаев, тип С – 36,8 % ($n = 21$) случаев, тип D – 19,3 % ($n = 11$) случаев, тип E – 10,5 % ($n = 6$) случаев.

Тяжесть состояния по шкале SAPS 2 в зависимости от типа инфильтративного парапанкреатита распределилась следующим образом: тип А – 2,6 балла, тип В – 3,2 балла, тип С – 3,9 балла, тип D – 7,3 балла, тип E – 16,2 балла ($p \leq 0,05$) (табл. 2).

При этом явления SIRS нарастали с увеличением объема пораженной парапанкреатической клетчатки. Среди пациентов с типом инфильтративного парапанкреатита А SIRS был выявлен в 1 случае, с инфильтративным парапанкреатитом В – в 3 случаях, с типом С – в 8 случаях. У всех пациентов с типом инфильтративного парапанкреатита D и E отмечались явления SIRS.

Изучение связи между типом ферментативного парапанкреатита и тяжестью состояния пациентов с острым деструктивным панкреатитом, рассчитанной с помощью шкалы НИИ СП им. И. И. Джанелидзе на момент поступления, показывает, что корреляция между этими показателями низкая. Корреляционный критерий Спирмена равен 0,069, что, наиболее вероятно, обусловлено лимфогенной изоляцией парапанкреатической клетчатки в ранние сроки заболевания. В связи с чем резорбция токсинов, депонированных в парапанкреатической клетчатке, происходит в более поздние сроки, а интоксикационный синдром в первые 3 суток острого, деструктивного панкреатита связан с формирующимся панкреонекрозом. Однако при оценке корреляции между типом ферментативного парапанкреатита, установленного по данным инструментальных исследований, и исходов заболевания корреляционный критерий Спирмена равен 0,63. Данный факт говорит о высоком влиянии типа ферментативного парапанкреатита на исходы заболевания. Соответственно, ферментативный парапанкреатит приобретает высокую значимость с самых ранних сроков его формирования. При оценке влияния инфильтративного

Таблица 2

Распределение пациентов по типу инфильтративного парапанкреатита

Table 2

Distribution of patients by type of infiltrative parapneumonitis

Показатель	Тип инфильтративного парапанкреатита					p
	A	B	C	D	E	
Число пациентов, % (n)	12,3 (7)	21,1 (12)	36,8 (21)	19,3 (11)	10,5 (6)	
SAPS 2, баллы	2,6	3,2	3,9	7,3	16,2	p≤0,05

парапанкреатита на показатели интегральной шкалы SAPS 2 отмечается выраженная связь тяжести состояния пациентов с распространенностью инфильтративного парапанкреатита, корреляционный коэффициент Спирмена равен 0,82 (табл. 2).

Оценка динамики патологического процесса в парапанкреатической клетчатке показывает, что у всех пациентов с типом ферментативного парапанкреатита В (n = 11) отмечается положительная динамика в виде полного купирования патологического процесса в парапанкреатической клетчатке (n = 4), либо частичной регрессии патологического процесса в парапанкреатической клетчатке с формированием инфильтративного парапанкреатита типа А (n = 7).

Среди пациентов с ферментативным парапанкреатитом типа С (n = 28) в 28,6 % (n = 8) случаев отмечалась положительная динамика в виде уменьшения объема поражения парапанкреатической клетчатки и формирования инфильтративного парапанкреатита типа В, в 67,9 % (n = 19) случаев объем поражения парапанкреатической клетчатки не изменился. В 1 случае отмечалась выраженная отрицательная динамика в виде прогрессирования патологического процесса и формирования инфильтративного парапанкреатита типа Е.

Среди пациентов с ферментативным парапанкреатитом типа D (n = 19) в 31,6 % (n = 6) случаев отмечалась положительная динамика процесса в парапанкреатической клетчатке в виде уменьшения объема ее поражения и формирования инфильтративного парапанкреатита типа В в 4 случаях, типа С — в 2 случаях. В 57,9 % (n = 11) случаев изменения объема поражения парапанкреатической клетчатки не наблюдалось. Отрицательная динамика в виде увеличения объема пораженной парапанкреатической клетчатки отмечалась в 1 случае.

У всех пациентов с ферментативным парапанкреатитом типа Е (n = 5) положительной динамики не наблюдалось.

ВЫВОДЫ

1. Ферментативный парапанкреатит является значимым компонентом патогенеза острого деструктивного панкреатита, влияя на исходы заболевания с самых ранних сроков его формирования. Корреляционный критерий Спирмена равен 0,63.

2. С увеличением объема поражения парапанкреатической клетчатки сумма баллов интегральных шкал SAPS 2, экспресс шкалы НИИ СП им. И. И. Джанелидзе возрастает, что говорит об определяющем вкладе парапанкреатита в тяжесть состояния пациентов на протяжении всей 1-й фазы острого деструктивного панкреатита.

3. Парапанкреатит носит эволюционный характер, проходя фазы ферментативного, инфильтративного и гнойно-некротического парапанкреатита. При этом локальные формы парапанкреатита (тип А, В) имеют благоприятный прогноз и склонны к купированию ко 2-й неделе заболевания.

4. Распространенные формы ферментативного парапанкреатита (С, D, Е) имеют наиболее тяжелое течение и требуют дополнительных патогенетически обоснованных методов лечебного воздействия.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

- Антипин В. Ф., Гудаченко Н. В., Кузьмин С. В. Острый панкреатит и оценка тяжести состояния в системе многопараметрических критериев // Материалы VI межрегион. науч.-практ. конф. «Тольяттинская осень — 2013». — Тольятти, 2013. — С. 13–14.
- Классификация острого панкреатита: современное состояние проблемы / С. Ф. Багненко, В. Р. Гольцов, В. Е. Савелло, Р. В. Вашетко // Вестн. хир. им. И. И. Грекова. — 2015. — № 174 (5). — С. 86–92.
- Пугаев А. В. Острый панкреатит. — М.: Профиль, 2007. — С. 335.

4. Шелест П. В., Миронов В. И. Диагностика и прогнозирование клинико-морфологических форм острого деструктивного панкреатита // Сибир. мед. журн. – 2007. – № 6. – С. 5–9.

5. Багненко С. Ф., Рухляда Н. В., Толстой А. Д. Лечение острого панкреатита на ранней стадии заболевания: учеб. пособие / СПбНИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе. – СПб., 2002. – С. 24.

6. Дейла М. М., Форомена Дж. К. Руководство по иммунофармакологии. – М.: Медицина, 1998. – С. 332.

7. Ермолов А. С. Иммунологическая оценка тяжести и прогноза острого панкреатита // Вестн. хир. им. И. И. Грекова. – 2005. – № 6. – С. 22–28.

8. Национальные клинические рекомендации по острому панкреатиту 2015 г. / пред. М. Д. Дибиров; С. Ф. Багненко, Д. А. Благовестнов, Э. И. Гальперин, Т. Г. Дюжева, М. И. Прудков, М. И. Филимонов, А. В. Чжао. – 2015. – С. 9. URL: <http://общество-хирургов.pdf/stranica-pravlenija/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/nacionalnye-klinicheskie-rekomendaci-po-ostromu-pankreatitu.html> (дата обращения: 12.08.2020).

9. Шугаев А. И., Кайсаров В. Р., Мосоян С. С. и др. Топографоанатомические особенности «парапанкреальных» клетчаточных пространств и пути распространения патологического процесса при остром деструктивном панкреатите // Вестн. хир. им. И. И. Грекова. – 2005. – № 5. – С. 26–30.

10. Толстой А. Д., Панов В. П., Краснорогов В. Б. Парапанкреатит (этиология, патогенез, диагностика, лечение). – СПб.: Ясный Свет, 2003. – С. 7.

11. Gotzinger P. Surgical treatment for severe acute pancreatitis: extent and surgical control of necrosis determine outcome // World. J. Surg. – 2009. – № 26(4). – P. 474–478. Doi: 10.1007/s00268-001-0252-8.

12. Вашетко Р. В. Морфология местных и общих патологических процессов при остром панкреатите: дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1993. – С. 348.

REFERENCES

1. Antipin V. F., Gudarchenko N. V., Kuzmin S. V. Acute pancreatitis and assessment of the severity of the condition in the system of multivariate criteria. Materials of the VI

Interregional Scientific and Practical Conference “Togliatti autumn – 2013”. Togliatti, 2013:13–14. (In Russ.).

2. Bagnenko S. F., Goltsov V. R., Savello V. E., Vashetko R. V. Classification of acute pancreatitis: current state of the problem. Grekov's Bulletin of Surgery. 2015;174(5):86–92. (In Russ.).

3. Pugaev A. V. Acute pancreatitis. Moscow, Profil, 2007: 335. (In Russ.).

4. Shelest P. V., Mironov V. I. Diagnostics and prognosis of clinical and morphological forms of acute destructive pancreatitis. Siberian Medical Journal. 2007;6(5):9. (In Russ.).

5. Bagnenko S. F., Rukhlyada N. V., Tolstoy A. D. et al. Treatment of acute pancreatitis at an early stage of the disease: Proc. Allowance. The Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine n. a. I. I. Dzhanelidze. St. Petersburg, 2002:24. (In Russ.).

6. Daila M. M., Foromena J. K. A Guide to Immunopharmacology. Moscow, Medicine, 1998:332. (In Russ.).

7. Ermolov A. S. Immunological assessment of severity and prognosis of acute pancreatitis. Grekov's Bulletin of Surgery. 2005;6:22–28. (In Russ.).

8. National clinical guidelines for acute pancreatitis 2015. Chairman M. D. Dibirov, S. F. Bagnenko, D. A. Blagovestnov, E. I. Galperin, T. G. Dyuzheva, M. I. Prudkov, M. I. Filimonov, A. V. Zhao. 2015:9. (In Russ.). Available at: <http://общество-хирургов.pdf/stranica-pravlenija/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/nacionalnye-klinicheskie-rekomendaci-po-ostromu-pankreatitu.html> (accessed 12.08.2020).

9. Shugaev A. I., Kaisarov V. R., Mosoyan S. S. et al. Topographic and anatomical features of «parapancreal» cellular spaces and pathways of the pathological process in acute destructive pancreatitis. Grekov's Bulletin of Surgery. 2005;5:26–30. (In Russ.).

10. Tolstoy A. D., Panov V. P., Krasnorogov V. B. Parapancreatitis (etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment). St. Petersburg, Clear Light, 2003:7. (In Russ.).

11. Gotzinger P. Surgical treatment for severe acute pancreatitis: extent and surgical control of necrosis determine outcome. World. J. Surg. 2009;26(4):474–478. Doi: 10.1007/s00268-001-0252-8.

12. Vashetko R. V. Morphology of local and general pathological processes in acute pancreatitis: Diss. Dr. med. Science. St. Petersburg, 1993:348. (In Russ.).

Информация об авторах

Куликов Дмитрий Викторович, врач-хирург, очный аспирант кафедры общей хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4126-2886; **Корольков Андрей Юрьевич**, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии № 1, руководитель отдела общей и неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7449-6908.

Information about authors

Kulikov Dmitrii V., Surgeon, Full-time Postgraduate Student of the Department of General Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4126-2886; **Korolkov Andrey Yu.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery № 1, Head of the Department of General and Emergency Surgery of the Research Institute for Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7449-6908.



© CC BY Коллектив авторов, 2020
УДК 616-089.163-036.838:616.24-089.878
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-34-40

А. И. Романихин*, С. Д. Горбунков, М. Г. Ковалев, А. Л. Акопов

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

ВЛИЯНИЕ ПРЕОПЕРАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ АНАТОМИЧЕСКИХ РЕЗЕКЦИЙ ЛЕГКИХ

Поступила в редакцию 16.01.2020 г.; принята к печати 06.11.2020 г.

Резюме

Цель исследования — изучить эффективность предоперационной реабилитации у больных, которым планируется проведение анатомических резекций легких.

Методы и материалы. В исследование включены 92 пациента в возрасте от 27 до 87 лет (средний возраст — $63 \pm 10,8$ года), 25 (27,2 %) женщин и 67 (72,8 %) мужчин, которым выполнены анатомические резекции легких (79 больных, 85,9 % — по поводу рака легкого). В группу 1 (39 пациентов — 42 %) включены больные, которые не курили или отказались от курения не менее чем за 2 месяца до операции, выполняли рекомендации относительно дыхательной гимнастики и использования нагрузочных и побудительных спирометров в полном объеме на протяжении не менее 14 дней. Все пациенты, которые продолжали табакокурение либо отказались от него менее чем за 2 недели до операции, не применяли упражнений дыхательной гимнастики, включены в группу 2 (53 пациента — 58 %).

Результаты. Выявлена значимая разница в числе осложнений в исследованных группах (среднее число осложнений у одного больного в группе 1 — $0,46 \pm 0,8$), в группе 2 — $1,47 \pm 1,5$), $p = 0,03$), длительности госпитализации (19,7 суток в группе 1 и 25,3 суток в группе 2, $p < 0,017$), длительности нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии ($1,6 \pm 0,9$ дня в группе 1 против $3,4 \pm 5,9$ дня в группе 2, $p = 0,011$). Течение раннего послеоперационного периода у больных группы 1 было более благоприятным независимо от наличия и степени тяжести течения сопутствующей хронической обструктивной болезни легких.

Выводы. Комплексная предоперационная реабилитация способствует снижению числа и тяжести проявления осложнений после анатомических резекций легких.

Ключевые слова: торакальная хирургия, анатомические резекции легких, лобэктомия, пневмонэктомия, хроническая обструктивная болезнь легких, предоперационная реабилитация

Для цитирования: Романихин А. И., Горбунков С. Д., Ковалев М. Г., Акопов А. Л. Влияние предоперационной реабилитации на результаты анатомических резекций легких. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(3):34–40. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-34-40.

* **Автор для связи:** Аркадий Игоревич Романихин, ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: romanikhin.arkadiy@mail.ru.

Arkadiy I. Romanikhin*, Stanislav D. Gorbunkov, Michael G. Kovalev, Andrey L. Akopov

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

THE INFLUENCE OF THE PREOPERATIVE REHABILITATION ON THE RESULTS OF ANATOMICAL LUNG RESECTIONS

Received 16.01.2020; accepted 06.11.2020

Summary

The objective was to investigate the efficiency of the preoperative rehabilitation for patients with planned anatomical lung resections.

Methods and materials. The study included 92 patients aged 27 to 87 years (mean age ($63 \pm 10,8$) years), 25 women (27.2 %) and 67 men (72.8 %) who underwent anatomical lung resections (79 patients, 85.9 % for lung cancer). Group 1 (39 patients —

42 %) included patients who did not smoke or quitted smoking at least 2 months before the operation. Also, they complied with the recommendations regarding respiratory gymnastics and the use of exercise and induction spirometers in full for at least 14 days. All patients who continued smoking or abandoned it less than 2 weeks before the operation, did not use breathing exercises, were included in group 2 (53 patients — 58 %).

Results. Significant difference was found in the number of complications in the studied groups (the average number of complications in one patient in group 1 was (0.46 ± 0.8) , in group 2 — (1.47 ± 1.5) , $p = 0.03$). The difference was found in the duration of hospitalization (19.7 days in group 1 and 25.3 days in group 2, $p < 0.017$), in the length of stay in the ICU ((1.6 ± 0.9) days in group 1 versus (3.4 ± 5.9) days in group 2, $p = 0.011$). The early postoperative period for patients of group 1 was more favorable regardless of the presence and severity of the course of concomitant chronic obstructive pulmonary disease.

Conclusions. Comprehensive preoperative rehabilitation helps to reduce the number and severity of manifestations of complications after anatomical lung resections.

Keywords: thoracic surgery, anatomical lung resection, lobectomy, pneumonectomy, chronic obstructive pulmonary disease, preoperative rehabilitation

For citation: Romanikhin A. I., Gorbunkov S. D., Kovalev M. G., Akopov A. L. The influence of the preoperative rehabilitation on the results of anatomical lung resections. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(3):34–40. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-34-40.

*Corresponding author: Arkadiy I. Romanikhin, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: romanikhin.arkadiy@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы во многих торакальных хирургических клиниках проводятся резекции легких у пациентов с выраженной сопутствующей патологией, которую ранее в торакальной хирургии расценивали как противопоказание для анатомических резекций. Такая возможность появилась за счет уменьшения травматичности как доступов, так и основного этапа операции, а также достижений в области анестезиологии и интенсивной терапии. Отмечаются изменения в характере интра- и послеоперационных осложнений, снижается относительная частота продленного сброса воздуха и несостоятельности культи бронхов благодаря изменению подходов к наложению легочного и бронхиального шва, применению новых материалов для укрепления шва (синтетических прокладок и клеев) [1, 2]; однако вместе с этим остается значимой частота сердечно-сосудистых и респираторных нарушений [3, 4]. Возрастает степень ответственности врачей при принятии решения о возможности проведения операции или отказе в ней у пациентов с сопутствующей патологией. Эти обстоятельства привели к появлению сложных схем предоперационного обследования, включающих в себя нагрузочные пробы, комплексное функциональное обследование, кардиореспираторное тестирование и т. д., а также сложных алгоритмов, направленных на объективизацию степени оценки риска осложнений и летальности в послеоперационном периоде. Хотя эффективность таких подходов у некоторых категорий больных нельзя признать достаточно надежной, ряд шкал оценки риска осложнений (Thoracoscore, POSSUM, P-POSSUM, Th-RCRI и др.) используются в клинической практике. В то же время нельзя не учитывать роль индивидуализированного отбора на основании наличия собственного клинического опыта [5, 6].

В научной литературе последних лет показано, что предоперационная подготовка (реабилитация) позволяет улучшить результаты хирургического вмешательства у некоторых категорий больных.

Особенно актуален этот вопрос применительно к больным с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Результат такой подготовки — улучшение функциональных показателей, что позволяет выполнить хирургическое вмешательство в более благоприятных условиях [7]. При высоком хирургическом риске применение реабилитационных мероприятий снижает степень и частоту послеоперационных осложнений [8]. Однако характер, длительность, показания, да и целесообразность такой подготовки требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования — изучить эффективность предоперационной реабилитации у больных, которым планируется проведение анатомических резекций легких.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Исследование проведено в клинике НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с 2017 по 2019 г. В исследование последовательно включены 92 пациента в возрасте от 27 до 87 лет (средний возраст — $(63 \pm 10,8)$ года), 25 (27,2 %) женщин и 67 (72,8 %) мужчин. Всем больным выполнены анатомические резекции легких: по поводу немелкоклеточного рака легкого (79 пациентов — 85,9 %), бронхоэктатической болезни, аспергилломы, гамартохондромы, внутрилегочной секвестрации, туберкулемы, эхинококкоза.

Предоперационную реабилитацию проводили при помощи побудительных и нагрузочных спирометров (Coach 2 и Acapella, Smith Medical, США), дыхательной гимнастики (комплекс упражнений, направленных на тренировку дыхательных мышц, другой мускулатуры), а также обучения методикам эффективного откашливания. Указанный комплекс выполнялся несколько раз в сутки в хорошо проветриваемом помещении в положении сидя. Проводили подбор лекарственной терапии, а также нутриционной поддержки смесями для энтерального питания по показаниям (Nutricomp Danone, Peptamen Nestle). Важный компонент подготовки — отказ от курения табака [5].

Таблица 1

Показания к проведению анатомической резекции легкого

Table 1

Indications for anatomical lung resection

Диагноз		Число пациентов	
		группа 1, n (%)	группа 2, n (%)
Опухолевые	Аденокарцинома легкого	22 (56,4)	14 (26,4)
	Плоскоклеточный рак легкого	8 (20,5)	24 (45,3)
	Нейроэндокринный рак легкого	0 (0)	5 (9,4)
	Полиморфная карцинома легкого	0 (0)	1 (1,9)
	Типичный карциноид легкого	1 (2,6)	1 (1,9)
	Атипичный карциноид легкого	2 (5,1)	0 (0)
	Низкодифференцированный рак легкого	0 (0)	1 (1,9)
	Крупноклеточный рак легкого	0 (0)	1 (1,9)
	Лимфома Ходжкина	1 (2,6)	0 (0)
	Метастазы опухолей внелегочных локализаций	2 (5,1)	0 (0)
Неопухолевые	Гамартохондрома	0 (0)	1 (1,9)
	Внутрилегочная секвестрация	1 (2,6)	0 (0)
	Туберкулома	1 (2,6)	1 (1,9)
	Бронхоэктатическая болезнь	1 (2,6)	2 (3,8)
	Эхинококкоз легких	0 (0)	1 (1,9)
	Аспергиллез легких	0 (0)	1 (1,9)
Всего		39 (100)	53 (100)

В зависимости от соблюдения пациентами указанных рекомендаций они были разделены на две группы. В группу 1 (39 пациентов — 42 %) включены больные, которые не курили или отказались от курения не менее чем за 2 месяца до операции, выполняли рекомендации относительно дыхательной гимнастики и использования нагрузочных и побудительных спирометров в полном объеме на протяжении не менее 14 дней. Все пациенты, которые продолжали табакокурение и (или) не применяли дыхательной гимнастики, включены в группу 2 (53 пациента — 58 %). Показания к проведению хирургических вмешательств у больных обеих групп приведены в табл. 1.

Наиболее частым показанием для операции в обеих группах являлся рак легкого, при этом в группе 1 — аденокарцинома (56,4 %), во 2-й группе — плоскоклеточный рак (45,3 %). Разницы между группами по опухолевой и неопухолевой патологии не выявлено, $p=0,07$.

В 1-й группе 12 (30,7 %) пациентов ранее не курили, остальные 27 (69,3 %) прекратили курение перед операцией. В группе 2 никогда не курили только 5 пациентов (9,4 %), 21 больной (39,6 %) отказались от курения на момент проведения оперативного лечения, остальные 27 (50,9 %) больных продолжали курение табака.

Наиболее частой сопутствующей патологией у больных обеих групп была ХОБЛ. Тяжесть течения ХОБЛ оценивали по критериям GOLD 2017 [9]. Частота выявления ХОБЛ в качестве сопутствующей патологии у больных приведена в табл. 2.

У 24 (26,1 %) пациентов сопутствующая ХОБЛ не диагностирована, у 27 (29,3 %) пациентов имела место ХОБЛ легкого течения, у 34 (37 %) пациентов — ХОБЛ среднетяжелого течения, у 6 (6,5 %) пациентов — ХОБЛ тяжелого течения и у 1 (1,1 %) больного — ХОБЛ крайне тяжелого течения. Разница между группами по степени тяжести течения ХОБЛ не достоверна ($p=0,26$).

Проведен анализ течения раннего послеоперационного периода у больных обеих групп. Обострением ХОБЛ в послеоперационном периоде считали усиление респираторной симптоматики и снижение переносимости физической нагрузки, требующие медикаментозной коррекции [9].

Достоверность различий между группами оценивали с помощью точного теста Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 51 (55,4 %) пациента операции выполнены на правом легком, у 41 (44,6 %) — на левом. В группе 1 операции путем торакоскопии проведены у 9 (23 %)

Таблица 2

Частота ХОБЛ у больных обеих групп

Table 2

Frequency of COPD in patients 1 to 2 groups

Стадия ХОБЛ (GOLD 2017)	Группа 1, n (%)	Группа 2, n (%)	Всего, n (%)
Без ХОБЛ	13 (33,3)	11 (20,8)	24 (26,1)
Легкого течения	10 (25,6)	17 (32,1)	27 (29,3)
Среднетяжелого течения	14 (35,5)	20 (37,7)	34 (37)
Тяжелого течения	2 (5,1)	4 (7,5)	6 (6,5)
Крайне тяжелого течения	0 (0)	1 (1,9)	1 (1,1)
Всего	39 (100)	53 (100)	92 (100)

Таблица 3

Варианты анатомических резекций легких

Table 3

Options for anatomical lung resections

Вариант резекции	Группа 1, n (%)	Группа 2, n (%)	Всего, n (%)
Лобэктомия	24 (61,5)	31 (58,5)	55 (59,7)
Пневмонэктомия	12 (30,7)	17 (32,1)	29 (31,5)
Билобэктомия	2 (5,1)	3 (5,7)	5 (5,4)
Сегментэктомия	1 (2,6)	2 (3,8)	3 (3,3)
Всего	39 (100)	53 (100)	92 (100)

больных, через торакотомия — у 30 (77 %). В группе 2 операции через торакоскопический доступ проведены у 15 (28 %) пациентов, через торакотомия — у 38 (72 %). Значимой разницы по видам оперативного доступа не выявлено ($p=0,706$).

Как видно из данных табл. 3, из всех 92 выполненных оперативных вмешательств наиболее частой операцией в обеих группах больных была лобэктомия — в 59,7 % случаев (в 61,5 и 58,5 % соответственно по группам). Различий между группами по объему выполненных анатомических резекций легких не отмечено ($p>0,05$).

Средняя длительность госпитализации в послеоперационном периоде в группах показана на рис. 1.

В группе 1 средняя длительность госпитализации в послеоперационном периоде составила 19,7 суток, в группе 2 — 25,3 суток, достоверность различий $p=0,017$.

Средняя длительность нахождения пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии после проведенной операции показана на рис. 2.

Длительность нахождения пациентов группы 1 в отделении реанимации составила $(1,6\pm 0,9)$ дня, против $(3,4\pm 5,9)$ дня во 2 группе, уровень достоверности различия $p=0,011$.

В раннем послеоперационном периоде у больных развились нежелательные явления (послеоперационные осложнения), приведенные в табл. 4.

При подробном рассмотрении структуры осложнений (табл. 4) видно, что общее число

осложнений больше в группе 2 (75 осложнений у 27 (50,9 %) больных против 18 осложнений у 10 (25,6 %) больных в группе 1). Среднее число осложнений у одного больного в группе 1 — $(0,46\pm 0,8)$, в группе 2 — $(1,47\pm 1,5)$ ($p=0,03$). Наиболее частые осложнения: обострение ХОБЛ (у 29 пациентов — 31,5 %, $p=0,071$), замедленное расправление легкого (у 25 пациентов — 27,2 %, $p=0,115$). Обращают на себя внимание отчетливая тенденция к сокращению почти в 2 раза частоты обострения ХОБЛ у больных группы 1 и уменьшение в этой группе числа больных с замедленным расправлением легкого, с продленным сбросом воздуха по дренажам, нарушениями ритма сердца (более чем 3,5 раза), по сравнению с группой 2. Ряд осложнений, таких как пневмония, острый инфаркт миокарда, несостоятельность трахеобронхиального анастомоза, эмпиема плевры, необходимость применения инотропной поддержки, продленная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), несостоятельность культы бронха, встречались только у больных группы 2.

При анализе послеоперационного периода у пациентов без сопутствующей ХОБЛ выявлено, что осложнения в 1-й группе возникли у 2 (15,4 %) из 13 больных, во 2-й группе — у 6 (54,5 %) из 11 пациентов, достоверность различий $p=0,04$. Наиболее частым осложнением было замедленное расправление легкого: в 1-й группе — в 15,4 % наблюдений; во 2-й группе — в 27,3 % наблюдений.

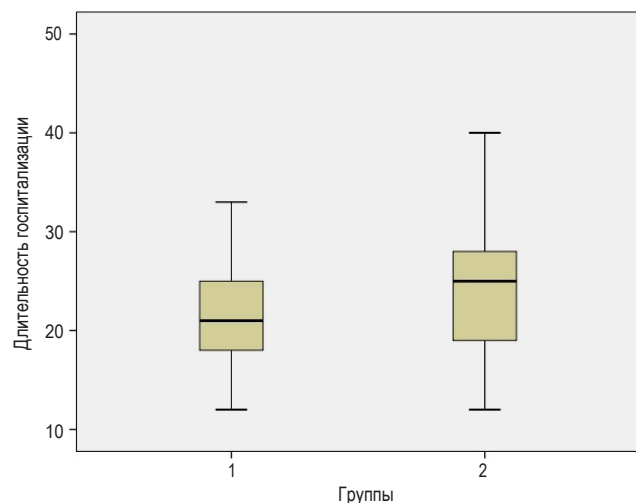


Рис. 1. Длительность госпитализации больных в послеоперационном периоде в обеих группах

Fig. 1. Duration of hospitalization of patients in the post-operative period in groups 1 and 2

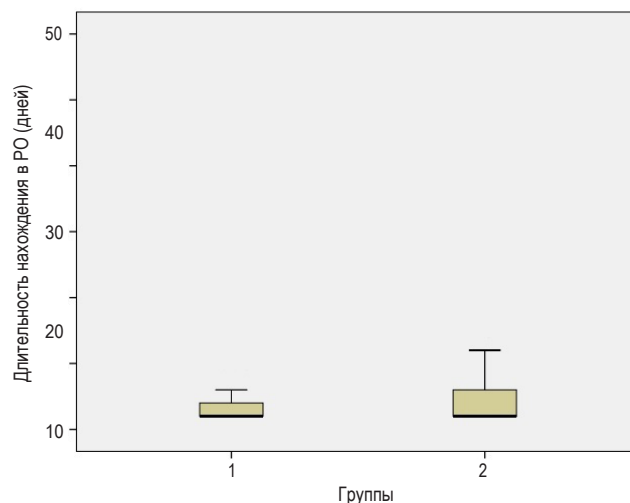


Рис. 2. Средняя длительность пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии после операции

Fig. 2. Average length of ICU stay after surgery

Таблица 4

Структура послеоперационных осложнений в обеих группах

Table 4

The structure of postoperative complications in groups 1 and 2

Послеоперационное осложнение	Группа 1, n (%)	Группа 2, n (%)	Всего, n (%)
Обострение ХОБЛ	8 (44,4)	21 (28)	29 (31,2)
Замедленное расправление легкого	7 (38,9)	18 (24)	25 (26,9)
Продленный сброс воздуха	2 (11,1)	6 (8)	8 (8,6)
Нарушение ритма сердца	1 (5,6)	5 (6,7)	6 (6,5)
Пневмония	0	4 (5,3)	4 (4,3)
Острый инфаркт миокарда	0	4 (5,3)	4 (4,3)
Несостоятельность культи бронха (трахеобронхиального анастомоза)	0	3 (4)	3 (3,2)
Эмпиема плевры	0	3 (4)	3 (3,2)
Гипотония, требующая инотропной поддержки	0	3 (4)	3 (3,2)
Продленная искусственная вентиляция легких	0	2 (2,7)	2 (2,2)
Летальный исход	0	2 (2,7)	2 (2,2)
Иные	0	4 (5,3)	4 (4,3)
Все осложнения/число больных с осложнениями	18 (100)/10	75 (100)/27	93 (100)/37

Среди больных с сопутствующей ХОБЛ легкого течения в 1-й группе осложнения возникли у 3 (30,0 %) из 10 пациентов, во 2-й группе — у 11 (64,7 %) из 17, достоверность различий $p=0,06$. Наиболее частые осложнения: в 1-й группе — обострение ХОБЛ ($n=2$, 20 %); во 2-й группе — замедленное расправление легкого ($n=7$, 41,2 %), обострение ХОБЛ ($n=5$, 29,4 %), продленный сброс воздуха ($n=2$, 11,7 %).

Среди пациентов с сопутствующей ХОБЛ среднетяжелого течения осложнения в 1-й группе возникли у 4 (28,6 %) из 14 пациентов, во 2-й группе — у 16 (80 %) из 20 пациентов, достоверность

различий $p=0,02$. Наиболее частые осложнения: в 1-й группе — обострение ХОБЛ ($n=6$, 42,9 %), замедленное расправление легкого (2 — 14,3 %); во 2-й группе — обострение ХОБЛ ($n=10$, 50 %), замедленное расправление легкого ($n=7$, 35 %), продленный сброс воздуха ($n=3$, 15 %), нарушение ритма сердца ($n=3$, 15 %).

Среди пациентов с ХОБЛ тяжелого течения у всех 6 (100,0 %) больных отмечалось замедленное расправление легкого, у 2 — продленный сброс воздуха, у 1 — системная воспалительная реакция, у 1 — несостоятельность трахеобронхиального анастомоза, у 1 — эмпиема плевры. У 1 из них из

группы 2 развился летальный исход. У пациента с ХОБЛ крайне тяжелого течения имело место обострение ХОБЛ, несостоятельность культи главного бронха, эмпиема плевры, в результате чего наступил летальный исход. Общая послеоперационная летальность составила 2,2 % (2 пациента). Оба пациента относились к группе 2. Сопоставление характера послеоперационных осложнений у больных с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения в группах 1 и 2 не проводилось ввиду малого числа больных.

В ряде исследований [10, 11] показано, что предоперационная реабилитация позволяет улучшить течение послеоперационного периода при проведении анатомических резекций легких. Однако оценка эффективности предоперационной реабилитации затруднена ввиду наличия различных методик предоперационной реабилитации: в части исследований использовали специальные тренажеры для точного дозирования выполняемой физической нагрузки, в других — физические упражнения выполнялись без специальной аппаратуры [10–12]. Также различались сроки проведения предоперационной реабилитации — от 2 недель до нескольких месяцев [10]. Следует учитывать, что при оценке результатов эффективности предоперационной реабилитации на госпитальном этапе после проведения оперативного лечения разницы между группами, в которых проводилась предоперационная реабилитация, и группой контроля может не наблюдаться; однако указанная разница может проявиться через 3 месяца после операции [10]. Все это свидетельствует о том, что имеются объективные сложности в выборе метода проведения предоперационной реабилитации, оценки его эффективности, а также отсутствует единый стандарт проведения предоперационной реабилитации.

Анализ полученных нами результатов свидетельствует о более благоприятном течении раннего послеоперационного периода у больных, прошедших полноценный курс реабилитации в предоперационном периоде, хотя достоверность различий по некоторым важным критериям не достигнута. В то же время достоверно доказано, что частота осложнений у больных группы 2 была выше, а среднее число осложнений у одного больного группы 2 — почти в 3 раза больше, чем в группе 1. Однако эти результаты вряд ли следует признавать в качестве абсолютного доказательства, так как у пациентов с осложненным течением послеоперационного периода нередко развивались сразу несколько различных осложнений.

Несмотря на сопоставимость больных обеих групп по диагнозам, объему операций и доступу, а также степени тяжести течения ХОБЛ, ряд осложнений, таких как пневмония, острый инфаркт миокарда, несостоятельность трахеобронхиального анастомоза, эмпиема плевры, гипото-

ния, продленная ИВЛ, несостоятельность культи бронхов, встречались только в группе 2.

Отказ от курения является важным залогом неосложненного послеоперационного периода. Минимально необходимый срок отказа от курения до операции различными авторами трактуется по-разному (от 2 до 6 месяцев) [8]. В этом аспекте следует отметить, что в группе 2 практически не встречались никогда не курившие пациенты (5 больных — 9,4 %), было значимо число пациентов, не отказавшихся от курения на момент проведения оперативного лечения (21 больной — 39,6 %); в группе 1 — напротив, большое число пациентов никогда ранее не курили (12 больных — 30,7 %). По-видимому, заблаговременный отказ от курения табака или полное отсутствие курения, наряду с проведением полноценной предоперационной подготовки, оказывают положительное влияние на течение раннего послеоперационного периода.

Пожалуй, наиболее интересный из полученных результатов: независимо от наличия или отсутствия сопутствующей ХОБЛ и степени тяжести течения, непосредственные результаты лечения оказались лучше у больных, прошедших полноценную предоперационную подготовку. Это положение требует дальнейшего изучения в аспекте индивидуализации предоперационной реабилитации.

ВЫВОДЫ

1. Комплексная предоперационная реабилитация способствует снижению числа и тяжести проявления осложнений после анатомических резекций легких.

2. Пациенты с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения, продолжающие табакокурение, представляют собой группу высокого риска развития осложнений после анатомических резекций легких.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мотус И. Я., Баженов А. В., Цвиренко А. С. Лечение бронхиальных свищей. Выход найден? // Хирургия. – 2018. – № 3. – С. 33–38.
2. Alejandro Bribriesco, Alexander Patterson. Management of Postpneumonectomy Bronchopleural Fistula // Thoracic Surgery Clinics. – 2018. – № 28. – P. 323–335.
3. Pipanmekaporn T., Bunchungmongkol N., Punjasawadwong Y. A risk score for predicting respiratory complications after thoracic surgery. // Asian Cardiovasc Thorac Ann. – 2015. – № 27(4). – P. 278–287.
4. Keshava H. B., Boffa D. J. Cardiovascular Complications Following Thoracic Surgery // Thorac Surg Clin. – 2015. – № 25 (4). – P. 371–392.
5. Отбор пациентов с сопутствующей хронической обструктивной болезнью для проведения анатомических резекций при раке легкого (обзор литературы) / А. Л. Акопов, С. Д. Горбунков, А. И. Романихин, М. Г. Ковалев // Вестн. хир. им. И. И. Грекова. – 2019. – № 178 (5). – С. 121–126.
6. Акопов А. Л., Черный С. М. Хирургическое лечение рака легкого у пожилых больных // Вестн. хир. им. И. И. Грекова. – 2005. – № 164 (3). – С. 112.
7. Mountain C. F., McMurtrey M. T., Frazier O. H. Extending resectability for carcinoma of the lung in patients with impaired pulmonary function // Ann Thorac surg. – 1978. – № 26 (3). – P. 250–260.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease / eds by Rebecca Decker. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. – 2018.
9. Wedzicha J. A., Miravittles M., Hurst J. R. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/ American Thoracic Society guideline // Eur Respir J. – 2017. – № 49 (3).
10. Raquel Sebio García, Maria Isabel Yáñez-Brage, Esther Giménez Moolhuyzen. Preoperative exercise training prevents functional decline after lung resection surgery: a randomized, single-blind controlled trial // Clinical rehabilitation. – 2017. – № 31(8). – P. 1057–1067.
11. Templeton R., Greenhalgh D. Preoperative rehabilitation for thoracic surgery // Curr. Opin. Anaesthesiol. – 2019. – № 32 (1). – P. 23–28.
12. Salma Bibi Kadiri, Amy Pamela Kerr, Nicola Katy Oswald. Fit 4 surgery, a bespoke app with biofeedback delivers rehabilitation at home before and after elective lung resection // Journal Cardiothorac Surgery. – 2019. – № 14. – [published online].

REFERENCES

1. Motus I. Ya., Bazhenov A. V., Tsvirenko A. S. Treatment of bronchial fistulas. Is there a way out?. Surgery. 2018;(3):33–38. (In Russ.).
2. Alejandro Bribriesco, Alexander Patterson Management of Postpneumonectomy Bronchopleural Fistula. Thoracic Surgery Clinics. 2018;(28):323–335.
3. Pipanmekaporn T., Bunchungmongkol N., Punjasawadwong Y. A risk score for predicting respiratory complications after thoracic surgery. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2015;(27(4)):278–287.
4. Keshava H. B., Boffa D. J. Cardiovascular Complications Following Thoracic Surgery. Thorac Surg Clin. 2015; (25(4)):371–392.
5. Akopov A. L., Gorbunkov S. D., Romanikhin A. I., Kovalev M. G. Selection of patients with concomitant chronic obstructive disease for anatomical resections in lung cancer (literature review). Grekov's bulletin of surgery. 2019; 178(5):121–126. (In Russ.).
6. Akopov A. L., Cherny S. M. Surgical treatment of lung cancer in elderly patients. Grekov's bulletin of surgery. 2005; 164(3):112. (In Russ.).
7. Mountain C. F., McMurtrey M. T., Frazier O. H. Extending resectability for carcinoma of the lung in patients with impaired pulmonary function. Ann Thorac surg. 1978; 26(3):250–260.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease / eds by Rebecca Decker. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. 2018.
9. Wedzicha J. A., Miravittles M., Hurst J. R. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/ American Thoracic Society guideline. Eur Respir J. 2017; 49(3).
10. Raquel Sebio García, Maria Isabel Yáñez-Brage, Esther Giménez Moolhuyzen Preoperative exercise training prevents functional decline after lung resection surgery: a randomized, single-blind controlled trial. Clinical rehabilitation. 2017;31(8):1057–1067.
11. Templeton R., Greenhalgh D. Preoperative rehabilitation for thoracic surgery. Curr Opin Anaesthesiol 2019; 32(1):23–28.
12. Salma Bibi Kadiri, Amy Pamela Kerr, Nicola Katy Oswald Fit 4 surgery, a bespoke app with biofeedback delivers rehabilitation at home before and after elective lung resection. Journal Cardiothorac Surgery. 2019;14(132). Published online.

Информация об авторах

Романихин Аркадий Игоревич, аспирант кафедры хирургии госпитальной с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0514-8453; **Горбунков Станислав Дмитриевич**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела торакальной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8899-4294; **Ковалев Михаил Генрихович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0011-3510; **Акопов Андрей Леонидович**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела торакальной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8698-7018.

Information about authors

Romanikhin Arkadiy I., Postgraduate Student of the Department of Hospital Surgery with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0514-8453; **Gorbunkov Stanislav D.**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow of the Department of Thoracic Surgery, Research Institute for Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8899-4294; **Kovalev Michael G.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0011-3510; **Akopov Andrew L.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Thoracic Surgery, Research Institute for Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8698-7018.



© СС 0 Коллектив авторов, 2020
УДК 616.379-008.61-053.1-079.4
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-41-49

А. А. Перминова*, Л. Б. Митрофанова, А. А. Сухоцкая, В. Г. Баиров

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

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ФОРМ ВРОЖДЕННОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА ДО ЭТАПА ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЗАЛИТЫХ ПРЕПАРАТОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ

Поступила в редакцию 14.05.2020 г.; принята к печати 06.11.2020 г.

Резюме

Введение. Дифференциальную диагностику между различными формами врожденного гиперинсулинизма (ВГ) требуется проводить на этапе срочного гистологического исследования, но на замороженных срезах различие между экзо- и эндокринной частями поджелудочной железы (ПЖ) визуализируется очень плохо.

Цель — поиск дифференциально-диагностических критериев очаговой и диффузной форм ВГ, пригодных для срочного гистологического исследования.

Методы и материалы. Операционный материал ПЖ от 25 детей с ВГ, из них 15 случаев очаговой формы (ОВГ) и 10 — диффузной (ДВГ), и аутопсийный материал от 10 детей без ВГ (К). Из ткани ПЖ были изготовлены замороженные и парафиновые срезы, окрашенные гематоксилин-эозином и гистохимическими окрасками. Было оценено число эндокриноцитов с крупными ядрами в 10 полях зрения для каждого случая.

Результаты. Средняя доля эндокриноцитов с крупными ядрами была статистически значимо ($p < 0,01$) больше по сравнению с контролем как при ОВГ (в зоне поражения), так и при ДВГ (ОВГ — $1,82 \pm 0,50$ %), ДВГ — $4,68 \pm 1,66$ %, К — $0,34 \pm 0,21$ %). Была выявлена тенденция к обнаружению большего абсолютного числа клеток с крупными ядрами при ОВГ ($4,95 \pm 1,24$) ОВГ и ($3,71 \pm 1,56$) ДВГ). Окрашивание азур-эозином, пикро Маллори и PAS-реакция давали непостоянный результат, а окраски толуидиновым синим и по Май — Грюнвальду не позволяли дифференцировать экзо- и эндокринные части ПЖ.

Заключение. Критерий увеличения в размерах ядер эндокриноцитов непригоден для дифференциальной диагностики форм ВГ, а гистохимические окраски не дают стабильно качественного результата. Для срочного биопсийного исследования необходимы новые скоростные иммуногистохимические методики.

Ключевые слова: формы врожденного гиперинсулинизма, срочное морфологическое исследование биопсий поджелудочной железы, гипертрофия ядер эндокриноцитов

Для цитирования: Перминова А. А., Митрофанова Л. Б., Сухоцкая А. А., Баиров В. Г. Клинико-морфологическая дифференциальная диагностика форм врожденного гиперинсулинизма до этапа иммуногистохимического исследования залитых препаратов поджелудочной железы у детей. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(3):41–49. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-41-49.

* Автор для связи: Анастасия Аркадьевна Перминова, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. E-mail: perminova_aa@almazovcentre.ru.

Anastasiia A. Perminova*, Lubov B. Mitrofanova, Anna A. Sukhotskaya, Vladimir G. Bairov

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CONGENITAL HYPERINSULINISM BEFORE THE STAGE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF PARAFFIN-EMBEDDED SPECIMENS OF PANCREAS IN CHILDREN

Received 14.05.2020; accepted 06.11.2020

Summary

Introduction. Differential diagnosis of various forms of congenital hyperinsulinism (CH) is required at the stage of urgent histological examination, but the difference between the exo- and endocrine parts of the pancreas in frozen sections is visualized very poorly.

The objective was to search for differential diagnostic criteria of focal and diffuse forms of CH, suitable for urgent histological examination.

Methods and materials. Pancreatic surgery material from 25 children with CH, of which 15 cases of focal form (FCH) and 10 cases of diffuse (DCH), and autopsy material from 10 children without CH (K). Frozen and paraffin sections stained with hematoxylin-eosin and histochemical stains were made from the tissue of the pancreas. The number of endocrinocytes with large nuclei was estimated in 10 fields of view for each case.

Results. The average proportion of endocrinocytes with large nuclei was significantly ($p < 0.01$) higher compared to the control both with FCH (in the affected area) and DCH (FCH — 1.82 ± 0.50 %, DCH — 4.68 ± 1.66 %, K — 0.34 ± 0.21 %). We found a tendency to detect a higher absolute number of cells with large nuclei in DCH (4.95 ± 1.24 DCH and 3.71 ± 1.56 FCH). Staining with azure-eosin, picro Mallory and the PAS reaction gave unstable result, and staining with toluidine blue and May-Grunwald did not allow differentiating exo- and endocrine parts of the pancreas.

Conclusion. An increase in the size of the endocrinocyte nuclei was the unsuitable criterion for the differential diagnosis of CH forms, and histochemical stains did not give a stable qualitative result. For urgent biopsy examination, new immunohistochemical methods are needed.

Keywords: forms of congenital hyperinsulinism, urgent morphological examination of pancreatic biopsies, hypertrophy of endocrinocyte nuclei

For citation: Perminova A. A., Mitrofanova L. B., Sukhotskaya A. A., Bairov V. G. Clinical and morphological differential diagnosis of congenital hyperinsulinism before the stage of immunohistochemical study of paraffin-embedded specimens of pancreas in children. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(3):41–49. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-41-49.

* **Corresponding author:** Anastasiia A. Perminova, Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russia. E-mail: perminova_aa@almazovcentre.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Врожденный гиперинсулинизм (ВГ) представляет собой гетерогенную группу расстройств, характеризующихся развитием персистирующей гипогликемии. Персистирующая гипогликемия, в свою очередь, вызывает необратимое повреждение коры головного мозга с последующей инвалидизацией таких больных [1]. ВГ является наиболее частой причиной персистирующей гипогликемии у детей грудного возраста, однако его следует отличать от гипогликемии, связанной с перинатальным стрессом, ятрогенными вмешательствами и генетическими синдромами, а также от инсулиномы [2]. Ранее ВГ называли незидиобластозом, персистирующей гиперинсулинемической гипогликемией младенцев и идиопатической спонтанно возникающей гипогликемией младенцев, но на сегодняшний день все эти термины признаны устаревшими [3].

ВГ является достаточно редкой патологией в европейской популяции: он обнаруживается у 1 из 40 000 – 50 000 живорожденных детей [4]. Вместе с тем в тех регионах, где распространены близкородственные браки, частота встречаемости может достигать 1:2500 [5].

Что касается этиологии, то на сегодняшний день обнаружено порядка 15 генов, мутации в которых могут приводить к ВГ [6]. Однако наиболее часто патогенные мутации возникают в генах *ABCC8* и *KCNJ11*, кодирующих компоненты АТФ-зависимого калиевого канала. Нарушение работы АТФ-зависимых калиевых каналов в β -клетках островков Лангерганса приводит к бесконтрольной инсулиновой секреции и развитию персистирующей гипогликемии.

Неоднородна не только этиология, но и патоморфология ВГ. В зависимости от объема поражения принято выделять три морфологические формы: очаговую, диффузную и атипичную [7, 8].

При очаговой форме поражается ограниченный участок поджелудочной железы (ПЖ), в котором развивается аденоматозная гиперплазия β -клеток, приводящая к слиянию островков Лангерганса. При этом, в отличие от инсулиномы, сохраняется дольчатая и островковая архитектура с участием не- β -эндокриноцитов в пораженной области. Для диффузной формы характерна гиперплазия островков Лангерганса с появлением в них гипертрофированных и гиперхромных ядер эндокриноцитов, причем такие изменения наблюдаются во всей ткани ПЖ. Атипичная же форма отличается морфологическим мозаицизмом: может наблюдаться сосуществование нормальных и гиперплазированных островков Лангерганса, и, кроме того, может быть поражена только часть ПЖ, без развития в этой области характерной для очаговой формы аденоматозной гиперплазии [9]. Выявление того или иного морфологического варианта ВГ принципиально важно, поскольку разные его формы имеют разный потенциал к излечению: в частности, хирургическое лечение очаговой формы в 94 % случаев приводит к выздоровлению, в то время как для диффузной формы этот показатель составляет лишь 25 % [10].

Несмотря на то, что в большинстве случаев возможна диагностика различных форм ВГ методом позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) с ^{18}F -DOPA уже на предоперационном этапе [11], окончательно подтвердить тот или иной морфологический вариант возможно только при гистологическом исследовании. Но вследствие того, что объем хирургического вмешательства напрямую зависит от формы ВГ [10], дифференциальную диагностику между очаговой и остальными формами требуется проводить уже на этапе срочного гистологического исследования. Кроме того, во время хирургического вмешательства часто бывает затруднительным пальпаторно

определить точную локализацию пораженного участка ПЖ, что также делает обязательной интраоперационную гистологическую верификацию.

Однако срочное гистологическое исследование ткани ПЖ оказывается весьма затруднительным даже для опытных патологоанатомов, поскольку на замороженных срезах различие между экзокринной и эндокринной частями визуализируется крайне плохо. В связи с этим для диагностики диффузной формы ВГ некоторыми авторами [7, 12] было предложено выявлять увеличенные в 2–3 раза по сравнению с нормой ядра эндокриноцитов. Но, как показывает практика, этот признак далеко не всегда помогает в установлении правильного диагноза.

Цель исследования — поиск гистологических и гистохимических критериев для дифференциальной диагностики между очаговой и диффузной формами ВГ, которые могут быть использованы на этапе срочного гистологического исследования.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Материалом для исследования послужили фрагменты резецированной ПЖ от 25 детей с ВГ, среди которых у 15 была очаговая форма, а у 10 — диффузная. Средний возраст на момент операции детей с очаговой формой составил $(4,2 \pm 1,9)$ месяца (диапазон — от 2 до 8 месяцев), а у 8 детей с диффузной — $(1,6 \pm 0,7)$ месяца (диапазон — от 1 до 3 месяцев). При этом у оставшихся 2 детей с диффузной формой возраст был 2 года 9 месяцев и 4 года 10 месяцев. В качестве контроля был использован аутопсийный материал ПЖ от 10 детей возрастом от 1 до 10 месяцев (средний возраст — $(3,2 \pm 2,9)$ месяца), умерших от пороков сердечно-сосудистой системы.

Данные о результатах молекулярно-генетического исследования и ПЭТ-КТ были получены из историй болезни. Из нефиксированного операционного материала ПЖ от детей с ВГ на замораживающем микротоме были изготовлены серийные срезы, окрашенные по стандартной методике гематоксилином и эозином, а также толуидиновым синим, азур-эозином, пикро Маллори, реагентом Шиффа (PAS-реакция) и красителем Май — Грюнвальда. После фиксации в нейтральном 10 %-м забуференном растворе формалина из операционного и аутопсийного материала были изготовлены залитые препараты, окрашенные по стандартной методике гематоксилином и эозином.

Морфометрический анализ залитых препаратов включал в себя подсчет в островках Лангерганса клеток с увеличенными в 2–3 раза (по сравнению с окружающими эндокриноцитами) ядрами в 1 поле зрения при увеличении $\times 400$ с дальнейшим вычислением соотношения числа клеток с крупными ядрами к общему числу эндокриноцитов в этой же зоне. В каждом микропрепарате было оценено по 10 полей зрения, а в случае очаговой формы

ВГ — по 20 (по 10 полей зрения в зоне аденоматозных изменений и за их пределами). Подсчет клеток производили с помощью программы «ImageJ».

Статистический анализ проводили с помощью «Statistica v.10 software» (StatSoft, Россия). Значимость различий в количественных характеристиках интерпретировали с использованием t-критерия Стьюдента (для нормальных распределений) и с помощью критерия Манна — Уитни (в случае других типов распределения). Значимость различий в частоте встречаемости какого-либо признака оценивали с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Различия между группами были определены как статистически значимые при $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анамнестические данные. По данным анамнеза, у 56 % детей с ВГ вес при рождении был более 4000 г. Для диффузной формы этот показатель составил 60 % (причем 2 из этих детей родились путем операции кесарева сечения на 34-й и 35-й неделях гестации), а для очаговой — 53,3 %. Исходя из данных литературы [13, 14], частота рождения детей с макросомией в популяции составляет лишь около 8,6–10,0 %. Таким образом, среди детей с ВГ доля тех, кто родился с массой тела более 4000 г, было статистически значимо больше, чем в популяции ($p < 0,01$). Однако различия между частотой встречаемости макросомии при очаговой и диффузной формах оказались статистически не значимыми.

Клинические проявления ВГ в виде гипогликемии, а в некоторых случаях и судорожного синдрома, наблюдались у всех 25 детей уже в течение 1-й недели жизни (у большинства — с рождения) вне зависимости от морфологической формы заболевания.

Для большинства пациентов были известны данные генетического исследования. В частности, у всех обследованных детей с очаговой формой ВГ ($n = 11$) был обнаружен гетерозиготный вариант мутации либо в гене *ABCC8* (9 случаев), либо в гене *KCNJ11* (1 случай). В 2 оставшихся случаях гетерозиготные мутации были обнаружены одновременно и в гене *ABCC8*, и в гене *KCNJ11*. Что касается диффузной формы ($n = 8$), то данные молекулярно-генетического исследования в ней не столь однородны. В частности, у 2 детей был обнаружен гомозиготный вариант мутации в гене *ABCC8*, у 1 ребенка — компаунд-гетерозиготность по двум мутациям в гене *ABCC8*, а еще у 1 пациента — гомозиготный вариант мутации в гене *KCNJ11*. Кроме того, у 1 обследованного была выявлена гетерозиготная мутация в гене *HNF4A*, а у еще 3 было исключено наличие каких-либо мутаций в генах *ABCC8* и *KCNJ11*. Таким образом, наличие гетерозиготной мутации в генах *ABCC8* и *KCNJ11*, кодирующих компоненты АТФ-зависимых калиевых

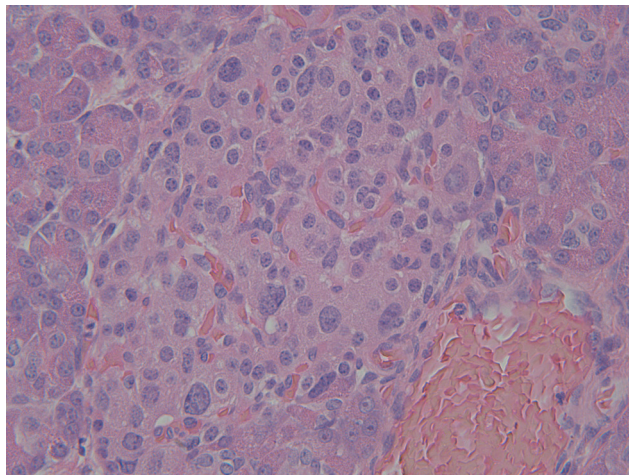


Рис. 1. Диффузная форма ВГ: островок Лангерганса с увеличенными в размерах ядрами эндокриноцитов. Окрасивание гематоксилин-эозином, залитый препарат, ув. $\times 400$

Fig. 1. Diffuse form of CH: a Langerhans islet with enlarged endocrinocyte nuclei. Hematoxylin-eosin staining, paraffin-embedded slide, $\times 400$

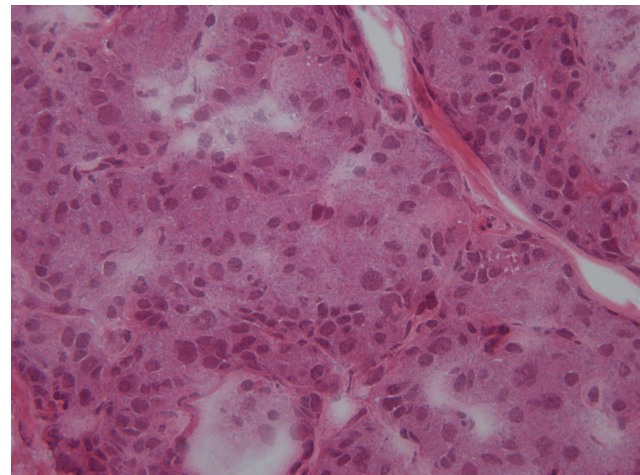


Рис. 2. Очаговая форма ВГ, зона аденоматозной гиперплазии с увеличенными в размерах ядрами эндокриноцитов. Окраска гематоксилином и эозином, замороженный срез, ув. $\times 400$

Fig. 2. Focal form of CH, adenomatous hyperplasia zone with enlarged endocrinocyte nuclei. Hematoxylin-eosin staining, frozen slide, $\times 400$

каналов, было характерно исключительно для очаговой формы ВГ. В то же время при диффузной форме, если и выявлялись мутации в генах *ABCC8* и *KCNJ11*, то они всегда захватывали оба аллеля: возникал либо гомозиготный вариант мутации, либо две разные мутации в каждом аллеле.

Перед проведением хирургической операции 24 из 25 пациентов была выполнена ПЭТ-КТ с ^{18}F -DOPA. Во всех случаях морфологическая форма ВГ и локализация пораженного участка были определены верно. Однако при проведении ПЭТ-КТ-исследования пациенту, у которого ранее была выявлена мутация в гене *HNF4A*, не удалось установить, какой характер носит поражение — очаговый или диффузный. У пациентов с очаговой формой пораженный участок наиболее часто локализовался в головке (у 9 пациентов), несколько реже — в теле и хвосте ПЖ (у 4 и 2 пациентов соответственно).

Морфометрический анализ. Увеличение в размерах ядер эндокриноцитов мы наблюдали как при диффузной, так и при очаговой форме ВГ (рис. 1–3). При диффузной форме доля клеток с крупными ядрами относительно общего числа эндокриноцитов в поле зрения составила $(4,49 \pm 1,67) \%$, в то время как в контроле — лишь $(0,44 \pm 0,24) \%$ (различия статистически значимо: $p < 0,01$).

Несколько иная картина была в случае очаговой формы: в пораженном участке было обнаружено $(1,82 \pm 0,50) \%$ клетки с увеличенными в размерах ядрами, а за его пределами — всего $(0,63 \pm 0,36) \%$. Таким образом, при очаговой форме в пораженной зоне ПЖ доля клеток с крупными ядрами была статистически значимо выше, чем в контроле или за пределами очага аденоматозной гиперплазии (в обоих случаях $p < 0,01$). В свою очередь, доля

таких клеток за пределами пораженного участка не отличалась от контроля. Однако необходимо заметить, что в приграничных к зоне поражения участках ПЖ эндокриноциты с увеличенными в размерах ядрами встречались несколько чаще, чем в остальной неизменной эндокринной ткани.

Кроме того, при сравнении доли эндокриноцитов с крупными ядрами в случае диффузной и фокальной форм ВГ оказалось, что при диффузной форме клетки с увеличенными в размерах ядрами встречаются статистически значимо чаще, чем в пораженной зоне при очаговой форме $((4,49 \pm 1,67) \%$ против $(1,82 \pm 0,50) \%$, $p < 0,01$).

Что касается абсолютного числа эндокриноцитов с крупными ядрами в поле зрения (рис. 4), то, как и в случае подсчета относительных величин, нами наблюдалось статистически значимое ($p < 0,01$) по сравнению с контролем увеличение их числа как при диффузной, так и при очаговой (но только в участке аденоматозной гиперплазии) форме. В частности, были получены следующие данные: $(4,95 \pm 1,24)$ клетки с крупными ядрами в пораженном участке при очаговой форме, $(0,36 \pm 0,17)$ — за пределами зоны поражения, $(3,86 \pm 1,55)$ — при диффузной форме и $(0,34 \pm 0,19)$ — в контроле. В то же время абсолютное число клеток в поле зрения с увеличенными в размерах ядрами при различных формах ВГ не имело между собой достоверных различий. Более того, отмечалась тенденция к обнаружению большего числа увеличенных ядер в поле зрения в зоне аденоматозной гиперплазии (очаговая форма), чем в диффузно измененной ткани ПЖ. Этот факт, вероятно, объясняется тем, что в пораженном участке при очаговой форме практически все поле зрения было занято эндокринной тканью.

Гистохимическое исследование. Гистохимическое исследование нефиксированной ткани ПЖ проводили на материале 4 пациентов с очаговой формой, 1 пациента с диффузной, а также 1 аутопсийного исследования.

При проведении PAS-реакции (рис. 5) вне зависимости от наличия или отсутствия у пациента врожденного гиперинсулинизма в некоторых экзокриноцитах обнаруживались PAS-позитивные гранулы, полностью отсутствовавшие в эндокринной ткани. Однако эти гранулы выявлялись далеко не во всех ацинарных клетках. Число клеток с прокрашенными гранулами варьировало в широких пределах не только у разных пациентов, но и в разных полях зрения в одном и том же микропрепарате.

Похожая ситуация возникала и при окрашивании азур-эозином (рис. 6): в некоторых случаях светло-красные цитоплазматические гранулы присутствовали практически во всех экзокриноцитах, а в некоторых — практически не обнаруживались. В то же время цитоплазма эндокриноцитов, не содержащая зимогеновых гранул, всегда окрашивалась в равномерный бледно-розовый цвет.

Что касается окраски пикро Маллори (рис. 7), то окрашенная в ярко-синий цвет соединительная ткань позволяла несколько лучше различать островки Лангерганса и зону аденоматозной гиперплазии. Кроме того, в некоторых случаях цитоплазматические гранулы экзокриноцитов окрашивались в красный цвет, что создавало контраст между экзо- и эндокринными частями, поскольку цитоплазма эндокриноцитов всегда имела бледно-розовый оттенок.

Окрашивание толуидиновым синим (рис. 8) не позволяло дифференцировать экзо- и эндокринные части ПЖ ни в контроле, ни при ВГ. При окрашивании по Май — Грюнвальду (рис. 9) ситуация была аналогичной.

Описанная нами макросомия при рождении у детей с ВГ хорошо согласуется с имеющимися данными литературы [15]. В основе появления макросомии у таких детей лежит, вероятно, почти такой же патогенетический механизм, как и при диабетической фетопатии. При последней патологии в ответ на постоянную гипергликемию развивается гиперплазия островков Лангерганса, приводящая к гиперпродукции инсулина.

Хотя установлено, что дебют заболевания может наступать в течение 1-го года жизни [2, 16], у всех изученных нами пациентов клинические проявления ВГ наблюдались уже в первые дни после рождения вне зависимости от той или иной морфологической формы. Это несколько неожиданно, поскольку, если при очаговой форме поражена не вся железа, то, казалось бы, заболевание должно протекать легче, а значит, и дебютировать позже. Возможно, полученные нами данные связаны с тем, что в нашей выборке оказались только

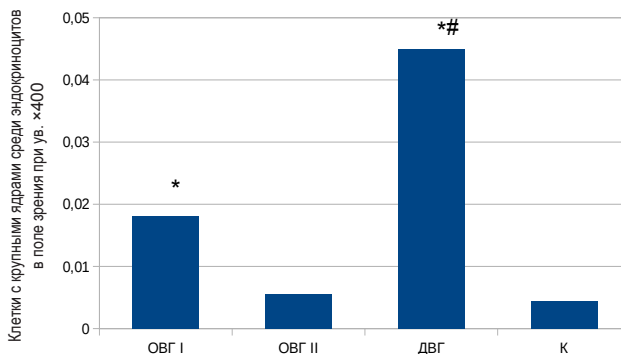


Рис. 3. Доля клеток с крупными ядрами среди эндокриноцитов ПЖ (в процентах). Данные представлены в виде ($M \pm SD$): * — разница по сравнению с контролем статистически значима при $p < 0,01$; # — разница по сравнению с зоной аденоматозной гиперплазии (очаговая форма ВГ) статистически значима при $p < 0,01$; ОВГ I — аденоматозный узел, ОВГ II — островки Лангерганса вне узла, ДВГ — диффузная форма врожденного гиперинсулинизма, К — контроль

Fig. 3. The percentage of cells with large nuclei among endocrinocytes of the pancreas (in percent). Data are presented as ($M \pm SD$): * — the difference compared with the control is statistically significant at $p < 0.01$; # — the difference compared with the zone of adenomatous hyperplasia (focal form of CH) is statistically significant at $p < 0.01$; FCH I — focal form of CH, adenomatous hyperplasia zone, FCH II — islets of Langerhans are outside the node, DCH — diffuse form of congenital hyperinsulinism, K — control

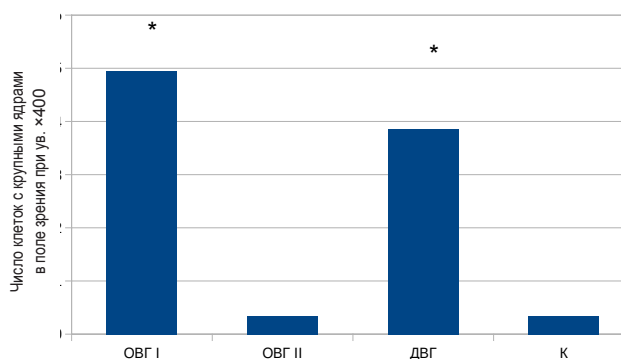


Рис. 4. Абсолютное число клеток с крупными ядрами в поле зрения при увеличении $\times 400$. Данные представлены в виде ($M \pm SD$): * — разница по сравнению с контролем статистически значима при $p < 0,01$

Fig. 4. The absolute number of cells with large nuclei in the field of view at the magnification of $\times 400$. Data are presented as ($M \pm SD$): * — the difference compared with the control is statistically significant at $p < 0.01$

больные с тяжело протекавшими формами ВГ, не поддававшимися медикаментозной терапии.

В литературных источниках [6] подробно описаны характерные морфологические формы только для различных мутаций в генах *ABCC8* и *KCNJ11*. В частности, к возникновению очаговой формы приводит гетерозиготный вариант рецессивной мутации в сочетании с последующей соматической потерей здорового аллеля в каком-либо участке ткани ПЖ. Диффузная форма, в свою очередь, обусловлена либо гомозиготными мутациями, либо доминантной одноаллельной мутацией. Эти исследования хорошо согласуются с полученными нами данными о том, что у всех

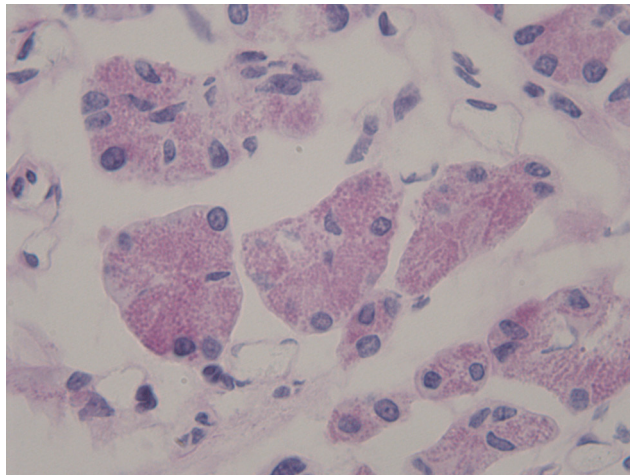


Рис. 5. Диффузная форма ВГ. PAS-позитивные гранулы в цитоплазме экзокриноцитов. ШИК-реакция, замороженный срез, ув. $\times 1000$

Fig. 5. The diffuse form of CH. PAS-positive granules in the cytoplasm of exocrinocytes. PAS reaction, frozen slide, $\times 1000$

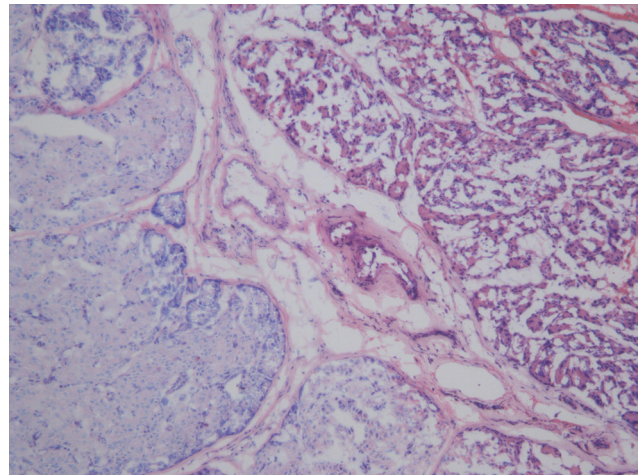


Рис. 6. Очаговая форма ВГ. Слева — узел аденоматозной гиперплазии, справа — экзокринная часть. Окрашенные зимогеновые гранулы придают более яркий красноватый цвет. Окраска азур-эозином, замороженный срез, ув. $\times 100$

у них мутаций в генах *ABCC8* и *KCNJ11*, можно сделать вывод о том, что требуются дальнейшие исследования генотипа больных, страдающих диффузным вариантом ВГ.

На сегодняшний день метод ПЭТ-КТ успешно используется для предоперационной дифференциальной диагностики между различными формами ВГ, а также для определения локализации очага поражения при очаговой форме [11, 17]. Полученные нами данные еще раз подтвердили его точность при определении вышеназванных параметров. Но, несмотря на это, у хирургов во время операции все равно регулярно возникали трудности при поиске узла аденоматозной гиперплазии в ПЖ, что делало обязательным проведение срочного гистологического исследования. Кроме того, в связи с тем, что субтотальная панкреатэктомия при диффузной форме часто приводит к дальнейшей инвалидизации больных [18], крайне желательно, наряду с заключением ПЭТ-КТ, иметь и морфологическое подтверждение данной формы при срочном гистологическом исследовании, чтобы в случае необходимости скорректировать объем операции.

Но, как уже было сказано выше, срочное гистологическое исследование ПЖ сопряжено с большими трудностями. В отличие от некоторых авторов [2, 7, 12], считающих, что появление увеличенных в 2–3 раза ядер эндокриноцитов — надежный признак диффузной формы ВГ, полученные нами данные говорят об обратном. Эндокриноциты с крупными ядрами были выявлены как при диффузной, так и при очаговой формах ВГ. И хотя их число относительно окружающих эндокринных клеток было статистически значимо больше при диффузной форме, абсолютное число таких клеток

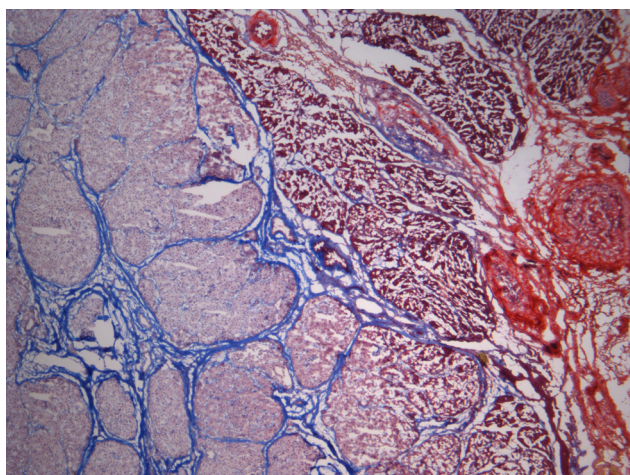


Рис. 7. Очаговая форма ВГ. Слева — узел аденоматозной гиперплазии, справа — экзокринная часть. Окрашенные зимогеновые гранулы придают более яркий красно-коричневый цвет экзокринной части. Синие стромальные тяжи контурируют границы узлов аденоматозной гиперплазии. Окрашивание пикро Маллори, замороженный срез, ув. $\times 40$

обследованных нами больных с очаговой формой был выявлен гетерозиготный вариант мутации в генах *ABCC8* и *KCNJ11* (только в одном или сразу в обоих); в то время как у больных с диффузной формой мутации в этих генах захватывали сразу оба аллеля. Что касается других мутаций, приводящих к развитию ВГ, то их соответствие той или иной морфологической форме изучено мало. Вместе с тем, учитывая гетерогенность мутаций в описанной нами группе пациентов с диффузной формой, а также в некоторых случаях отсутствие

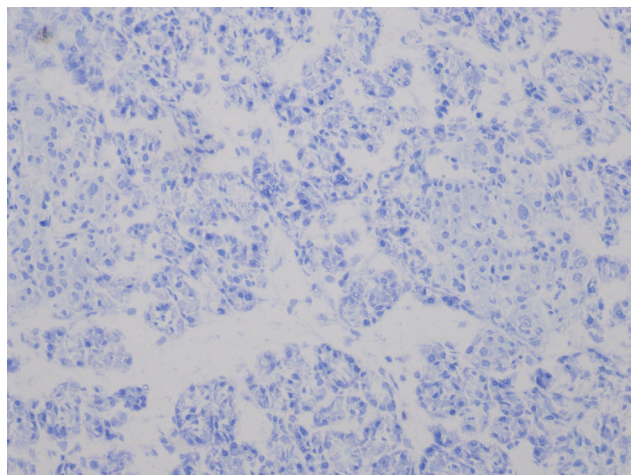


Рис. 8. Диффузная форма ВГ. Окрашивание толуидиновым синим, замороженный срез, ув. ×200
Fig. 8. The diffuse form of CH. Toluidine blue staining, frozen slide, ×200

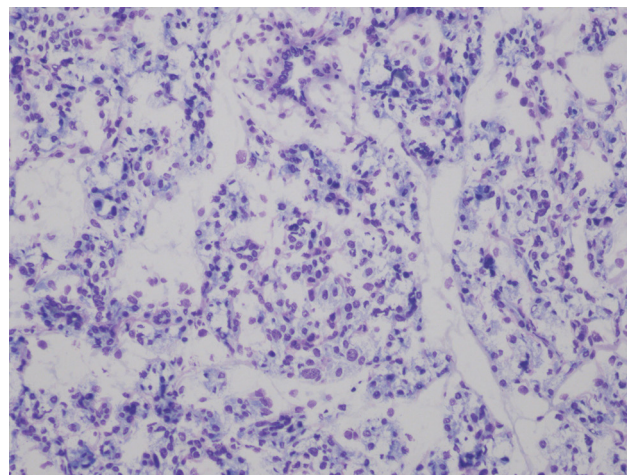


Рис. 9. Диффузная форма ВГ. Окрашивание по Май — Грюнвальду, замороженный срез, ув. ×200
Fig. 9. The diffuse form of CH. May — Grunwald staining, frozen slide, ×200

в поле зрения было выше при очаговой форме из-за того, что практически все поле зрения было занято эндокринной тканью. А учитывая то, что на замороженных срезах экзо- и эндокринная части ПЖ различаются плохо, подсчет увеличенных ядер неизбежно будет производиться без учета количества эндокринной ткани в поле зрения, что, в конечном итоге, может привести к ошибочному диагнозу очаговой формы ВГ.

Для решения этой проблемы при приготовлении замороженных микропрепаратов вместо гематоксилина и эозина мы попытались использовать гистохимические красители, которые, согласно данным литературных источников [19–21], использовались в доиммуногистохимическую эру при работе с залитым в парафин материалом для различения экзо- и эндокринной частей ПЖ. Но как в те времена, так и в нашем случае все гистохимические окраски давали непостоянный результат, изменчивость которого могла еще более усугубляться использованием замороженных срезов. Таким образом, полученные результаты не позволяют на данный момент говорить о преимуществах гистохимии перед стандартным окрашиванием гематоксилином и эозином микропрепаратов для срочного гистологического исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день ВГ остается малоизученным заболеванием. Его этиология и патогенез требуют дальнейшего изучения для расширения возможностей диагностики и медикаментозной терапии. Гипертрофированные ядра эндокриноцитов не являются критерием выбора для дифференциального диагноза форм ВГ. Проанализированные гистохимические окраски также не объективизируют диагноз по срочной биопсии. Необходимы новые скоростные иммуногистохимические методики.

Благодарности

Коллектив авторов благодарит за приготовление гистохимических препаратов замороженных срезов поджелудочной железы, а также залитых гистологических препаратов лабораторного техника В. Г. Миренбург, ординаторов 2-го года обучения по специальности «Патологическая анатомия» Е. Г. Кошеву и М. Г. Оганесян.

Acknowledgments

The authors thanks a laboratory technician V. G. Mirenburg and 2nd year residents in pathology E. G. Koshevaya and M. G. Oganessian for the making of histological and histochemical preparations.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов. Исследование было одобрено Этическим комитетом НМИЦ им. В. А. Алмазова. Протокол № 10-19 от 14.10.2019.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information. The study was approved by the Ethics Committee of Almazov National Medical Research Centre. Protocol № 10-19 of 14.10.19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Menni F., de Lonlay P., Sevin C. et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia // *Pediatrics*. – 2001. – Vol. 107. – P. 476–479. Doi: 10.1542/peds.107.3.476.

2. Lord K., De León D. D. Hyperinsulinism in the Neonate // *Clinics in Perinatology*. – 2018. – Vol. 45, № 1. – P. 61–74. Doi: 10.1016/j.clp.2017.10.007.
3. Stanley C. A. Advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in infants and children // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 4857–4859. Doi: 10.1210/jc.2002-021403.
4. Otonkoski T., Ammala C., Huopio H. et al. A point mutation inactivating the sulfonylurea receptor causes the severe form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy in Finland // *Diabetes*. – 1999. – Vol. 48, № 2. – P. 408–415. Doi: 10.2337/diabetes.48.2.408.
5. Mathew P. M., Young J. M., Abu-Osba Y. K. et al. Persistent neonatal hyperinsulinism // *Clinical Pediatrics (Phila)*. – 1988. – Vol. 27, № 3. – P. 148–151. Doi: 10.1177/000992288802700307.
6. Galcheva S., Demirebilek H., Al-Khawaga S. et al. The genetic and molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism // *Front. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 111. Doi: 10.3389/fendo.2019.00111.
7. Sempoux Ch., Guiot Y., Jaubert F. et al. Focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism: the keys for differential diagnosis // *Endocrine Pathology*. – 2004. – Vol. 15, № 3. – P. 241–246. Doi: 10.1385/ep:15:3:241.
8. Han B., Mohamed Z., Estebanez M. S. et al. Atypical forms of congenital hyperinsulinism in infancy are associated with mosaic patterns of immature islet cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2017. – Vol. 102, № 9. – P. 3261–3267. Doi: 10.1210/jc.2017-00158.
9. Houghton J., Banerjee I., Shaikh G. et al. Unravelling the genetic causes of mosaic islet morphology in congenital hyperinsulinism // *J. Pathol. Clin. Res.* – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 12–16. Doi: 10.1002/cjp2.144.
10. Lord K., Dzata E., Snider K. E. et al. Clinical presentation and management of children with diffuse and focal hyperinsulinism: a review of 223 cases // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98, № 11. – P. E1786–1789. Doi: 10.1210/jc.2013-2094.
11. Ni J., Ge J., Zhang M. et al. Genotype and phenotype analysis of a cohort of patients with congenital hyperinsulinism based on DOPA-PET CT scanning // *European Journal of Pediatrics*. – 2019. – Vol. 178. – P. 1161–1169. Doi: 10.1007/s00431-019-03408-6.
12. Han B., Newbould M., Batra G. et al. Enhanced islet cell nucleomegaly defines diffuse congenital hyperinsulinism in infancy but not other forms of the disease // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2016. – Vol. 145. – P. 757–768. Doi: 10.1093/ajcp/aqw075.
13. Usta A., Usta C. S., Yildiz A. et al. Frequency of fetal macrosomia and the associated risk factors in pregnancies without gestational diabetes mellitus // *Pan. Afr. Med. J.* – 2017. – Vol. 26. – P. 62. Doi: 10.11604/pamj.2017.26.62.11440.
14. Júnior A. E., Peixoto A. B., Zamarian A. C. et al. Macrosomia // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2017. – Vol. 38. – P. 83–96. Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.003.
15. Ping F., Wang Z., Xiao X. Clinical and enzymatic phenotypes in congenital hyperinsulinemic hypoglycemia due to glucokinase-activating mutations: a report of two cases and a brief overview of the literature // *J. Diabetes Investig.* – 2019. – Vol. 10, № 6. – P. 1454–1462. Doi: 10.1111/jdi.13072.
16. Rosenfeld E., Ganguly A., De Leon D. D. Congenital hyperinsulinism disorders: genetic and clinical characteristics // *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* – 2019. – Vol. 181, № 4. – P. 682–692. Doi: 10.1002/ajmg.c.31737.
17. Christiansen C. D., Petersen H., Nielsen A. L. et al. 18F-DOPA PET/CT and 68Ga-DOTANOC PET/CT scans as diagnostic tools in focal congenital hyperinsulinism: a blinded evaluation // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2018. – Vol. 45, № 2. – P. 250–261. Doi: 10.1007/s00259-017-3867-1.
18. Lord K., Radcliffe J., Gallagher P. R. et al. High risk of diabetes and neurobehavioral deficits in individuals with surgically treated hyperinsulinism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100, № 11. – P. 4133–4139. Doi: 10.1210/jc.2015-2539.
19. Bensley R. R. Studies on the pancreas of the Guinea pig // *Am. J. Anat.* – 1911. – Vol. 12, № 3. – P. 308–311.
20. Bowie D. J. Cytological studies of the islets of Langerhans in a teleost, *Neomaenid griseus* // *Anat. Rec.* – 1924. – Vol. 29, № 1. – P. 57–73.
21. Лили Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. – М.: МИР, 1969. – С. 274–279.

REFERENCES

1. Menni F., de Lonlay P., Sevin C. et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics*. 2001;107:476–479. Doi: 10.1542/peds.107.3.476.
2. Lord K., De León D. D. Hyperinsulinism in the Neonate. *Clinics in Perinatology*. 2018;45(1):61–74. Doi: 10.1016/j.clp.2017.10.007.
3. Stanley C. A. Advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in infants and children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4857–4859. Doi: 10.1210/jc.2002-021403.
4. Otonkoski T., Ammala C., Huopio H. et al. A point mutation inactivating the sulfonylurea receptor causes the severe form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy in Finland. *Diabetes*. 1999;48(2):408–415. Doi: 10.2337/diabetes.48.2.408.
5. Mathew P. M., Young J. M., Abu-Osba Y. K. et al. Persistent neonatal hyperinsulinism. *Clinical Pediatrics (Phila)*. 1988; 27(3):148–151. Doi: 10.1177/000992288802700307.
6. Galcheva S., Demirebilek H., Al-Khawaga S. et al. The genetic and molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism. *Front Endocrinol*. 2019;10:111. Doi: 10.3389/fendo.2019.00111.
7. Sempoux Ch., Guiot Y., Jaubert F. et al. Focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism: the keys for differential diagnosis. *Endocrine Pathology*. 2004;15(3):241–246. Doi: 10.1385/ep:15:3:241.
8. Han B., Mohamed Z., Estebanez M. S. et al. Atypical forms of congenital hyperinsulinism in infancy are associated with mosaic patterns of immature islet cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(9):3261–3267. Doi: 10.1210/jc.2017-00158.
9. Houghton J., Banerjee I., Shaikh G. et al. Unravelling the genetic causes of mosaic islet morphology in congenital hyperinsulinism. *J Pathol Clin Res*. 2020;6(1):12–16. Doi: 10.1002/cjp2.144.
10. Lord K., Dzata E., Snider K. E. et al. Clinical presentation and management of children with diffuse and focal hyperinsulinism: a review of 223 cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(11):E1786–1789. Doi: 10.1210/jc.2013-2094.
11. Ni J., Ge J., Zhang M. et al. Genotype and phenotype analysis of a cohort of patients with congenital hyperinsulinism based on DOPA-PET CT scanning. *European Journal of Pediatrics*. 2019; 178:1161–1169. Doi: 10.1007/s00431-019-03408-6.
12. Han B., Newbould M., Batra G. et al. Enhanced islet cell nucleomegaly defines diffuse congenital hyperinsulinism in infancy but not other forms of the disease. *Am J Clin Pathol*. 2016;145:757–768. Doi: 10.1093/ajcp/aqw075.
13. Usta A., Usta C. S., Yildiz A. et al. Frequency of fetal macrosomia and the associated risk factors in pregnancies without gestational diabetes mellitus. *Pan Afr Med J*. 2017;26:62. Doi: 10.11604/pamj.2017.26.62.11440.
14. Júnior A. E., Peixoto A. B., Zamarian A. C. et al. Macrosomia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;38:83–96. Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.003.
15. Ping F., Wang Z., Xiao X. Clinical and enzymatic phenotypes in congenital hyperinsulinemic hypoglycemia due to glucokinase-activating mutations: a report of two cases and a brief overview of the literature. *J Diabetes Investig*. 2019;10(6):1454–1462. Doi: 10.1111/jdi.13072.
16. Rosenfeld E., Ganguly A., De Leon D. D. Congenital hyperinsulinism disorders: genetic and clinical characteristics. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019;181(4):682–692. Doi: 10.1002/ajmg.c.31737.
17. Christiansen C. D., Petersen H., Nielsen A. L. et al. 18F-DOPA PET/CT and 68Ga-DOTANOC PET/CT scans as diagnostic tools in focal congenital hyperinsulinism: a blinded evaluation.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(2):250–261. Doi: 10.1007/s00259-017-3867-1.

18. Lord K., Radcliffe J., Gallagher P. R. et al. High risk of diabetes and neurobehavioral deficits in individuals with surgically treated hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(11):4133–4139. Doi: 10.1210/jc.2015-2539.

19. Bensley R. R. Studies on the pancreas of the Guinea pig. Am J Anat. 1911;12(3): 308–311.

20. Bowie D. J. Cytological studies of the islets of Langerhans in a teleost, *Neomaenid griseus*. Anat Rec. 1924;29(1):57–73.

21. Lillie R. D. Histopathologic technic and practical histochemistry. Moscow, MIR, 1969:274–279. (In Russ.).

Информация об авторах

Перминова Анастасия Аркадьевна, врач-патологоанатом, очный аспирант 1-го года обучения Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1946-0029; **Митрофанова Любовь Борисовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологии Института медицинского образования, главный научный сотрудник НИЛ патоморфологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0735-7822; **Сухоцкая Анна Андреевна**, кандидат медицинских наук, доцент, зав. отделением детской хирургии пороков развития Института перинатологии и педиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8734-2227; **Байров Владимир Гиреевич**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИЛ хирургии врожденной и наследственной патологии Института перинатологии и педиатрии, профессор кафедры хирургических болезней Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8446-830X.

Information about authors

Perminova Anastasiia A., Pathologist, 1st year Postgraduate Student, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1946-0029; **Mitrofanova Lubov B.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Pathology of the Institute of Medical Education, Chief Research Fellow of the Scientific Research Laboratory of Pathomorphology, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0735-7822; **Sukhotskaya Anna A.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery for Congenital Pathology, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8734-2227; **Bairov Vladimir G.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Research Fellow of the Scientific Research Laboratory of Surgery for Congenital and Genetic Pathology, Institute of Perinatology and Pediatrics, Professor of the Department of Surgical Diseases of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8446-830X.



© CC BY Коллектив авторов, 2020

УДК 378.178:612.821.1

DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-50-58

О. В. Тюсова^{1*}, Е. Р. Исаева¹, В. В. Юсупов^{1, 2}, С. А. Мордвинкина¹, Д. А. Ефимов¹,
Т. Д. Власов¹

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 военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ДИНАМИКА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СТУДЕНТОВ В ПЕРИОД ОБУЧЕНИЯ В ВУЗЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ИХ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ГОТОВНОСТИ К ОБУЧЕНИЮ

Поступила в редакцию 09.07.2020 г.; принята к печати 06.11.2020 г.

Резюме

Введение. Данная работа продолжает многолетние исследования психологической готовности к обучению и личностные особенности студентов-медиков.

Цель исследования — изучение динамики психоэмоциональных особенностей студентов медицинского вуза в течение всего процесса обучения в зависимости от уровня их психологической готовности к обучению, которая была определена на I курсе.

Методы и материалы. Для изучения психоэмоциональных особенностей студентов на III и VI курсах был использован симптоматический опросник SCL-90-R. Психологическая готовность к обучению (ПГО) определялась на I курсе по результатам исследования общего интеллектуального потенциала и нервно-психической устойчивости. В качестве статистических методов использовали описательные статистики (средние значения, стандартное отклонение) и сравнение средних значений по t-критерию Стьюдента. В исследовании приняли участие 507 студентов, обучающихся на Лечебном факультете ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с 2013 по 2019 г.

Результаты. У студентов к VI курсу повышается риск развития депрессии и тревоги вне зависимости от пола. У студентов из благополучных категорий ПГО к VI курсу повышаются значения по шкалам депрессии и тревоги, что говорит о высоких шансах развития депрессивной симптоматики и высокой тревожности даже у ответственных и хорошо адаптированных студентов. У женщин к VI курсу повышается сензитивность, у мужчин — враждебность. У студентов с низкой категорией ПГО на I курсе был выявлен достаточно высокий уровень общего интеллектуального развития, который, вероятно, и позволил этим студентам пройти обучение до конца, несмотря на их низкий уровень нервно-психической устойчивости.

Выводы. Результаты проведенного исследования указывают на необходимость создания программ социально-психологического сопровождения студентов, ориентированных на помощь в преодолении эмоциональных проблем, возникающих на конечных этапах обучения.

Ключевые слова: психоэмоциональное состояние, студенты, медицинский вуз, психологическая готовность к обучению

Для цитирования: Тюсова О. В., Исаева Е. Р., Юсупов В. В., Мордвинкина С. А., Ефимов Д. А., Власов Т. Д. Динамика психоэмоционального состояния студентов в период обучения в вузе в зависимости от уровня их психологической готовности к обучению. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(3):50 — 58. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-50-58.

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

Olga V. Toussova^{1*}, Elena R. Isaeva¹, Vladislav V. Yusupov^{1,2}, Sofia A. Mordvinkina¹, Denis A. Efimov¹, Timur D. Vlasov¹

¹Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

²Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

THE DYNAMICS OF THE PSYCHOEMOTIONAL STATE OF STUDENTS DURING THE PERIOD OF STUDYING AT THE UNIVERSITY DEPENDING ON THE LEVEL OF THEIR PSYCHOLOGICAL READINESS FOR LEARNING

Received 09.07.2020; accepted 06.11.2020

Summary

Introduction. This study contributes to the on-going research of the psychological readiness to learn and personal characteristics of medical students.

The **objective** of the study was to explore the dynamics of psychoemotional characteristics of medical students during the entire learning process, depending on the level of their psychological readiness for learning, which had been determined in the 1st year.

Methods and materials. The symptomatic questionnaire SCL-90-R was used to measure the psychoemotional characteristics of the 3rd and the 6th years students. Psychological readiness for learning (PRL) was determined in the 1st year according to the results of the study of the general intellectual potential and neuropsychic stability. Descriptive statistics (mean values, standard deviation) and comparison of mean values by Student's t test were used as statistical methods. The study involved 507 students who studied at Pavlov University from 2013 to 2019.

Results. By the 6th year, students identify an increased risk of developing depression and anxiety, regardless of gender. By the 6th year, students from favorable PRL categories have increased scores of depression and anxiety scales, which indicates high chances of developing depressive symptoms and high anxiety even among responsible and well-adapted students. By the 6th year, sensitivity increases in female students, hostility — in males. Students with a poor PRL category in the 1st year showed a sufficiently high level of general intellectual development, which, probably, allowed these students to complete the training in the University despite their low level of neuropsychic stability.

Conclusions. Study results indicate the need to develop programs of socio-psychological support for students, focused on helping in overcoming emotional problems that arise at the final stages of education in the University.

Keywords: psychoemotional state, students, medical university, psychological readiness for learning

For citation: Toussova O. V., Isaeva E. R., Yusupov V. V., Mordvinkina S. A., Efimov D. A., Vlasov T. D. The dynamics of the psychoemotional state of students during the period of studying at the university depending on the level of their psychological readiness for learning. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(3):50–58. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-50-58.

* **Corresponding author:** Olga V. Toussova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: toussova@hotmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Подготовка высококвалифицированных специалистов, которые в будущем будут повышать благосостояние страны, является одной из важнейших задач образовательного процесса в высших учебных заведениях. Планирование образовательных программ должно исходить из цели повысить академические достижения студентов. Учет личностных особенностей студентов помогает построить образовательную программу таким образом, чтобы она была максимально эффективна для приобретения новых знаний и усвоения навыков, необходимых для будущих специалистов [1].

На становление специалиста влияет множество факторов, один из которых — адаптация к новой учебной среде, ведь именно успешное прохождение адаптационного процесса в высшем учебном заведении оказывает влияние на благополучное и успешное обучение и работу студента [2]. Для изучения личностных особенностей новых поколений студентов в последнее время проводятся исследования, благодаря которым удается изучить процесс адаптации студентов в вузах и возникающие сложности в момент выбора, поступления в университеты и на последующих этапах обуче-

ния [3–6]. Нами было проведено лонгитюдное исследование изменений в психоэмоциональном состоянии у студентов во время обучения. Данная работа продолжает многолетние исследования психологической готовности к обучению, ежегодно проводимые нашим университетом среди студентов I курса [7], поиска критериев академической успешности [8, 9] и изучения личностных особенностей студентов-медиков [10].

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Целью исследования являлось изучение динамики психоэмоциональных особенностей студентов медицинского вуза в течение процесса обучения. Перед исследованием были поставлены задачи:

1) провести сравнительный анализ психоэмоциональных особенностей студентов в зависимости от уровня психологической готовности к обучению (категория готовности к обучению определялась на I курсе обучения на основании психологического тестирования);

2) проанализировать гендерные различия психоэмоциональных особенностей студентов медицинского вуза;

Таблица 1

Число студентов в каждой категории ПГО

Table 1

Number of students in each category of psychological readiness to learning (PRL)

Категория	I курс			III курс			VI курс		
	ОИР	НПУ	Итог	ОИР	НПУ	Итог	ОИР	НПУ	Итог
1-я	46	94	19	36	67	11	21	32	7
2-я	276	266	215	197	180	160	93	78	77
3-я	178	115	237	101	74	149	35	31	57
4-я	7	32	36	2	15	16	0	8	8
Итого	507			336			149		

3) разработать рекомендации по психологическому сопровождению студентов в процессе обучения.

В исследовании были использованы психодиагностические методы:

а) симптоматический опросник SCL-90-R (в адаптации Н. В. Тарабриной) для изучения психоэмоциональных особенностей студентов на III и VI курсах [11, 12];

б) «Установление закономерности»; «Фигуры»; «Арифметический счет»; «Узоры»; «Силлогизмы для определения интеллектуального потенциала на I курсе» [13–14];

в) многоуровневый личностный опросник «Адаптивность» (МЛО) для определения нервно-психической устойчивости на I курсе [15].

В качестве статистических методов использовали описательные статистики (средние значения, стандартное отклонение) и сравнение средних значений по t-критерию Стьюдента. Программа обработки – «SPSS», версия 25.

В исследовании приняли участие 507 студентов, обучавшихся на Лечебном факультете ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. На I курсе в 2013 г. обучались 507 человек. Из них на III курсе в 2015 г. обучались 336 человек. Из них на VI курсе в 2019 г. остались 149 человек. В исследовании использовали данные студентов, которые прошли и первое, и второе, и третье тестирование. На I курсе в среднем студентам было 18 (± 1) лет, на III курсе в среднем было 20 (± 1) лет, на VI курсе – 23 (± 1) года. Исследование проводилось в период с 2013 по 2019 г. Участие в исследовании было добровольным и конфиденциальным.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определение психологической готовности к обучению (ПГО) на I курсе. На I курсе по итогам психодиагностического исследования интеллектуального потенциала и нервно-психической устойчивости студентам были присвоены категории психологической готовности к обучению. Помимо итоговой, общей категории, были присвоены

категории отдельно по общему интеллектуальному развитию (ОИР) и отдельно по уровню нервно-психической устойчивости (НПУ). На основании суммирования результатов двух блоков выводился общий интегральный показатель, распределяющий студентов по 4 категориям в зависимости от уровня развития интеллектуальных и адаптационных способностей:

1-я категория – наиболее высокий уровень развития интеллектуального и личностного адаптационного потенциала; устойчивая, хорошая адаптация;

2-я категория – достаточный уровень развития интеллектуального и личностного адаптационного потенциала; парциальная, удовлетворительная адаптация;

3-я категория – удовлетворительный уровень интеллектуального и личностного адаптационного потенциала; неустойчивая, неудовлетворительная адаптация;

4-я категория – недостаточный уровень возможностей; дезадаптация, нарушение адаптации.

В 1-ю категорию попадали студенты с высокими стенами от 9 и выше по двум блокам (ОИР и НПУ), во 2-ю категорию – 6–8 стенов, в 3-ю – 3–5 стенов, в 4-ю – с низкими стенами (менее 3).

В табл. 1 приведено распределение по категориям ПГО студентов, прошедших весь путь обучения. Таких студентов, прошедших весь путь обучения без академического отпуска или отчисления и последующего восстановления, к VI курсу осталось достаточно мало – 29 % (149 из 507 человек). Из них 7 человек имели 1-ю общую категорию – 37 %, 77 человек имели 2-ю категорию – 36 %, 57 человек – 3-ю категорию (24 %), и 8 человек имели 4-ю категорию (22 %) психологической готовности к обучению. Таким образом, в категориях 1 и 2 процент оставшихся и доучившихся до конца выше, чем в категориях 3 и 4. Студенты из 4-й категории, доучившиеся до VI курса, на I курсе попали в данную категорию ПГО за счет низкого адаптационного потенциала, но по уровню общего интеллектуального развития их категория готовности к обучению была достаточно высокой.

Таблица 2

Результаты исследования по методике SCL-90-R на III и VI курсах

Table 2

SCL-90-R method results for the students of the 3rd and 6th years of education

Шкала	III курс, М (SD)	VI курс, М (SD)	Уровень достоверности различий, Р (по критерию Стьюдента)
«Соматизация»	0,44 (0,47)	0,50 (0,48)	0,27
«Обсессивность — компульсивность»	0,78 (0,63)	0,82 (0,67)	0,51
«Межличностная сензитивность»	0,71 (0,74)	0,76 (0,68)	0,50
«Депрессия»	0,65 (0,65)	0,85 (0,73)	0,01
«Тревожность»	0,46 (0,58)	0,57 (0,60)	0,09
«Враждебность»	0,51 (0,59)	0,56 (0,61)	0,43
«Фобическая тревожность»	0,25 (0,43)	0,21 (0,37)	0,32
«Паранойальные тенденции»	0,43 (0,54)	0,40 (0,49)	0,67
«Психотизм»	0,26 (0,42)	0,23 (0,33)	0,46
«Индекс тяжести симптомов»	0,50 (0,47)	0,56 (0,47)	0,19
«Общее число утвердительных ответов»	27,21 (18,59)	30,64 (18,31)	0,09
«Индекс симптоматического дистресса»	1,44 (0,46)	1,49 (0,43)	0,24

Динамика психоэмоциональных особенностей студентов. В табл. 2 приведены результаты исследования по методике SCL-90-R на III и VI курсах. Результаты находятся в пределах средних нормативных значений в целом по выборке.

Показатели по шкале «Депрессия» за 2019 г. (VI курс) значимо выше в сравнении с показателями за 2015 г. (III курс): 0,85 и 0,65 соответственно. Это говорит о большем проявлении переживаний депрессивного спектра в эмоциональном состоянии у студентов, обучающихся на VI курсе. Также значительно выросли (на 23,59 %) показатели по шкале «Тревожность» на VI курсе (0,57) по сравнению с III курсом (0,46), что может говорить о большей нервозности и напряженности, о наличии опасений и страхов в эмоциональном состоянии студентов на VI курсе, а также некоторых соматических коррелятах тревожности. Данные результаты могут свидетельствовать о снижении мотивации, интереса к жизни, появлению тревоги и опасений за предстоящее будущее у студентов Лечебного факультета к VI курсу обучения.

В табл. 3 приведены результаты сравнительного анализа психоэмоционального состояния студентов на III и VI курсе с учетом категории их психологической готовности к обучению. Выявлены статистически значимые различия между результатами за III и VI курс у студентов со 2-й категорией ПГО по шкалам «Депрессия» и «Тревожность» и у студентов 1-й категории по шкале «Тревожность». Для более детального анализа полученных данных обратимся к средним значениям по шкалам.

Как видно из данных табл. 3, у студентов, отнесенных ко 2-й категории ПГО, на III курсе пока-

затели по шкалам «Депрессия» (0,45) и «Тревожность» (0,3) значимо ниже, чем на VI курсе (0,69 и 0,47 соответственно). Такая же динамика наблюдалась у студентов с 1-й категорией ПГО: значения по шкале «Тревожность» к VI курсу выросли (III курс — 0,16; VI курс — 0,41). Это может говорить о развитии к VI курсу среди наиболее ответственных и достаточно адаптированных студентов чувства собственной безнадежности и никчемности, тревоги за собственное будущее в связи с предстоящей профессиональной деятельностью, квалификационными экзаменами; возможно, они испытывают дефицит мотивации. Также возможны и более яркие проявления тревожности, а также приступы страха и опасения.

По другим шкалам, а также у других категорий студентов значимых изменений выявлено не было, что может свидетельствовать о стабильности протекания психических процессов и отсутствии значимой динамики психоэмоционального состояния. У студентов 4-й, наиболее слабой, категории ПГО показатели выше по всем шкалам опросника, как на III, так и на VI курсах, и отсутствует значимая динамика изменения психоэмоциональных особенностей, что согласуется с данными тестирования на I курсе, поскольку они попали в данную категорию именно за счет низких показателей нервно-психической устойчивости.

Гендерные различия психоэмоциональных особенностей студентов. Мы рассмотрим значимость различий по шкалам SCL-90-R между юношами и девушками (табл. 4).

В целом средние значения по всем шкалам были выше у студенток, чем у студентов. Статистически значимые различия обнаружились по шкалам «Соматизация» (ж. — 0,47; м. — 0,28),

Таблица 3

Результаты исследования по методике SCL-90-R за III и VI курсы по категориям ПГО

Table 3

SCL-90-R method results for the 3rd and 6th years in the PRL categories

Шкала	Категория ПГО							
	1-я		2-я		3-я		4-я	
	III курс, М (SD)	VI курс, М (SD)	III курс, М (SD)	VI курс, М (SD)	III курс, М (SD)	VI курс, М (SD)	III курс, М (SD)	VI курс, М (SD)
«Соматизация»	0,18 (0,21)	0,36 (0,35)	0,37 (0,39)	0,4 (0,32)	0,51 (0,47)	0,56 (0,51)	0,56 (0,51)	0,74 (0,62)
«Обсессивность — компульсивность»	0,5 (0,58)	0,57 (0,35)	0,62 (0,49)	0,66 (0,53)	0,91 (0,62)	0,97 (0,76)	1,25 (0,63)	1,39 (0,44)
«Межличностная сензитивность»	0,29 (0,45)	0,56 (0,5)	0,53 (0,52)	0,64 (0,58)	0,81 (0,77)	0,84 (0,7)	1,5 (0,7)	1,42 (0,65)
«Депрессия»	0,37 (0,46)	0,76 (0,6)	0,45 (0,43)**	0,69 (0,53)**	0,84 (0,69)	0,91 (0,83)	0,89 (0,5)	1,28 (0,71)
«Тревожность»	0,16 (0,28)*	0,41 (0,37)*	0,3 (0,42)**	0,47 (0,5)**	0,62 (0,6)	0,69 (0,67)	0,78 (0,63)	0,76 (0,41)
«Враждебность»	0,22 (0,23)	0,5 (0,47)	0,38 (0,4)	0,43 (0,45)	0,57 (0,54)	0,61 (0,52)	1,38 (1,15)	1,42 (1,15)
«Фобическая тревожность»	0,1 (0,16)	0,08 (0,14)	0,13 (0,26)	0,14 (0,27)	0,34 (0,47)	0,27 (0,38)	0,55 (0,58)	0,34 (0,4)
«Паранойяльные тенденции»	0,21 (0,25)	0,17 (0,25)	0,32 (0,48)	0,32 (0,45)	0,49 (0,51)	0,5 (0,5)	0,9 (0,67)	0,77 (0,71)
«Психотизм»	0,14 (0,18)	0,11 (0,11)	0,11 (0,21)	0,14 (0,21)	0,34 (0,45)	0,28 (0,36)	0,69 (0,41)	0,58 (0,44)

* — уровень значимых различий 0,05; ** — уровень значимых различий 0,01.

«Обсессивность — Компульсивность» (ж. — 0,82; м. — 0,58), «Сензитивность» (ж. — 0,74; м. — 0,51), «Депрессия» (ж. — 0,69; м. — 0,41) и «Тревожность» (ж. — 0,50; м. — 0,29). Можно предположить, что девушки, проходившие тестирование на III курсе, обладали более высокими шансами развития депрессии, в сравнении с юношами, а также у них более развита тревожность, что говорит о наличии внутреннего напряжения и нервозности. Также для девушек более характерна низкая самооценка и чувство собственной неполноценности, возможен внутренний дискомфорт в процессе межличностных взаимодействий. Исходя из полученных данных, можно говорить о более высоких рисках развития обсессивно-компульсивных нарушений и о более частых проявлениях психосоматических расстройств среди девушек.

К концу обучения выраженность гендерных различий снизилась: на VI курсе статистически значимые различия обнаруживались лишь по шкалам «Соматизация», «Сензитивность» и «Депрессия». По сравнению с III курсом, различия на VI курсе нивелировались за счет возрастания средних значений у юношей по шкалам «Тревожность» (0,46) и «Обсессивность — компульсивность» (0,73), что указывает на рост тревожных расстройств у студентов мужского пола к VI курсу обучения.

Далее мы сравнили отдельно результаты студентов женского и мужского пола за III и VI курс. Значения практически по всем шкалам к VI курсу возросли. У всех студентов выросли показатели по шкалам «Депрессия» (0,89 и 0,68) и «Тревожность»

(0,61 и 0,46), что говорит о вероятности развития тревожных расстройств и соматических проявлений тревоги у студентов к VI курсу. Более того, возрастают риски развития депрессии и сопутствующей симптоматики, такой как низкая мотивация, потеря интереса к жизни и учебе, отсутствие жизненной энергии.

У девушек возросли показатели по шкале «Сензитивность» (0,84), что говорит о снижении самооценки к VI курсу, развитии чувства неполноценности, также возможен внутренний дискомфорт в процессе межличностного взаимодействия, что может привести к замкнутости и интраверсивности.

У юношей в это время выросли показатели по шкале «Враждебность» (0,56), т. е. увеличивается риск негативных аффективных реакций, что свидетельствует о развитии к VI курсу таких черт, как агрессивность, гнев, раздражительность и негодование.

По результатам тестирования по методике SCL-90-R удалось выявить статистически значимые различия по шкале «Депрессия» между тестированием на III и VI курсе, что говорит о большем проявлении переживаний депрессивного спектра в эмоциональном состоянии у студентов, обучающихся на VI курсе. Рост показателей по шкале «Тревожность» на VI курсе по сравнению с III курсом может говорить о большей нервозности и напряженности, а также о наличии чувства опасности, неуверенности, опасениях и страхах за будущее и некоторых соматических коррелятах тревожности. Таким образом, можно говорить

Таблица 4

Средние значения по методике SCL-90-R и уровень значимости различий между юношами и девушками на III и VI курсе

Table 4

Average values of the SCL-90-R method and the significance level of differences between males and females in the 3rd and 6th years

Шкала	III курс		VI курс	
	юноши М (D)	девушки М (D)	юноши М (D)	девушки М (D)
«Соматизация»	0,28** (0,11)	0,47** (0,2)	0,31** (0,12)	0,54** (0,19)
«Обсессивность — компульсивность»	0,58** (0,25)	0,82** (0,35)	0,73 (0,44)	0,84 (0,42)
«Межличностная сензитивность»	0,51* (0,45)	0,74* (0,45)	0,52** (0,3)	0,84** (0,44)
«Депрессия»	0,41** (0,2)	0,69** (0,37)	0,68* (0,44)	0,89* (0,48)
«Тревожность»	0,29* (0,21)	0,5* (0,3)	0,46 (0,32)	0,61 (0,33)
«Враждебность»	0,39 (0,26)	0,54 (0,33)	0,56 (0,49)	0,55 (0,28)
«Фобическая тревожность»	0,2 (0,12)	0,24 (0,16)	0,15 (0,09)	0,21 (0,11)
«Паранойальные тенденции»	0,4 (0,27)	0,41 (0,27)	0,42 (0,29)	0,4 (0,23)
«Психотизм»	0,19 (0,1)	0,25 (0,14)	0,16 (0,12)	0,24 (0,08)

* — уровень значимых различий 0,05; ** — уровень значимых различий 0,01.

об изменении психоэмоционального состояния у студентов в ходе обучения, о возрастании уровня тревоги и депрессии у студентов к VI курсу, что, вероятно, связано со стрессом последнего года обучения, предстоящими выпускными квалификационными экзаменами и началом нового этапа в профессиональной карьере.

Выявлены статистически значимые различия между результатами за III и VI курс у студентов со 2-й категорией ПГО по шкалам «Депрессия» и «Тревожность», а у студентов 1-й категории ПГО — по шкале «Тревожность». Это может говорить о рисках развития к VI курсу даже у ответственных и достаточно адаптированных студентов чувства собственной безнадежности, дефицита мотивации, тревоги и опасения за собственное будущее.

Изучение гендерных различий позволяет констатировать, что в среднем значения по всем шкалам методики SCL-90-R выше у женщин, чем у мужчин. Можно предположить, что девушки, проходившие тестирование на III курсе, обладали более высокими рисками развития депрессии в сравнении с мужчинами, также у них была более развита тревожность. Для них более характерна низкая самооценка и чувство собственной неполноценности, внутренний дискомфорт в процессе межличностных взаимодействий. Полученные результаты согласуются с данными других исследований, проведенных в российских медицинских вузах с помощью других психодиагностических методик [16–18].

Однако статистическая значимость различий снизилась между мужчинами и женщинами на VI курсе за счет возрастания средних значений у мужчин по шкалам «Тревожность» и «Обсессивность — компульсивность». Это может говорить о возрастании вероятности развития обсессивно-

компульсивной симптоматики и навязчивых состояний к VI курсу и у мужчин, а также шансов возникновения у них тревожных расстройств и проявлений нервозности, страха и беспокойства. Полученные данные частично согласуются с результатами исследования психоэмоциональных особенностей студентов медицинского колледжа, где была выявлена высокая распространенность учебной тревожности у студентов обоих полов, связанная с ситуацией проверки знаний и взаимоотношениями с преподавателями, что, по мнению авторов [19], может быть как следствием авторитарной модели педагогического воздействия, так и лабильностью психоэмоционального состояния студентов.

У женщин к VI курсу значимо возрастают значения по шкале «Сензитивность», а у мужчин — по шкале «Враждебность». Рост показателей у женщин по шкале «Сензитивность» может свидетельствовать о снижении самооценки к VI курсу, развитии чувства неполноценности, а также возможном внутреннем дискомфорте в процессе межличностного взаимодействия, что может приводить к замкнутости и интраверсивности. Рост показателей у мужчин по шкале «Враждебность» говорит о том, что вероятность негативных аффективных реакций увеличивается, а также о более ярком проявлении к VI курсу у мужчин таких черт, как агрессивность, гнев, раздражительность и негодование.

Студенты из 4-й, наиболее слабой, категории ПГО, доучившиеся до VI курса, на I курсе попали в данную категорию за счет низкой нервно-психической устойчивости, т. е. по уровню общего интеллектуального развития их категория готовности к обучению была достаточно высокой. При исследовании психоэмоциональных особенностей

данной категории студентов статистически значимых изменений показателей между III и VI курсом выявлено не было, что говорит о незначительных изменениях их психоэмоциональных особенностей на протяжении всего периода обучения и о том, что им помогает справляться с учебой их интеллектуальный потенциал.

Нами было проведено лонгитюдное исследование изменений в психоэмоциональном состоянии у студентов во время всего периода обучения в медицинском вузе, результаты которого указывают на необходимость создания программ социально-психологического сопровождения студентов, ориентированных на помощь в преодолении эмоциональных проблем, возникающих на конечных этапах обучения. Результаты исследования позволили сделать следующие рекомендации для осуществления мероприятий по психологическому сопровождению студентов:

1) проводить психологическое сопровождение студентов VI курса для снижения рисков развития депрессии;

2) на старших курсах больше внимания уделять студентам из более благополучных категорий ПГО – 1-й и 2-й;

3) включить в программу сопровождения мероприятия по охране нервно-психического здоровья, тренинги по стрессоустойчивости, обучению стратегиям совладения со стрессовыми ситуациями, тревожными и аффективными расстройствами, тайм-менеджменту;

4) проводить мероприятия для улучшения межличностных взаимоотношений в группе, между студентами и преподавателями;

5) расширять возможности психологической службы для студентов.

ВЫВОДЫ

1. К VI курсу у студентов повышается риск развития депрессии и уровень тревоги вне зависимости от пола. Предположительно, это связано с выпускными квалификационными экзаменами и началом нового этапа в профессиональной карьере.

2. Среди студентов из благополучных категорий ПГО (1-й и 2-й) к VI курсу повышаются значения по шкалам депрессии и тревоги, что говорит о высоких шансах развития депрессивной симптоматики и высокой тревожности даже у адаптированных на начальных этапах обучения студентов.

3. Анализ гендерных различий выявил повышение сензитивности у женщин к VI курсу, что может говорить о снижении самооценки и о внутреннем чувстве беспокойства и враждебности у мужчин, что свидетельствует о повышенном уровне агрессии и потенциальных аффективных вспышках.

4. У студентов с 4-й категорией ПГО на I курсе был выявлен достаточно высокий уровень общего интеллектуального развития при низком уровне

нервно-психической устойчивости, что, вероятно, и позволило этим студентам пройти обучение до конца.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мотехина М. В. К проблеме личностных особенностей развития студентов // Обновление содержания и инновационные методы преподавания гуманитарных наук в высшей школе: тез. докл. Междунар. науч.-метод. конф. – Тула: Тульский гос. пед. ун-т им. Л. Н. Толстого, 2005. – С. 371–373.

2. Аргунова Н. В. Личностные качества как детерминанты мотивации учебной деятельности // Вестн. Самар. гуманитар. акад. Сер.: Психология. – 2007. – № 2. – С. 14–20.

3. Руткевич М. Н. Социология образования и молодежи // Избранное (1965–2002). – М.: Гардарики, 2002. – 105 с.

4. Романов С. Н., Николаев Е. Л., Голенков А. В. Сравнительное исследование адаптивных характеристик личности у студентов и врачей // Вестн. Чуваш. ун-та. – 2012. – № 3. – С. 469–473.

5. Литвиненко О. В. Психологические особенности личности студентов медицинского вуза // Науч. электрон. арх. URL: <http://econf.rae.ru/article/5063> (дата обращения: 08.07.2020).

6. A study of first-year students' adaptation difficulties as the basic to promote their personal development in university education / A. A. Orlov, S. V. Pazukhina, A. V. Yakushinc, T. M. Ponomareva // Psychology in Russia: State of the Art. – 2018. – Vol. 11, Issue 1. – P. 71–83.

7. Тюсова О. В., Шапоров А. М., Павлова О. В. и др. Социально-психологические особенности и профессиональная направленность студентов медицинского вуза // Учен. зап. СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2015. – Т. 22, № 4. – С. 51–54.

8. Исаева Е. Р., Тюсова О. В., Тишков А. В. и др. Поиск прогностических критериев академической успеваемости студентов // Унив. упр.: практика и анализ. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 163–175.

9. Тюсова О. В., Исаева Е. Р., Тишков А. В. и др. Психологические показатели как прогностические критерии академической успеваемости студентов в медицинском вузе. // Учен. зап. СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2017. – Т. 24, № 2. – С. 66–72.

10. Личностные свойства и особенности профессионального самоопределения студентов на «экваторе» обучения в медицинском вузе / О. В. Тюсова, Е. Р. Исаева, Д. А. Ефимов, Т. Д. Власов // *Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы: моногр.*: 5 т. Т. 2. / под ред. Н. Ф. Герасименко, П. В. Глыбочко, И. Э. Есауленко, В. И. Попова, В. И. Стародубова, В. А. Тутельяна. – М.: Научная книга, 2019. – С. 149–158.

11. Тарабрина Н. В. Практикум по психологии посттравматического стресса. – СПб.: Питер, 2001. – 272 с.

12. Белова А. Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. – М., 2002. – 439 с.

13. Чермянин С. В., Корзунин В. А., Юсупов В. В. Диагностика нервно-психической неустойчивости в клинической психологии: метод. пособие. – СПб.: Речь, 2010. – 190 с.

14. Левич С. Н., Марченко Л. О., Филиппова Е. О. Интеллектуальные способности как предикторы развития профессионального мышления // *Психология XXI века: Организация психологической службы в образовательных учреждениях: сб. материалов XV Международ. науч.-практ. конф.* 2019. С. 106–111.

15. Многоуровневый личностный опросник «Адаптивность» (МЛО-АМ) А. Г. Маклакова и С. В. Чермянина // *Практ. психодиагностика. Методики и тесты: учеб. пособие / ред. и сост. Д. Я. Райгородский.* – Самара: БАХРАХ-М, 2006. – С. 549–672.

16. Смирнова С. В. Актуальные вопросы адаптации и психологического сопровождения обучения студентов высших медицинских учебных заведений // *Науч. обозрение. Мед. науки.* – 2016. – № 3. – С. 128–133. URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=898> (дата обращения: 06.07.2020).

17. Психические свойства и состояния личности студентов-медиков: гендерный аспект исследования / В. В. Носкова, Е. В. Носкова, И. В. Новгородцева, А. В. Мартмянова // *Вятский мед. вестн.* – 2014. – № 3–4. – С. 37–40.

18. Пигасова А. А., Савочкина Д. И. Состояние здоровья студентов-медиков в современных условиях обучения // *Междунар. студенч. науч. вестн.* – 2017. – № 2. URL: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=17134> (дата обращения: 09.07.2020).

19. Калинин Е. И., Лаптева Е. А., Чеканин И. М. Характеристика психоэмоциональных особенностей студентов медицинского колледжа // *Междунар. журн. приклад. и фундам. исслед.* – 2016. – № 3–2. – С. 320–322. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=8729> (дата обращения: 06.07.2020).

REFERENCES

1. Motekhina M. V. To the problem of personal characteristics of students' development. Updating the content and innovative methods of teaching the humanities in higher education. Abstracts of the International Scientific and Methodological Conference. Tula, Tula State Pedagogical University named after. L. N. Tolstoy, 2005:371–373. (In Russ.).

2. Argunova N. V. Personal qualities as determinants of motivation for educational activities. Bulletin of the Samara Humanitarian Academy. Series: Psychology. 2007;2:14–20. (In Russ.).

3. Rutkevich M. N. Sociology of education and youth. Selected (1965–2002). Moscow, Gardarika, 2002:105. (In Russ.).

4. Romanov S. N., Nikolaev E. L., Golenkov A. V. Comparative study of adaptive personality characteristics in students and doctors. Bulletin of the Chuvash university. 2012; 3:469–473. (In Russ.).

5. Litvinenko O. V. Psychological characteristics of the personality of students of a medical university. Scientific

electronic archive. (In Russ.). Available at: <http://econf.rae.ru/article/5063> (accessed 07.08.2020).

6. Orlov A. A., Pazukhina S. V., Yakushinc A. V., Ponomareva T. M. A study of first-year students' adaptation difficulties as the basic to promote their personal development in university education. Psychology in Russia: State of the Art. 2018;11(1):71–83.

7. Toussova O. V., Shaporov A. M., Pavlova O. V., Lebedeva G. G., Isaeva E. R. Socio-psychological characteristics and professional orientation of students of a medical university. Scientific notes of St. Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov. 2015;22(4):51–54. (In Russ.).

8. Isaeva E. R., Toussova O. V., Tishkov A. V., Shaporov A. M., Pavlova O. V., Efimov D. A., Vlasov T. D. Search for predictive criteria for academic performance of students. University management: practice and analysis. 2017;21(2):163–175. (In Russ.).

9. Toussova O. V., Isaeva E. R., Tishkov A. V., Shaporov A. M., Pavlova O. V., Efimov D. A., Vlasov T. D. Psychological indexes as academic success prognostic criteria for students in the Medical University. Scientific notes of St. Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov. 2017;24(2):66–72. (In Russ.).

10. Toussova O. V., Isaeva E. R., Efimov D. A., Vlasov T. D. Personal characteristics and characteristics of professional self-determination of students at the «equator» of training in a medical university. Monograph in 5 volumes. Ed. N. F. Gerasimenko, P. V. Glybochko, I. E. Esaulenko, V. I. Popova, V. I. Starodubov, V. A. Tutelyana. Moscow, Publishing house «Scientific book», 2019:2(9):149–158. (In Russ.).

11. Tarabrina N. V. Practical Book on the Psychology of Post-Traumatic Stress. St. Petersburg, Peter, 2001:272. (In Russ.).

12. Belova A. N. Scales, tests and questionnaires in medical rehabilitation. Moscow, 2002:439. (In Russ.).

13. Chermianin S. V., Korzunin V. A., Yusupov V. V. Diagnosis of neuropsychic instability in clinical psychology. Methodical manual. St. Petersburg, 2010:190. (In Russ.).

14. Levich S. N., Marchenko L. O., Filippova E. O. Intellectual abilities as predictors of professional thinking development // *Psychology of the XXI century: Organization of psychological service in educational institutions. Collection of materials of the XV international scientific and practical conference.* 2019:106–111. (In Russ.).

15. Multilevel personality questionnaire «Adaptability» (MLO-AM) A. G. Maklakov and S. V. Chermianin. Practical psychodiagnostics. Techniques and tests. Tutorial. Ed. and comp. Raigorodsky D. Ya. Samara: Publishing House «BAHRAKH-M», 2006:549–672. (In Russ.).

16. Smirnova S. V. Current issues of adaptation and psychological support of training students of higher medical educational institutions. Scientific Review. Medical sciences. 2016;3:128–133. (In Russ.). Available at: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=898> (accessed 07.06.2020).

17. Noskova V. V., Noskova E. V., Novgorodtseva I. V., Martemyanova A. V. Mental properties and personal states of medicine students: gender aspect of the research. Vyatka Medical Bulletin. 2014;3–4:37–40. (In Russ.).

18. Pigasova A. A., Savochkina D. I. The state of health of medicine students in modern educational conditions. International Student Scientific Bulletin. 2017;2. (In Russ.). Available at: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=17134> (accessed 07.09.2020).

19. Kalinchenko E. I., Lapteva E. A., Chekanin I. M. Characteristics of psychoemotional features of medical college students. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2016;3–2:320–322. (In Russ.). Available at: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=8729> (accessed 07.06.2020).

Информация об авторах

Тюсова Ольга Викторовна, кандидат социологических наук, доцент кафедры общей и клинической психологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2657-9634; **Исаева Елена Рудольфовна**, доктор психологических наук, доцент, зав. кафедрой общей и клинической психологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7731-7693; **Юсупов Владислав Викторович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), начальник отдела медико-психологического сопровождения научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5236-8419; **Мордвинкина София Алексеевна**, выпускница кафедры общей и клинической психологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4746-1512; **Ефимов Денис Алексеевич**, ассистент кафедры судебной медицины и правопедения, зам. декана лечебного факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5232-6967; **Власов Тимур Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии, декан Лечебного факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6951-7599.

Information about the authors

Toussova Olga V., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Psychology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2657-9634; **Isaeva Elena R.**, Dr. of Sci. (Psychol.), Associate Professor, Head of the Department of General and Clinical Psychology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7731-7693; **Yusupov Vladislav V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Mobilization Training of Healthcare and Disaster Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Head of the Department of Medical and Psychological Support of the Research Center, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5236-8419; **Mordvinkina Sofia A.**, Graduate of the Department of General and Clinical Psychology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4746-1512; **Efimov Denis A.**, Assistant of the Department of Forensic Medicine and Law, Deputy Dean of the Faculty of Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5232-6967; **Vlasov Timur D.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Dean of the Faculty of Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6951-7599.



© CC 0 Л. Ю. Архипова, А. А. Свищева, 2020
УДК 61:378]:378.178:614.2
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-59-64

Л. Ю. Архипова*, А. А. Свищева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского», г. Саратов, Россия

ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО, СОЦИАЛЬНОГО И ЦЕННОСТНОГО КОМПОНЕНТА ЗДОРОВЬЯ В СТРУКТУРЕ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЕЖИ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Поступила в редакцию 17.07.2020 г.; принята к печати 06.11.2020 г.

Резюме

Введение. Молодежь является базовой составляющей безопасности общества. Данные физического развития — это показатели уровня здоровья населения. Обучение в вузе совпадает с репродуктивным периодом. Неблагоприятные воздействия на организм молодежи в этот период могут негативно отразиться на здоровье будущего поколения. Физическая культура и спортивные занятия позволяют студентам эффективно интегрироваться в образовательное пространство вуза.

Цель исследования — оценка морфологических и медико-социальных особенностей физического развития студенческой молодежи г. Саратова.

Методы и материалы. Исследование проведено в 2018 — 2019 гг. на базе кафедры ЛФК, СМ и ФТСГМУ им. В. И. Разумовского. Респондентами выступили студенты СГМУ как наиболее перспективная в сохранении репродуктивного здоровья группа молодежи. Измерение антропометрических показателей проводили согласно рекомендациям В. В. Бунака. Исследование включало в себя антропометрические параметры: масса тела (МТ), длина тела (ДТ), а также массо-ростовые отношения (ИМТ). Нами было проведен анализ ценностных представлений по методике «Диагностика реальной структуры ценностных ориентаций». Анализ самооценки уровня здоровья и оценки своего здорового образа жизни по авторской анкете закрытого типа.

Результаты. Данные антропометрических параметров физического развития и индекса массы тела юношей 2018 — 2019 гг. имеет тенденцию к избыточной массе тела. Наиболее предпочитаемые ценности по методике С. С. Бубновой у студентов медицинского вуза — «помощь и милосердие к людям», «признание и уважение людей и влияние на окружающих» и «приятное времяпрепровождение», что не соотносится с здравоохранительным поведением. Анализ ценностных приоритетов в здоровом образе жизни студентов медицинского вуза показал, что большая часть респондентов здоровью отводит не вполне значимую роль.

Выводы. Мотивированное сохранение индивидуального здоровья и активная позиция вуза в деле здорового образа жизни в период обучения студентов могут оказать благоприятное воздействие на формирование здравоохранительного поведения молодежи. Необходимо наладить возможность регулярного, доступного и сбалансированного питания студентов в период обучения в вузе.

Ключевые слова: физическое развитие, антропометрические показатели, студенческая молодежь, ценности здоровья, здоровый образ жизни

Для цитирования: Архипова Л. Ю., Свищева А. А. Оценка физического, социального и ценностного компонента здоровья в структуре здорового образа жизни студенческой молодежи медицинского университета. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(3):59 — 64. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-59-64.

* Автор для связи: Людмила Юрьевна Архипова, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: milarchstef@yandex.ru.

Lyudmila Yu. Arkhipova*, Alexandra A. Svishcheva

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

ASSESSMENT OF THE PHYSICAL, SOCIAL AND VALUE COMPONENT OF HEALTH IN THE STRUCTURE OF HEALTHY LIFESTYLE AMONG THE STUDENT YOUTH OF MEDICAL UNIVERSITY

Received 17.07.2020; accepted 06.11.2020

Introduction. Young people act as a basic component of the security of society. Physical development data is an indicator of the level of health of the population. Studying at the university coincides with the reproductive period. Adverse effects on the body of young people during this period can negatively affect the health of the next generation. Physical culture and sports activities allow students to integrate effectively into the educational space of the university.

The **objective** of our study was to assess the morphological and medical and social characteristics of the physical development of the student youth in Saratov.

Methods and materials. The study was conducted in 2018 – 2019 at the base of the department of physical therapy, sports medicine and physiotherapy in Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky. Respondents were the students of the Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky as the most promising group of young people in the preservation of reproductive health. Anthropometric parameters were carried out in accordance with the recommendations of V. V. Bunak. The study included anthropometric parameters: body weight, body length, and mass-growth correlation. We analyzed the values of the method «Diagnosing the real structure of value orientations». Analysis of self-assessment of the level of health and assessment of their healthy lifestyle by the author's questionnaire of a closed type.

Results. Data of anthropometric parameters of physical development and body mass index of boys 2018 – 2019 tends to be overweight. S.S. Bubnova's most preferred values for medical students are «help and mercy for people», «recognition and respect for others» and «pleasant pastime» that does not correlate with health care. Analysis of value priorities in the healthy lifestyle of medical students showed that the majority of respondents to health is not quite high role.

Conclusion. Motivated preservation of individual health and active position of the university in the case of healthy lifestyle during the student studies can have a beneficial effect in the formation of health behavior of young people. It is necessary to establish the possibility of regular, accessible and balanced nutrition of students during the study at the university.

Keywords: physical development, anthropometric parameters, student youth, health values, healthy lifestyle

For citation: Arkhipova L. Yu., Svishcheva A. A. Assessment of the physical, social and value component of health in the structure of healthy lifestyle among the student youth of medical university. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(3):59 – 64. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-59-64.

* **Corresponding author:** Lyudmila Yu. Arkhipova, V. I. Razumovsky Saratov state medical University, 112, Bol'shaya Kazachya str., Saratov, Russia. E-mail: milarchstef@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Здоровый образ жизни в студенческой молодежной среде играет важную роль в сохранении социального, духовного и физического здоровья. «Здоровье» как категория на сегодняшний день интерпретируется с разных позиций. Все многообразие подходов к рассмотрению методологических аспектов здоровья группируется по двум основным направлениям. *Первое* связано с понятиями диапазона морфофизиологической нормы, а также психического и социального благополучия. За точку отсчета принимаются идеальный «уровень здоровья», «уровень резервных физических, интеллектуальных и психических возможностей», «функциональный оптимум», «реактивность», «синхронизация биоритмов», шкала «позитивного» здоровья и т. п. *Второе направление* — это представление о здоровье, как об энергетическом потенциале биосистемы, осуществление полного потенциала человека, в резерве своих адаптационных возможностей, возможность в максимальной степени реализовать свою генетическую программу, основа самосохранительного поведения, реализующегося в деятельности конкретного индивида; форма гармоничного взаимодействия человека с миром

на уровне его законов существования и др. Эти представления, как правило, реализуются в рамках санцентрической парадигмы.

В свою очередь, контроль физического здоровья студенческой молодежи в период обучения в вузе имеет большое значение для формирования целостного представления о процессах, происходящих в социальном здоровье будущих трудовых ресурсов общества. Соответственно, молодежь является базовой составляющей безопасности общества.

В настоящее время в вузах России существуют различные подходы к формированию оценки охраны здоровья студенчества, обусловленные региональными особенностями [1]. Период обучения в вузе совпадает с репродуктивным периодом, соответственно, любые негативные воздействия могут неблагоприятно отразиться на здоровье сегодняшнего поколения [2].

Юношеский возраст характеризуется завершением ростовых процессов и совершенствованием морфофункциональных компонентов организма [3]. Данные физического развития являются показателем уровня здоровья населения. Оно включает в себя комплекс морфофункциональных свойств организма, определяющих запас его жизненных

сил. В структуре физического состояния молодежи значимыми являются антропологические (морфологические) параметры [4], которые могут служить показателями мониторинга состояния физического здоровья человека.

В свою очередь, ценность здоровья как дефициция в представлениях респондентов, по данным многочисленных исследований, находится не на первом месте, так как все ценности, закладываемые в семье, формируют определенный образ семейного взаимодействия с его приоритетами и отторжениями. Даже если здоровый образ жизни является приоритетным представлением у молодежи, то его проявление постулируется как семейным, так и социальным одобрением. Соответственно, студенты медицинского вуза несут на себе «двойную ценностную нагрузку»: ценности, вынесенные из семьи, и ценности, получаемые в ходе совершенствования профессиональных навыков.

Таким образом, **целью** исследования явилась оценка морфологических и медико-социальных особенностей физического развития студенческой молодежи г. Саратова. Нами рассматривались следующие задачи:

- 1) оценка значимости морфологических данных физического развития для социального здоровья будущих поколений;
- 2) анализ данных ценностных представлений саратовской популяции молодежи;
- 3) самооценка уровня здоровья и здорового образа жизни студентов СГМУ.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Исследование проведено генерализующим методом в 2018–2019 гг. на базе кафедры лечебной физкультуры, спортивной медицины и физиотерапии Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского.

Измерение антропометрических показателей проводили согласно рекомендациям В. В. Бунака [5]. Изучение показателей морфологических параметров физического развития проводили по результатам антропометрических обследований 66 студентов (17 юношей и 49 девушек) 17–25 лет. Исследование включало в себя антропометрические параметры: масса тела (МТ), длина тела (ДТ), а также массо-ростовые отношения (ИМТ). Статистическую обработку данных производили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatsoftInc, США). Рост измеряли по стандартной методике (стоя, без обуви) ростоммером с точностью измерения 0,5 см. Массу тела измеряли на весах. ИМТ тела рассчитывался по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)}$. Для каждого показателя рассчитывали ($M_{cp.} \pm \sigma$).

Нами был проведен анализ ценностных представлений студенческой молодежи медицинского университета в возрасте 20–22 лет. Объектом

исследования стали 135 человек, из них 64 человека — студенты, обучающиеся в вузе в 2012 г., 71 человек — студенты, обучающиеся в вузе в 2019 г. Респондентами выступили студенты СГМУ как наиболее перспективная в сохранении репродуктивного здоровья группа молодежи. Гендерное соотношение в выборке соответствовало таковому в генеральной совокупности. В качестве инструментария использовали психодиагностическую методику «Диагностика реальной структуры ценностных ориентаций». Статистическую обработку данных производили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatsoftInc, США). Применяли параметрические методы статистики (t-критерий Стьюдента — для независимых выборок). Различия оценивали как статистически значимое при $p \leq 0,05$. При значении $p \leq 0,01$ достоверность считалась высокой. Статистическую достоверность различия определяли с помощью t-критерия Стьюдента. С помощью опросника осуществляли оценку по 11 шкалам.

Проводили анализ самооценки уровня здоровья и оценки своего здорового образа жизни по авторской анкете закрытого типа студентов ($N = 71$), обучающихся в медицинском вузе в 2019 г. В анкете учитывали данные самооценки здоровья (по 5-балльной системе), особенности питания, двигательной активности и режимных моментов в период обучения в вузе, озабоченность своим здоровьем и профилактической составляющей здорового охранительного поведения, отношение к вредным привычкам (курение и употребление алкоголя). Для широты и глубины исследования использовали экстенсивную стратегию. Сбор информации проводили синхронным, открытым способом со структурированной анкетой. Исследование было задумано как количественное. Исследование выборочное. Генеральной совокупностью является студенческая молодежь дневной формы обучения СГМУ. Характер исследования — использование неслучайной выборки респондентов, ориентированной на региональные особенности студенческой среды.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что средний рост юношей в выборке 2018 г. составил $(176,7 \pm 0,6)$ см, девушек — $(164,6 \pm 0,49)$ см, в выборке юношей 2019 г. — $(178,5 \pm 0,3)$ см, девушек — $(163,5 \pm 0,8)$ см соответственно. Средняя масса тела юношей выборки в 2018 г. — $(83,5 \pm 0,8)$ кг, в 2019 г. составила $(90,5 \pm 0,6)$ кг соответственно, в выборке девушек 2018 г. — $(58,1 \pm 0,32)$ кг, 2019 г. — $(57,5 \pm 0,7)$ кг соответственно. Данные ИМТ юношей 2018 г. — $(25,8 \pm 0,25)$ кг и 2019 г. — $(27,3 \pm 0,54)$ кг, где прослеживаются тенденции к избыточной массе тела. У девушек 2018 и 2019 г. — $(21,2 \pm 3,5)$ и $(21,5 \pm 4,5)$ кг соответственно.

Исследование по методике С. С. Бубновой показало, что на 1-е место по ценностным приоритетам студенты медицинского вуза в обеих исследуемых группах ставят *«помощь и милосердие к людям»*. На 2-е место — *«признание и уважение людей и влияние на окружающих»*. На 3-е место по ценностям приоритетам — *«приятное времяпрепровождение»*. Четвертое место в группе студентов, обучающихся в вузе в 2012 г., занимают *«здоровье»* и *«любовь»*; в группе студентов, обучающихся в вузе в 2019 г., — *«познание нового в мире, природе и человеке»*, 5-е место — группа студентов, обучающихся в вузе в 2012 г., — *«познание нового в мире, природе и человеке»*; группа студентов, обучающихся в вузе в 2019 г., — *«любовь»*, 6-е место в группе студентов, обучающихся в вузе в 2012 г., — *«высокий материальный статус и управление людьми»*; в группе студентов, обучающихся в вузе в 2019 г., — *«здоровье»*; 7-е место в обеих группах занял *«поиск и наслаждение прекрасным»*; 8-е место группа студентов, обучающихся в вузе в 2012 г., — *«социальная активность»*; группа студентов, обучающихся в вузе в 2019 г., — *«общение»*; 9-е место, группа студентов, обучающихся в вузе в 2012 г., — *«общение»*; группа студентов, обучающихся в вузе в 2019 г., — *«высокое благосостояние»*; 10-е место в группе студентов, обучающихся в вузе в 2012 г., — *«высокое благосостояние»*, группа студентов, обучающихся в вузе в 2019 г., — *«высокий материальный статус и управление людьми»*; 11-е место в группе студентов, обучающихся в вузе в 2019 г., — *«социальная активность»*.

Проведенное исследование между двумя группами студентов медицинского вуза выявило статистически достоверное по *t*-критерию Стьюдента различие показателей, полученных по следующим шкалам: по шкале *«помощь и милосердие к людям»* в группе студентов, обучающихся в вузе в 2012 г., среднее значение показателей составило 5,20 балла в группе студентов, обучающихся в вузе в 2019 г., среднее значение показателей составило 4,78 балла; $t_{\text{стат}} = 2,51$ (при $p \geq 0,05$); по шкале *«приятное времяпрепровождение»* в группе студентов, обучающихся в вузе в 2012 г., среднее значение показателей составило 4,26 балла; в группе студентов, обучающихся в вузе в 2019 г., среднее значение показателей составило 4,0 балла; $t_{\text{стат}} = 1,88$ (при $p \geq 0,01$), что является недостоверным показателем; по шкале *«любовь и семья»* в группе студентов, обучающихся в вузе в 2012 г., среднее значение показателей составило 3,78 балла; в группе студентов, обучающихся в вузе в 2019 г., среднее значение показателей составило 3,42 балла; $t_{\text{стат}} = 1,66$ (при $p \geq 0,05$); по шкале *«высокий материальный статус и управление людьми»* в группе студентов, обучающихся в вузе в 2012 г., среднее значение показателей составило 3,33 балла; в группе студентов, обучающихся в вузе в 2019 г., среднее значение показателей составило 2,35 балла; $t_{\text{стат}} = 3,74$ (при

$p \geq 0,01$); по шкале *«признание и уважение людей и влияние на окружающих»* в группе студентов, обучающихся в вузе в 2012 г., среднее значение показателей составило 4,83 балла; в группе студентов, обучающихся в вузе в 2019 г., среднее значение показателей составило 4,32 балла; $t_{\text{стат}} = 2,50$ (при $p \geq 0,05$); по шкале *«здоровье»* в группе студентов, обучающихся в вузе в 2012 г., среднее значение показателей составило 3,78 балла; в группе студентов, обучающихся в вузе в 2019 г., среднее значение показателей составило 3,28 балла; $t_{\text{стат}} = 2,96$ (при $p \geq 0,01$); по шкале *«социальная активность»* в группе студентов, обучающихся в вузе в 2012 г., среднее значение показателей составило 3,86 балла; в группе студентов, обучающихся в вузе в 2019 г., среднее значение показателей составило 1,84 балла; $t_{\text{стат}} = 5,53$ (при $p \geq 0,01$).

Анализ самооценки уровня здоровья и оценки своего здорового образа жизни по авторской анкете показал следующее: большинство (63,5 %) студентов оценивают состояние своего здоровья как достаточно хорошее (на 4 балла по 5-балльной системе), думают о здоровье (66,3 %) и предпринимают профилактические меры для его укрепления (26,1 %). Из важных факторов жизнедеятельности человека большинство студентов на 1-е место поставили здоровье; счастливая семейная жизнь, соответственно, на 2-м месте. В свою очередь, в предложенной студентам методике С. С. Бубновой респонденты на 1-е место ставят *«помощь и милосердие к людям»*, *«здоровье»* — соответственно, на 5-е или 6-е место. Молодежь вуза отрицательно относится к вредным привычкам (курение и алкоголь), понимают и осознают их пагубное влияние на здоровье. При этом 3,7 % респондентов считают, что на отношение к вредным привычкам общества огромное влияние оказывает реклама на ТВ. В связи с недостатком свободного времени двигательная активность студентов достаточно низкая, у них нет четкого режима дня (65,4 %). Хорошо и правильно питаться стараются все, но не всегда это получается (19,6 %).

Мы сравнили морфологические показатели студентов, обучающихся в 2018–2019 гг., с аналогичными данными саратовской выборки студентов, обучающихся в 2000 г. [6], 2001 г. [7], 2003 г. [8], 2004 г., 2007 г. По данным [7], в начале XXI в. в студенческой среде имелись признаки грацилизации и гинекоморфии у представителей мужской группы в г. Саратове. Отмечается [2, 6–8] тенденция к маскулинизации среди девушек и молодых женщин русской национальности в г. Саратове.

Физическая культура и спортивные занятия позволяют студентам эффективно интегрироваться в образовательное пространство вуза, а затем и в социальное общество. В социально-психологических исследованиях студентов СГМУ последних трех лет, анализирующих, наряду с такими неблагоприятными факторами формирования здоровья, как курение табачных изделий, употребление

алкогольных напитков, несоблюдение режима труда и отдыха, отмечено, что для студенческой молодежи медицинского вуза характерны приобретаемые в ходе обучения такие состояния, как психастения и алекситимия, повышенная тревожность и высокий уровень агрессии [9]. Выявление данных особенностей в ценностной структуре студентов медицинского вуза меняет их экологическое мировоззрение, репродуктивные установки [10], снижает личную готовность к здоровьесбережению [11], что отражается на профессиональном становлении будущих врачей.

ВЫВОДЫ

1. Мониторинг антропометрических параметров физического развития молодежи имеет значение для оценки физического и социального здоровья студентов. Мотивированное сохранение индивидуального здоровья и активная позиция вуза в деле сохранения здорового образа жизни в период обучения студентов может способствовать здравоохранительному поведению молодежи. Антропометрические исследования ученых в начале XXI в. представили признаки грацилизации и гинекоморфии в мужской выборке и тенденцию к маскулинизации — в женской выборке студентов медицинского вуза в Саратове. В свою очередь, данные антропометрических параметров физического развития студентов 2018–2019 гг. имеют тенденцию к избыточной массе тела. В рамках полученных последних данных в медицинском вузе необходимо наладить возможность регулярного, доступного и сбалансированного питания студентов в период обучения.

2. Анализ ценностных приоритетов в здоровом образе жизни студентов медицинского вуза показал, что значительная часть респондентов, как в 2012 г., так и в 2019 г., здоровью отводят не вполне значимую роль. Здоровье у молодежи медицинского вуза обеих исследуемых групп не является предпочитаемой ценностью по сравнению с другими ценностями, например, такое ценностное предпочтение, как помощь и милосердие к людям, а также признание и уважение людей и влияние на окружающих, являются первостепенными приоритетами в жизни молодого поколения.

3. Студенты медицинского вуза как носители информации в вопросах сохранения здоровья имеют преимущественные знания для ведения профессиональной деятельности, дающие возможность формировать необходимые навыки здорового образа жизни, репродуктивного и здравоохранительного поведения населения.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шеметова Г. Н., Дудрова Е. В. Проблемы здоровья современной студенческой молодежи и нерешенные вопросы организации лечебно-профилактической помощи // Саратов. науч.-мед. журн. — 2009. — Т. 5, № 4. — С. 526–530.
2. Мишкова Т. А., Свергина А. В. Конституциональная изменчивость морфологических и функциональных признаков у 17-летних девушек // Актуальные вопросы антропологии: сб. науч. тр. — Минск, 2008. Вып. 2. С. 151–155.
3. Колокольцев М. М., Лебединский В. Ю. Сравнительная характеристика уровня физического развития студенческой молодежи юношеского возраста Иркутской области // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2012. — № 6 (88). — С. 47–54.
4. Калмин О. В., Афанасиевская Ю. С., Самотуга А. В. Сравнительная характеристика уровня физического развития юношей и девушек Краснодарского края по данным антропометрического исследования // Астрах. мед. журн. — 2009. — Т. 4, № 2. — С. 6–16.
5. Бунак В. В. Антропометрия: практический курс. — М.: Учеб.-пед. изд-во Наркомпроса РСФСР, 1941. — 368 с.
6. Еремин А. В. Влияние некоторых внутренних и внешних факторов на физическое развитие саратовских мужчин-студентов // Рос. морфол. вед. — 2001. — № 1–2. — С. 198–199.
7. Милованов С. С. Анатомо-функциональные особенности саратовской популяции мужчин 20–24 лет // Морфология. — 2001. — Т. 126, № 4. — С. 69.
8. Уметский В. С. Морфофункциональные особенности соматотипирования саратовской популяции мужчин 17–19 лет // Научные тр. эколого-мед. науч.-практ. об-ва. Вып. 1. Саратов, 2001. С. 81–82.
9. Доница А. Д., Еремина М. В. Профессия врача в современной измерительной системе оценки социального статуса // Международ. науч.-исследоват. журн. 2015. № 6-2 (37).
10. Попков В. М., Бугаева И. О., Андриянова Е. А. и др. Психологические предикторы репродуктивных установок у студентов медицинского вуза // Саратов. науч.-мед. журн. — 2017. — Т. 13, № 3. — С. 549–553.
11. Чернышков Д. В. Компаративный анализ особенностей здоровьесбережения будущих специалистов медицинского профиля (обзор) // Саратов. науч.-мед. журн. — 2016. — № 12 (2). — С. 202–206.

REFERENCES

1. Shemetova G. N., Dudrova E. V. Health problems of modern student youth and unresolved issues of organizing medical and preventive care. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2009;5(4):526–530. (In Russ.).
2. Mishkova T. A., Svergina A. V. Konstitucional'naya izmenchivost' morfologicheskikh i funktsional'nykh priznakov u 17-letnih devushek // Aktual'nye voprosy antropologii: Sb. nauch. tr. Minsk, Pravo i ekonomika, 2008(2):151–155.

3. Kolokoltsev M. M., Lebedinsky V. Yu. Comparative characteristics of the level of physical development of student youth of the youth of the Irkutsk region. Bulletin of the VSNTS SO RAMS. 2012;6(88):47–54. (In Russ.).
4. Kalmin O. V., Afanasievskaya Yu. S., Samotuga A. V. Comparative characteristics of the level of physical development of young men and women of the Krasnodar region according to anthropometric research. Astrakhan medical journal. 2009;4(2):6–16. (In Russ.).
5. Bunak V. V. Anthropometry: a practical course. Moscow, 1941:368. (In Russ.).
6. Donika A. D., Eremina M. V. Professiya vracha v sovremennoj izmeritel'noj sisteme ocenki social'nogo statusa // Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal. 2015(6-2(37)). (In Russ.).
7. Milovanov S. S. Anatomical and functional features of the Saratov population of men 20–24 years old. Morphology. 2001;126(4):69. (In Russ.).
8. Umetskij B. C. Morfofunkcional'nye osobennosti somatotipirovaniya saratovskoj populyacii muzhchin 17–19 let // Nauchnye trudy ekologo-medicinskogo nauchno-prakticheskogo obshchestva. Vyp.1: - Saratov, 2001(1):81–82. (In Russ.).
9. Donika A. D. Comprehensive analysis of the formation of professionally significant qualities in medical students: author. dis. Cand. honey. sciences. Volgograd, 2005:23. (In Russ.).
10. Popkov V. M., Bugaeva I. O., Andriyanova E. A., Aranovich I. Yu., Katkova A. V., Chernyshkova E. V., Aranovich L. M. Psychological predictors of reproductive attitudes in medical students. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2017;13(3):549–553. (In Russ.).
11. Chernyshkov D. V. Comparative analysis of the characteristics of health preservation of future medical professionals (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2016;12(2):202–206. (In Russ.).

Информация об авторах

Архипова Людмила Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент, Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского (г. Саратов, Россия), ORCID: 0000-0002-2134-1918; **Свищева Александра Андреевна**, ординатор, Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского (г. Саратов, Россия), ORCID: 0000-0003-3266-1666.

Information about authors

Arkhipova Lyudmila Yu., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky (Saratov, Russia), ORCID: 0000-0002-2134-1918; **Svishcheva Alexandra A.**, Resident, V Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky (Saratov, Russia), ORCID: 0000-0003-3266-1666.

© СС © О. В. Кольцова, П. В. Сафонова, О. С. Кутукова, 2020
УДК 616.98:579.852.11-093]:159.9.07
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-65-71

О. В. Кольцова^{1, 2*}, П. В. Сафонова¹, О. С. Кутукова¹

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург, Россия

² 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

ПСИХОСОЦИАЛЬНОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПРИ ТЕСТИРОВАНИИ НА ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА: НА ЧТО ОБРАТИТЬ ВНИМАНИЕ?

Поступила в редакцию 02.07.2020 г.; принята к печати 06.11.2020 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Консультирование при добровольном анонимном обследовании на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) может быть эффективным способом снижения частоты совершения поступков, имеющих высокие риски заражения ВИЧ и вирусными гепатитами В и С (ВГВ и ВГС). Для снижения частоты рискованных поступков имеют значение не столько предоставление общей профилактической информации о ВИЧ, ВГВ и ВГС, сколько обсуждение специфических особенностей сексуального рискованного поведения, опасного для инфицирования этими вирусами.

Цель исследования — изучение факторов, связанных с рисками инфицирования ВИЧ и гепатитами В и С, обсуждение которых в процессе психосоциального консультирования поможет человеку обратить внимание на свое рискованное поведение в сексуальных отношениях с партнером.

Методы и материалы. В исследовании, проведенном в Санкт-Петербургском Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, приняли участие 90 человек, добровольно обратившихся за анонимным консультированием и тестированием на ВИЧ. Поведенческие риски участников и уровень их осведомленности о ВИЧ оценивали с помощью специально разработанной структурированной анкеты. Уровень тревожности измеряли по методике Спилберга — Ханина, склонность к экстремально-рискованному поведению — по методике Цукермана.

Результаты. Лишь 50 % участников используют средства предохранения всегда или почти всегда при сексуальных контактах с постоянным партнером. В 62 % случаев ВИЧ-статус постоянного полового партнера неизвестен. Многие допускают мысль, что заражение ВИЧ-инфекцией происходит всегда при половом контакте с ВИЧ-инфицированным человеком. Уровень ситуационной тревоги выше у людей, кто обследуется на ВИЧ повторно. Люди, склонные к поиску новых или острых ощущений, чаще используют средства защиты при сексуальных контактах с постоянным или «другим» партнером.

Заключение. Мотивационные вмешательства во время до- и послетестового консультирования при обследовании на ВИЧ, ВГВ и ВГС должны быть направлены на обсуждение специфических трудностей, связанных с использованием презервативов в качестве средства предохранения, и на возможность пересмотра своего сексуального поведения с целью защиты себя и своего полового партнера от инфицирования ВИЧ и вирусными гепатитами.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, рискованное поведение, психосоциальное консультирование при тестировании на ВИЧ, мотивационные интервенции

Для цитирования: Кольцова О. В., Сафонова П. В., Кутукова О. С. Психосоциальное консультирование при тестировании на вирус иммунодефицита человека: на что обратить внимание? . *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(3):65 — 71. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-65-71.

*Автор для связи: Ольга Владимировна Кольцова, СПбГБУЗ «Центр СПИД и инфекционных заболеваний», 190103, Россия, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179 . E-mail: ovkoltsova@yandex.ru.

Olga V. Koltsova^{1, 2*}, Polina V. Safonova¹, Olga S. Kutukova¹

¹ Saint-Petersburg Center for Prevention and Control of AIDS and infectious diseases, Saint Petersburg, Russia

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

PSYCHOSOCIAL COUNSELING WHEN TESTING FOR HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS: WHAT TO FOCUS ON?

Received 02.07.2020; accepted 06.11.2020

SUMMARY

Introduction. Voluntary anonymous HIV counseling and testing can be an effective tool to reduce the behavior that has high risks of HIV, hepatitis C (HCV) and B (HBV) transmission. The dissemination of general information on HIV, HCV, HBV to reduce risky behavior is not as much of importance as counseling on specific individual infection-related sexual risk behavior.

The **objective** was to identify HIV/HCV/HBV-related risk factors that have to be discussed during psychosocial counseling to help the individual to focus on his/her sexual risk behavior.

Methods and materials. The study was conducted on the base of Saint-Petersburg Center for Control of AIDS with participation of 90 individuals who voluntarily applied for HIV counseling and testing. Participants' behavioral risks and HIV knowledge were assessed by the specifically developed structured questionnaire. The level of anxiety was measured by State-Trait Anxiety Inventory (STAI adapted by Hanin), the level of need for extreme-risk behavior was measured by the Sensation Seeking Scale (Zuckerman).

Results. Only 50 % of participants use condom with their steady sexual partner always or almost always. In 62 % cases, the steady sexual partner's HIV-status is unknown. Many participants agree that HIV transmission occurs always after sexual contact with HIV-infected person. The level of situational anxiety is higher by those who do HIV testing repeatedly. Those who are more likely to seek new sensations use condom with their steady or other partner more often.

Conclusion. Motivational intervention during pre- and post-counseling by HIV/HCV/HBV testing has to focus on the discussion of individual difficulties of condom use as the means for protection and on the individual's resources for changing sexual behavior to protect him/her-self and his/her partner from infection with HIV and viral hepatitis.

Keywords: HIV-infection, risky behavior, psychosocial counseling by HIV testing, motivational intervention

For citation: Koltsova O. V., Safonova P. V., Kutukova O. S. Psychosocial counseling when testing for human immunodeficiency virus: what to focus on?. The Scientific Notes of Pavlov University. 2020;27(3):65–71. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-65-71.

* **Corresponding author:** Olga V. Koltsova, Saint-Petersburg Center for Prevention and Control of AIDS and infectious diseases, 179, Obvodny Canal embankment, Saint Petersburg, 190103, Russia. E-mail: ovkoltsova@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Распространение ВИЧ-инфекции в России вышло за пределы уязвимых групп и охватывает все слои населения. Доля потребителей инъекционных наркотиков среди вновь выявленных больных ВИЧ-инфекцией снизилась и в первом полугодии 2019 г. составила 37,4 %. Доля людей, инфицированных ВИЧ при гомосексуальных контактах, в этот период составила 2,6 %. Больные, впервые выявленные в первом полугодии 2019 г., в 58,9 % случаев заразились при гетеросексуальных контактах.

Санкт-Петербург входит в число наиболее пораженных ВИЧ-инфекцией субъектов Российской Федерации (ВИЧ-инфекция диагностирована у 950,7 человека на каждые 100 тысяч населения), где основным путем передачи ВИЧ среди впервые выявленных случаев является половой (более 80 %).

По мнению А. В. Шаболатас, «цена» рискованных поведенческих практик с точки зрения негативных последствий для человека крайне высока, а заражение ВИЧ чаще всего происходит в результате сексуального рискованного поведения (исключения составляют редкие случаи заражения в медицинских учреждениях) [1].

Основными методами психокоррекционных вмешательств по изменению рискованного поведения являются образование (информирование) с последующим обсуждением конкретных

ситуаций, мотивационное интервью, методы когнитивно-поведенческой терапии. Основными вмешательствами являются поведенческие особенности человека [2]. Мотивационные вмешательства направлены на восприятие собственной уязвимости к угрозе инфицирования опасными вирусами и создание стимулов к совершению действий, способствующих сохранению здоровья, а также на восприятие эффективности защитного поведения и уверенности в своих возможностях контролировать свои поступки.

Консультирование по вопросам ВИЧ и добровольное обследование на ВИЧ являются неотъемлемыми компонентами охраны общественного здоровья. Федеральным законом от 30 марта 1995 г. № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» предусмотрено обязательное консультирование при медицинском освидетельствовании на ВИЧ-инфекцию. Однако во многих случаях практики, осуществляя консультирование, следуя правовым и этическим требованиям, обращают внимание лишь на информированность человека по общим профилактическим темам (как передается инфекция) и не задаются вопросам, благодаря каким факторам те или иные изменения влияют на рискованное поведение человека,

какие рекомендации будут значимы. Чтобы консультирование по вопросам снижения риска действительно способствовало снижению частоты совершения поступков с высоким риском заражения ВИЧ, необходимо эти факторы выявлять и совершенствовать процесс консультирования до и после теста на ВИЧ (и другие вирусные инфекции).

Цель исследования — изучение психологических факторов, связанных с рисками инфицирования ВИЧ и гепатитами В и С, обсуждение которых в процессе психосоциального консультирования поможет человеку обратить внимание на рискованное поведение в сексуальных отношениях с партнером.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Исследование проводили на базе Санкт-Петербургского Центра по профилактике и борьбе со СПИД (Центр СПИД) при анонимном консультировании и обследовании на ВИЧ (ИФА крови на антитела к ВИЧ). Пациентам дополнительно предлагали пройти экспресс-тестирование на ВИЧ, вирус гепатита В (ВГВ) и вирус гепатита С (ВГС), а также заполнить краткие опросники для оценки рискованного поведения и уровня тревоги.

Критерии включения:

- готовность рассказать о своей сексуальной ориентации;
- добровольное решение пройти анонимное консультирование тестирование на ВИЧ;
- желание дополнительно к обследованию на ВИЧ пройти анонимное экспресс-тестирование на ВИЧ, ВГВ и ВГС;
- согласие заполнить краткие психологические опросники.

Для диагностики актуального рискованного поведения, уровня осведомленности по вопросам профилактики ВИЧ и уровня тревоги у обследуемых людей в анонимном кабинете использовали:

- а) анкету, специально разработанную для анонимного консультирования при тестировании на ВИЧ [3];
- б) методику Спилбергера — Ханина на выявление личностной и ситуативной тревожности;
- в) тест М. Цукермана «Самооценка склонности к поиску ощущений», который содержит такие подшкалы, как «Поиск острых ощущений», «Непереносимость однообразия», «Поиск новых впечатлений», «Неадаптивное стремление к трудностям».

Использованная в исследовании анкета разработана психологами Санкт-Петербургского Центра по профилактике и борьбе со СПИД и применяется в анонимном консультировании с 2010 г. Ее содержание ежегодно пересматривается, «оттачиваются» формулировки вопросов и ответов, чтобы они имели ясный смысл. Анкета структурирована и состоит из двух частей на двух страницах. Вопросы первой части относятся к характеристике пациента и позволяют провести

скрининг поведенческих рисков инфицирования ВИЧ. По ответам на вопросы второй части можно проверить осведомленность пациента о ВИЧ и об отношении к заболеванию ВИЧ-инфекцией. С практической точки зрения, заполнение анкеты позволяет обследуемому человеку настроиться перед консультацией и подготовить важные для обсуждения с консультантом вопросы. С другой стороны, ответы на вопросы анкеты помогают консультанту быстро сориентироваться, чтобы оказать адекватную помощь.

Во время консультации до обследования на ВИЧ с пациентом обсуждаются его индивидуальные поведенческие риски, оцениваются знания о ВИЧ, предоставляется необходимая информация профилактического характера. После анкетирования и консультирования осуществляется забор крови.

Заполнение психологических опросников для данного исследования занимало 15–20 мин. После получения результатов экспресс-анализов крови на ВИЧ, ВГВ и ВГС пациентам рекомендовали явиться на следующий день за результатами иммуноферментного анализа (ИФА) на антитела к ВИЧ. Послетестовое консультирование включало в себя традиционное информирование и психологическую поддержку.

Статистический анализ полученных качественных и количественных данных осуществлялся с помощью программы «IBM SPSS Statistics 24» (использовали описательные статистики, таблицы сопряженности, критерий хи-квадрат Пирсона, однофакторный дисперсионный анализ ANOVA).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

К участию в исследовании были привлечены 90 человек, добровольно обратившихся для анонимного консультирования и тестирования на ВИЧ. При наборе участников распределяли на три равные по числу группы — 30 мужчин и 30 женщин с гетеросексуальной ориентацией (далее — мужчины и женщины) и 30 мужчин, практикующих секс с мужчинами (далее — МСМ). Средний возраст участников — 29 лет (среди женщин — 30 лет, среди мужчин — 29 лет, среди МСМ — 28 лет). Участники в 72,2 % случаев от общего числа зарегистрированы по месту жительства в Санкт-Петербурге. 18,9 % участников временно не имеют занятости (не работают, не учатся). В браке или в «фактическом» браке состоят 30 % женщин и 26,7 % мужчин. 36,7 % женщин и 16,7 % мужчин имеют детей. Ни у кого из МСМ детей нет.

Положительный результат теста на ВИЧ из 90 участников получили 6 человек — 2 женщины, 2 мужчин и 2 МСМ. Ни один из участников не инфицирован гепатитом В. У 3 женщин и 4 мужчин

Таблица 1

Сексуальный риск и опыт обследования на ВИЧ, %

Table 1

Sexual risk and HIV testing history, %

Согласно ответам при анкетировании	Доля участников, которые в отношениях с постоянным сексуальным партнером		Всего (n = 90)
	используют презерватив (n = 45)	не используют презерватив (n = 45)	
Знают о положительном ВИЧ-статусе своего постоянного сексуального партнера	13,3	6,7	10,0
ВИЧ-статус постоянного партнера неизвестен	62,2	62,2	62,2
ВИЧ-статус постоянного партнера отрицательный	24,4	31,1	27,8
Никогда не используют презерватив с другим партнером или используют его редко или в половине случаев	35,6*	6,7*	21,1
Употребляют инъекционные наркотики	11,1	2,2	0,0
Ранее не проходили тестирование на ВИЧ	24,4	22,2	23,3
Не собираются никому сообщать свой результат теста на ВИЧ	62,2	53,3	57,8
Намерены сообщить о своем результате теста на ВИЧ половому партнеру	37,8	37,8	37,8

* — $p = 0,001$ по критерию хи-квадрат Пирсона.

был выявлен гепатит С. Среди MSM гепатит С не выявлен.

По данным анкетирования, представители MSM отличаются от мужчин и женщин тем, что чаще используют средства предохранения с постоянным и другими (случайными) партнерами, почти все MSM имеют опыт тестирования на ВИЧ. Большинство мужчин и женщин и 50 % MSM не знают ВИЧ-статуса своего постоянного партнера. По другим показателям значимых различий между тремя группами участников обследования не было выявлено.

Только 50 % всех участников обследования используют средства предохранения всегда или почти всегда при сексуальных контактах со своим постоянным партнером. Так как неиспользование средств защиты является важным фактором рискованного сексуального поведения, мы решили сравнить всех участников по параметру «использование презерватива с постоянным партнером», которые разделились на две равные группы:

1) «не использующие презервативы» — это все участники, которые в анкете на вопрос об использовании презерватива с постоянным сексуальным партнером дали ответы: «Никогда», «Редко», «В половине случаев» (n = 45);

2) «использующие презервативы» — это все участники, которые в анкете на вопрос об использовании презерватива с постоянным сексуальным партнером дали ответы: «Всегда» или «Почти всегда» (n = 45).

При сравнении этих двух групп было установлено, что незнание ВИЧ-статуса постоянного полового партнера не связано с предохранением в сексуальных контактах (табл. 1).

Большинство вопросов анкеты, проверяющих осведомленность тестируемых о ВИЧ и профилактике инфицирования, не вызвали затруднений у участников, которые в основном показали хорошие знания, особенно те, кто не первый раз проходили тестирование. Однако на вопрос: «Всегда ли происходит заражение ВИЧ при половом контакте без презерватива с ВИЧ-инфицированным партнером?» — 65,5 % участников дали положительный ответ, т. е. большинство участников не знают о вероятностном характере заражения ВИЧ-инфекцией при незащищенных сексуальных контактах. Положительный ответ на этот вопрос косвенно указывает на то, что свой ВИЧ-статус человек ошибочно может отождествлять с ВИЧ-статусом партнера, с которым был незащищенный половой контакт («Если бы у него/у нее был ВИЧ, то я бы тоже заразился/заразилась, так как у нас был незащищенный сексуальный контакт»; «Если у него/у нее есть ВИЧ, то он будет и у меня»).

Убеждения, связанные с необходимостью предохранения и обусловленные барьерными функциями презерватива (физиологический компонент), могут вступать в конфликт с убеждениями человека о том, что использование презерватива мешает получению удовольствия от сексуального контакта или снижает уровень доверия, т. е. влияет на взаимоотношения между партнерами (психологический компонент). Однако результаты нашего исследования показывают, что между теми, кто использует презерватив в качестве средства защиты, и теми, кто его не использует, значимой разницы в убеждениях об использовании презерватива нет (табл. 2).

Выявлена статистически значимая связь между возрастом и предохранением при интимных контактах. Средний возраст людей, не

Таблица 2

Убеждения относительно защиты и пользы от презерватива, %

Table 2

Attitudes toward condom protection and utility, %

Согласны с утверждением: «Постоянное использование презерватива в сексуальных контактах...»	Частота ответов среди тех, кто		Всего (n = 90)
	использует презерватив (n = 45)	не использует презерватив (n = 45)	
«...защищает от инфекций, передающихся половым путем (сифилис, гонорея, герпес, хламидии и др.)»	95,6	88,9	92,2
«...защищает от гепатитов В и С»	80,0	80,0	80,
«...защищает от ВИЧ-инфекции»	93,3	95,6	94,4
«...предохраняет от нежелательной беременности»	93,3	97,8	95,6
«...освобождает от тревоги после сексуального контакта»	55,6	57,8	56,7
«...не снижает удовольствие во время сексуального контакта»	17,8	15,6	16,7

использующих презервативы при сексуальных контактах с постоянным партнером (32,3 года), выше ($p=0,001$), чем средний возраст тех, кто всегда пользуется презервативами с постоянным партнером (26,6 года).

Средний показатель ситуационной тревоги по тесту Спилбергера — Ханина у тех, кто обследуется на ВИЧ впервые (38,19 балла — умеренно тревожные), значимо ниже ($p=0,036$) в сравнении с этим показателем у тех, кто неоднократно проходил тестирование на ВИЧ (44,57 балла — высоко-тревожные). Состояние реактивной (ситуационной) тревоги возникает при попадании в стрессовую ситуацию и характеризуется субъективным дискомфортом, напряженностью, беспокойством и вегетативным возбуждением. Естественно, это состояние отличается различной интенсивностью в зависимости от силы воздействия стрессовой ситуации. Можно предположить, что люди, обратившиеся повторно для тестирования на ВИЧ, чаще могут находиться в ситуации стресса, которая прямо или косвенно связана с риском заражения ВИЧ, гепатитами В и С. Можно ожидать, что для тех, кто обследуется на ВИЧ повторно, менее актуальна общая информация о профилактике заражения вирусными инфекциями, но важным будет обсуждение стрессовой ситуации и получение психологической поддержки, мотивирующей к изменению рискованного поведения.

Исследование выявило значимую положительную связь между предохранением в сексуальной жизни и показателями потребности в новых и острых ощущениях. Средний показатель потребности в *новых ощущениях* по тесту Цукермана выше ($p=0,024$) у тех, кто использует презервативы с *постоянным* партнером (4,29 балла), в сравнении со средним показателем у тех, кто ими не пользуется с *постоянным* партнером (3,87 балла). Средний показатель потребности в *острых ощущениях* по тесту Цукермана выше у людей, использующих презервативы с *другим* (случайным

партнером), по сравнению с теми, кто презервативы с другими партнерами не использует (среднее 4,92 против 3,42 балла, $p=0,023$).

Использование результатов исследования на практике. Консультант кабинета анонимного психосоциального консультирования является специалистом по профилактике рискованного для здоровья поведения и владеет знаниями и навыками мотивационных интервенций. Результаты проведенного статистического анализа в сочетании с общими знаниями о профилактике ВИЧ помогают определить мишени, на которые необходимо направить усилия при обсуждении поведенческих рисков заражения ВИЧ.

Известно, что женщины имеют особенно высокий риск заражения при незащищенном половом акте [4]. Женщины, участвующие в исследовании, в 73,3 % случаев не знают ВИЧ-статус своего полового партнера, в 56,7 % случаев не пользуются средствами предохранения с постоянным сексуальным партнером и в 36,7 % случаев не применяют их с другим (случайным) партнером. Только 33,3 % женщин готовы обсуждать со своим партнером результат обследования на ВИЧ. Чтобы способствовать снижению частоты совершения поступков с высокой степенью риска заражения ВИЧ, ВГС и ВГВ, во время консультирования женщины следует спокойно обсудить, что она считает для себя приемлемым — начать использовать презервативы при каждом половом контакте или убедить своего партнера (партнеров) регулярно совместно обследоваться на вирусные инфекции? Причинами отказа женщин от предохранения при сексуальных контактах могут быть:

— несформированность намерения (понять, из-за каких факторов не предохраняются, какие установки нуждаются в коррекции);

— несформированность навыков (обсудить, с чего начать; дать ссылку на интернет-сайты, обучающие, как правильно пользоваться презервативом);

— проблема доступа (если есть трудности приобретения презервативов, можно проинформировать о пунктах профилактики, где их можно получить бесплатно).

Коммуникации более эффективны, если они направлены на создание или изменение убеждений, свойственных данному индивиду, или в отношении его личной ситуации.

При обсуждении рисков целесообразно фокусировать внимание на необходимости предохранения с половым партнером, ВИЧ-статус которого ему или им обоим неизвестен, т. е. половой партнер может быть инфицирован ВИЧ, не зная своего ВИЧ-статуса или скрывать его и какое-то время не передавать инфекцию при половом контакте. При этом угроза передачи ВИЧ сохраняется. Уверенность в ВИЧ-статусе полового партнера может быть только в случае регулярного обследования при совместном раскрытии друг другу результатов тестирования на ВИЧ. Согласно статистике, вероятный риск передачи ВИЧ от мужчины женщине при незащищенных сексуальных контактах составляет от 1:200 до 1:2000 случаев, и этот риск выше, чем вероятный риск заражения мужчины от женщины, который составляет от 1:700 до 1:3000 [5]. Для MSM риск передачи ВИЧ составляет от 1:10 до 1:1600 [5]. В случае планирования беременности знание об угрозе инфицирования ВИЧ при незащищенных сексуальных контактах будет способствовать принятию взаимной ответственности потенциальных родителей за здоровье будущего ребенка, а также будет стимулировать к обследованию на ВИЧ обоих партнеров и покажет смысл предохранения во время беременности и в период грудного вскармливания.

Нет необходимости указывать на личные ошибки человека, имеющего негативные убеждения в отношении средств защиты, так как это может вызвать сопротивление и затруднить коммуникацию. Однако целесообразно «расшатать» уверенность в убеждениях об использовании презервативов, как «снижающих удовольствие», «подрывающих доверие между партнерами». Например, человек согласен, что важно предохраняться, но делает это в 50 % случаев или реже. В этом случае воздействие должно быть направлено на перспективу постоянного использования презервативов, подчеркивая выгоды предохранения во время сексуальных контактов, такие, например, как позитивное влияние на продолжительность полового акта и получение физического удовлетворения.

Вообще в анонимный кабинет добровольного тестирования на ВИЧ редко приходят люди, не осознающие своего риска инфицирования, однако те, кто повторно посещают этот кабинет, могут быть встревожены тем, что «знали и рисковали». Консультант может оказать психологическую поддержку, при этом создавать стимулы к изменению рискованного поведения. У тех, кто

проходит тестирование на ВИЧ не первый раз, можно спросить: что он изменил в своем сексуальном поведении после предыдущего обследования, что пока не получается, и в чем он продолжает сомневаться?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во время до- и послетестового психосоциального консультирования при обследовании на ВИЧ, по результатам оценки индивидуальных факторов риска, особое внимание следует обращать на людей, которые не используют барьерные средства защиты при сексуальных контактах. Анкета со специально подобранными вопросами помогает консультанту быстро сориентироваться и по ответам оценить индивидуальные поведенческие риски, выявить проблемы, которые нуждаются в подробном обсуждении. Мотивационные вмешательства во время до- и послетестового консультирования при обследовании на ВИЧ, ВГВ и ВГС должны быть направлены на обсуждение специфических психологических трудностей, связанных с использованием презерватива, и на возможность пересмотра своего сексуального поведения с целью защиты себя и своего полового партнера от инфицирования ВИЧ и вирусными гепатитами.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шаболтас А. В. Психологические основы превенции ВИЧ-инфекции. — СПб., Скифия-принт, 2015. — 694 с.
2. Руководство по психологии здоровья / под ред. А. Ш. Тхостова, Е. И. Рассказовой. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 2019. — 840 с.
3. Кольцова О. В., Сафонова П. В. Психосоциальное консультирование при тестировании на ВИЧ-инфекцию. — СПб.: Балт. мед. обр. центр, 2015. — 104 с.
4. Общие и частные вопросы медицинской профилактики / под ред. К. Р. Амлаева, В. Н. Муравьевой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 512 с.
5. Лечение ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов по Джею Сэнфорду: пер. с англ. / под ред. М. Сааг, Г. Чем-

берс, Дж. Элиопулос, Д. Гилберт, Р. Меллеринг мл. – М.: ГРАНАТ, 2015. – 632 с.

REFERENCES

1. Shaboltas A. V. Psychological principles of HIV prevention. St. Petersburg, Skifia-print, 2015:694. (In Russ.).
2. Guidelines on health psychology. Under edition of A. Sh. Tkhostov, E. I. Rasskasova. Moscow, Moscow University Publisher, 2019:840. (In Russ.).

3. Koltsova O. V., Safonova P. V. Psychosocial counseling by HIV testing. St. Petersburg, Balt. Med. Obr. Center, 2015:104. (In Russ.).

4. General and individual issues of medical prophylactic. Under edition of K. R. Amlaev, V. N. Muraviova. Moscow, GEOTAR-Media, 2018:512. (In Russ.).

5. The Sanford Geide to HIV/AIDS Therapy 2013. 21st edition. Under edition of M. S. Saag, H. F. Chambers, G. V. Eliopoulos, D. N. Gilbert, R. C. Moellering, Jr. Translation from Eng. Moscow, GRANAT, 2015:632. (In Russ.).

Информация об авторах

Кольцова Ольга Владимировна, кандидат психологических наук, зав. отделом медицинской и социальной психологии, Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (Санкт-Петербург, Россия), доцент кафедры общей и клинической психологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1866-0926; **Сафонова Полина Владимировна**, кандидат психологических наук, психолог, Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6962-3914; **Кутукова Ольга Сергеевна**, медицинский психолог, Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5105-7566.

Information about authors

Koltsova Olga V., Cand of Sci. (Psychol.), Head of the Medical and Social Psychology Department, Saint-Petersburg Center for Prevention and Control of AIDS and infectious diseases (Saint Petersburg, Russia), Associate Professor of the Department of General and Clinical Psychology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1866-0926; **Safonova Polina V.**, Cand. of Sci. (Psychol.), Psychologist, Saint-Petersburg Center for Prevention and Control of AIDS and infectious diseases (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6962-3914; **Kutukova Olga S.**, Medical Psychologist, Saint-Petersburg Center for Prevention and Control of AIDS and infectious diseases (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5105-7566.



© СС © В. С. Чирский, Е. А. Андреева, [А. К. Юзвинкевич](#), 2020

УДК 616.94:612.135

DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-72-79

В. С. Чирский, Е. А. Андреева*, [А. К. Юзвинкевич](#)

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

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ СЕПСИСЕ

Поступила в редакцию 31.01.2020 г.; принята к печати 06.11.2020 г.

Резюме

Введение. Изучение сепсиса является одним из приоритетных направлений научных исследований в области здравоохранения в связи с высокой встречаемостью и летальностью. При патолого-анатомической диагностике септического состояния отсутствуют четкие критерии оценки сосудов микроциркуляторного русла.

Цель работы — дать характеристику изменениям сосудов микроциркуляторного русла при разных морфологических вариантах сепсиса.

Методы и материалы. Проанализировано 93 наблюдения летальных исходов с клиническим диагнозом «Сепсис». Проведено исследование патоморфологических признаков повреждения микрососудов, повреждения паренхиматозных клеток органов (миокарда, головного мозга, печени, почек, легких), наличия воспалительных инфильтратов.

Результаты. В ходе исследования было выявлено, что морфологическими проявлениями сепсиса, помимо гнойного метастазирования разной степени выраженности, являются признаки повреждения микрососудов, такие как экспрессия эндотелиоцитами молекул адгезии, их слущивание, лейкоцитарные стазы, краевое стояние и выход единичных лейкоцитов за пределы сосудов, фибриновые и гиалиновые микротромбы как проявление ДВС-синдрома.

Заключение. Независимо от степени выраженности гнойного метастатического процесса, для септического поражения характерны одни и те же изменения со стороны микроциркуляторного русла, выражающиеся в усилении экспрессии эндотелиоцитами адгезивных молекул (ICAM-1), слущивании эндотелиоцитов (51 %), краевом стоянии лейкоцитов (38 %), выходе единичных лейкоцитов за пределы сосудов (21 %), лейкоцитарном стазе (55 %), формировании фибриновых и гиалиновых микротромбов (45 %), сладж-феномене (91 %), диапедезных кровоизлияниях в тканях (72 %), что свидетельствует о ведущей роли в нарушении микроциркуляции и, соответственно, формировании полиорганной недостаточности при сепсисе именно вторичного повреждения микрососудов. При септикопиемии бактериальная диссеминация приводит не только к первичному поражению стенок сосудов, но и к активации вторичного их поражения, о чем свидетельствует обнаруженная взаимосвязь между нарастанием выраженности гнойного метастазирования и увеличением числа микротромбов в сосудах, частоты выявления диапедезных кровоизлияний в ткани головного мозга, гиалиновых мембран в альвеолах легких, лейкоцитарных стазов в сосудах миокарда и почек, некроза сосудистых петель клубочков почек.

Ключевые слова: сепсис, сосуды, эндотелий, микротромбы, антибиотикотерапия

Для цитирования: Чирский В. С., Андреева Е. А., [Юзвинкевич А. К.](#) Морфологические особенности поражения сосудов микроциркуляторного русла при сепсисе. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(3):72–79. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-72-79.

* Автор для связи: Елена Анатольевна Андреева, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: toggg@mail.ru.

Vadim S. Chirskij, Elena A. Andreeva*, [Anatolij K. Yuzvinkevich](#)

Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

MORPHOLOGICAL FEATURES OF VASCULAR LESIONS OF THE MICROVASCULATURE IN SEPSIS

Received 31.01.2020; accepted 06.11.2020

Summary

Introduction. Sepsis is a public health priority due to its high incidence and mortality. There are no clear criteria for assessing the vessels of the microvasculature in the pathological diagnosis of septic condition.

The **objective** of the work was to characterize changes in the vessels of the microvasculature with different morphological variants of sepsis.

Methods and materials. We analyzed 93 cases of death with a clinical diagnosis of sepsis. A study was made of pathomorphological signs of microcirculatory disorders, organ cell damage, and the presence of inflammatory infiltrates.

Results. In the course of the study, it was found that the morphological manifestations of sepsis, in addition to purulent metastasis of various degrees of severity, are signs of damage to microvessels, such as the expression of adhesive molecules by the endotheliocytes, their desquamation, leukocyte stasis, marginal standing and output of single leukocytes beyond the vessels, fibrin and hyaline microthrombi as a manifestation of DIC syndrome.

Conclusion. Regardless of the severity of the purulent metastatic process, septic lesions are characterized by the same changes in the microvasculature, expressed in increased expression of adhesive molecules by the endotheliocytes (ICAM-1), desquamation of endotheliocytes (51 %), marginal standing of leukocytes (38 %), the output of single leukocytes beyond the vessels (21 %), leukocyte stasis (55 %), the formation of fibrin and hyaline microthrombi (45 %), the sludge phenomenon (91 %), diapedetic hemorrhage in the tissues (72 %), which indicate a leading role in microcirculation disorders and, correspondingly, the formation of multiple organ failure during sepsis of secondary microvascular damage. With septicopyemia, bacterial dissemination leads not only to primary damage of the walls of blood vessels, but also to activation of their secondary lesions, as evidenced by the revealed relationship between an increase in the severity of purulent metastasis and an increase in the number of microthrombi in blood vessels, the frequency of detection of diapedetic hemorrhages in brain tissue, and hyaline membranes in alveoli of the lungs, leukocyte stasis in the vessels of the myocardium and kidneys, necrosis of the vascular loops of the glomeruli of the kidneys.

Keywords: sepsis, blood vessels, endothelium, microthrombi, antibiotic therapy

For citation: Chirskij V. S., Andreeva E. A., Yuzvinkevich A. K. Morphological features of vascular lesions of the microvasculature in sepsis. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(3):72–79. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-72-79.

* **Corresponding author:** Elena A. Andreeva, Military Medical Academy, 6, Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia. E-mail: toggg@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема сепсиса как генерализованной, в большей части бактериальной инфекции остается актуальной. Всемирная ассамблея и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считают сепсис приоритетным направлением в области здравоохранения, что отражено в Резолюции по совершенствованию профилактики, диагностики и клинического ведения сепсиса (Доклад секретариата ВОЗ А70/13, 2017 г.). Данное решение обусловлено крайне высокой (30–50 %) [1–3], достигающей 92 % при развитии септического шока (СШ) [4], летальностью среди пациентов хирургических стационаров и отделений реанимации и интенсивной терапии.

В основе клинических проявлений сепсиса лежит поражение микрососудов: первичное, в результате непосредственного бактериального повреждения сосудистой стенки, и вторичное, за счет развития синдрома системной воспалительной реакции и обусловленной им «цитокиновой бури» [5, 6].

Нарушения со стороны микроциркуляторного русла и дистрофические изменения разной степени выраженности являются неспецифичными [7] и встречаются как при наличии явных признаков гнойного метастазирования, так и при их отсутствии [5, 8, 9], что может свидетельствовать о различном вкладе этих процессов в течение сепсиса. При этом не описаны четкие морфологические критерии изменений микрососудов в зависимости от степени выраженности гнойного метастазирования. Таким образом, при патолого-анатомическом исследовании наблюдений с сепсисом необходима не только оценка выраженности гнойного метастазирования и состояния иммунокомпетентных органов, но и подробный анализ одного из центральных звеньев пато- и танатогенеза сепсиса — изменений сосудов микроциркуляторного русла.

Цель исследования — дать характеристику изменениям сосудов микроциркуляторного русла при разной степени гнойного метастазирования.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Проанализировано 93 случая летальных исходов в клиниках Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова за период с 2007 по 2018 г. с клиническим диагнозом «Сепсис». Во всех наблюдениях, включенных в исследование, имелся первичный септический гнойный очаг, прижизненно была диагностирована полиорганная недостаточность, которая оценивалась по шкале SOFA, и синдром системного воспалительного ответа, что позволило установить диагноз «Сепсис» согласно критериям Sepsis-3. В 35 случаях диагноз «Сепсис» был подтвержден при аутопсии посредством обнаружения септических метастазов.

Среди наблюдений было примерно равное число мужчин (53) и женщин (40). Возраст колебался от 18 до 88 лет, наибольшее число случаев — 50–60 лет.

Всем пациентам проводилась антибиотикотерапия. Ее длительность составляла ($22,0 \pm 1,3$) суток. Длительность госпитализации и антибиотикотерапии колебалась в значительных пределах. В 19 % наблюдений длительность антибиотикотерапии составила менее 5 суток. В 55 % случаев проводилась смена антибиотиков.

Кроме микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, использовали изготовленные с архивных блоков срезы, которые окрашивали азур-эозином, по Граму, по ван Гизону, метиленовым синим, гематоксилином-основным фуксином-пикриновой кислотой (ГОФПК), проводили ШИК-реакция. Анализ клеточного состава метастатических гнойных очагов проводили при помощи иммуногистохимического метода с использованием антител к CD15 для выявления нейтрофильных лейкоцитов и CD68 для обнаружения макрофагов. Оценка числа

Таблица 1

Распределение наблюдений по полу, возрасту, длительности госпитализации и продолжительности антибиотикотерапии

Table 1

Distribution of observations by sex, age, duration of hospitalization and duration of antibiotic therapy				
Признак	1-й вариант	2-й вариант	3-й вариант	4-й вариант
Пол: м/ж	6/2	4/2	11/10	31/27
Возраст, лет ($M \pm m$)	(54 $\pm$ 12)	(56 $\pm$ 10)	(55,6 $\pm$ 7,0)	(60 $\pm$ 5)
Длительность последней госпитализации, сутки ($M \pm m$)	(14,0 $\pm$ 0,7)	(24,0 $\pm$ 0,7)	(17,4 $\pm$ 0,5)	(23,8 $\pm$ 0,3)
Длительность абт*, сутки ($M \pm m$)	(17,0 $\pm$ 1,2)	(15,0 $\pm$ 1,2)	(22 $\pm$ 0,8)	(16,6 $\pm$ 0,3)
Препараты абт*	Фторхинолоны, производные 5-нитроимидазола, оксазолидоны, цефалоспорины, карбапенемы	Фторхинолоны, производные 5-нитроимидазола, оксазолидоны, цефалоспорины, карбапенемы, аминогликозиды, гликопептиды, β -лактамы, пенициллины	Карбапенемы, цефалоспорины, производные 5-нитроимидазола, аминогликозиды, тетрациклины, пенициллины, фторхинолоны, β -лактамы, оксазолидон, полимиксины	Карбапенемы, производные 5-нитроимидазола, аминогликозиды, тетрациклины, пенициллины, фторхинолоны, β -лактамы
Смена абт, % случаев	25	50	50	50

* — антибиотикотерапия.

клеток в метастатических очагах производилась на изображениях, полученных с помощью сканирующего микроскопа Pannoramic midi.

Для выявления единичных периваскулярных скоплений 10–15 лейкоцитов (мини-очаги) изучали серийные срезы при увеличении 200, 400. Для оценки нарушения микроциркуляции и повреждения сосудов микроциркуляторного русла использовали такие критерии, как наличие лейкостазов, краевого стояния лейкоцитов, эозинофильных свертков в просветах сосудов, диапедезных кровоизлияний в головном мозге, а также сладж-феномена. Оценивалась частота встречаемости данных признаков среди наблюдений и степень их выраженности (полуколичественно). Для оценки активации эндотелиоцитов качественно проводилась оценка экспрессии рецепторов к ICAM-1 посредством иммуногистохимической реакции (ИГХ-реакции) с маркером CD54 в миокарде, легких, головном мозге. Клинико-лабораторные данные и гистологические характеристики выраженных микроциркуляторных нарушений определяли необходимость исследования дополнительных срезов и применения иммуногистохимических методик для выявления малоклеточных метастатических мини-очагов.

Вывод, накопление, хранение и первичная сортировка данных исследования осуществлялись с помощью портативного компьютера и пакета «Microsoft Office 2016». Статистическая обработка результатов выполнена при помощи табличного редактора «Excel», в частности, его модулей «Анализ данных», а также пакета «Statistica 10 for Windows».

Оценку статистической значимости показателей и различий оцениваемых выборок по частоте встречаемости, а также по выраженности признаков среди наблюдений производили по критерию Стьюдента при уровне значимости его $p < 0,05$.

Силу корреляционной связи определяли по абсолютной величине коэффициента парной r_{xy} (или ранговой ρ_s) корреляции с помощью критерия Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе аутопсийного исследования умерших с клиническим диагнозом «Сепсис» в зависимости от степени выраженности гнойного метастатического процесса выделено четыре морфологических его варианта и сформировано четыре группы наблюдений:

- 1) с макроскопически различимыми метастатическими абсцессами (8 человек);
- 2) с микроскопически различимыми метастатическими абсцессами (6 человек);
- 3) с мини-очагами (10–15 клеток) (21 человек);
- 4) без признаков гнойного метастазирования (58 человек).

Средняя продолжительность госпитализации и антибиотикотерапии не имела достоверных отличий между группами (табл. 1). В 4 случаях 3-й группы длительность госпитализации составила 1 сутки, в остальных — более недели (8 случаев — более 2 недель). В 3 случаях группы без гнойных метастазов длительность госпитализации и, соответственно, антибиотикотерапии, составила 1 сутки, в 1–2-е, в 2–3-е суток.

Наблюдения в 1-й группе характеризовались наличием обнаруживаемых при макроскопическом исследовании гнойных метастазов в виде мелких (до 1,5 см) белесых или светло-коричневых очагов в толще миокарда или субкапсулярно в почках, реже — в ткани легких, печени, что соответствовало описанию классической септикопиемии. При микроскопическом исследовании данные инфильтраты на 85–90 % состояли из нейтрофильных лейкоцитов (CD15-положительные клетки) и на 10–15 % из макрофагов (CD68-положительные клетки). В центре гнойных метастазов в 75 % наблюдений выявлялись скопления базофильно окрашенных микроорганизмов (рис. 1).

При проведении гистологического исследования тканей умерших с 1-м вариантом сепсиса (с макроскопически различимыми метастатическими абсцессами) обнаруживались:

1) признаки повреждения эндотелия с его десквамацией в просвет сосудов — в 3 (42 %) случаях;

2) нарушение микроциркуляции в виде лейкостазов (5 наблюдений, 60 %), краевого стояния (3 случая, 38 %) и выхода единичных нейтрофилов за пределы сосудистой стенки (2 случая, 25 %), сладжа эритроцитов (8 наблюдений, 100 %);

3) активация свертывающей системы — единичные тромбы в сосудах микроциркуляторного русла (6 случаев, 75 %), повышение проницаемости сосудистой стенки — диапедезные кровоизлияния (7 наблюдений, 85 %).

В ряде случаев обнаружены более значимые повреждения микроциркуляторного русла в виде фибриноидного некроза стенок микрососудов (артериол) (7 умерших, 85 %) и сосудистых петель клубочков (6 случаев, 75 %).

Наиболее выраженные признаки повреждения эндотелия и нарушения микроциркуляции выявлялись в миокарде в виде десквамации эндотелия, микротромбов, лейкостаза (табл. 3). Наиболее распространенный сладж-феномен был в сосудах головного мозга.

При проведении иммуногистохимического исследования с использованием маркера CD54 выявлялось слабо выраженное мозаичное окрашивание эндотелия венул и капилляров миокарда и головного мозга с единичными интенсивно окрашенными клетками. В ткани легкого обнаруживалось умеренное и интенсивное окрашивание эндотелия микрососудов, что, по всей видимости, было связано с развитием пневмонии. В десквамированных эндотелиоцитах, находящихся в просвете сосудов, не отмечалась экспрессия CD54.

Второй морфологический вариант течения сепсиса включал в себя наблюдения, в которых гнойные метастатические очаги обнаруживались только в ходе микроскопического исследования в 4 (50 %) наблюдениях в миокарде и в 2 (30 %) — в почках, что, согласно представлениям А. Н. Чистовича (1963), является признаком сепсиса в форме септицемии

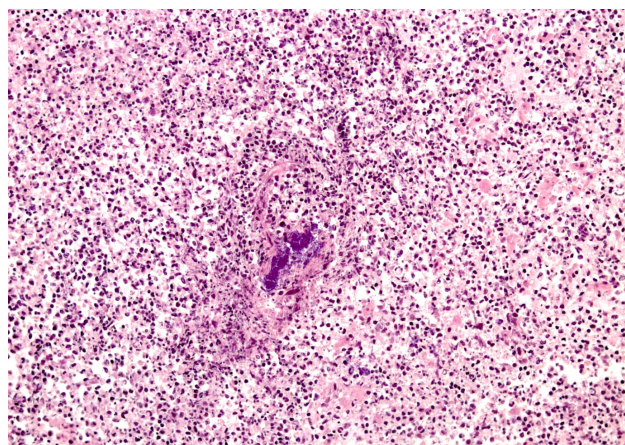


Рис. 1. Гнойный метастаз в почке: скопление базофильно окрашенных микроорганизмов на месте разрушенного сосуда с некрозом ткани и очаговой лейкоцитарной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$

Fig. 1. Purulent metastasis in the kidney: an accumulation of basophilically stained microorganisms at the site of a destroyed vessel with tissue necrosis and focal leukocyte infiltration. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$

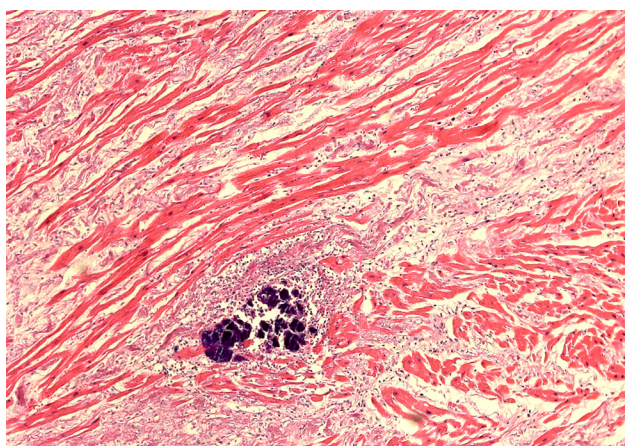


Рис. 2. Метастатический гнойный очаг в миокарде. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$

Fig. 2. Metastatic purulent focus in the myocardium. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$

[10]. Данные очаги имели диаметр до 300 мкм, состав их был аналогичен метастатическим абсцессам при септикопиемии (рис. 2). При этом скопления микробов в центре гнойных метастазов встречались несколько реже (в 4 наблюдениях).

При проведении микроскопического исследования сосудов у умерших 2-й группы качественный состав изменений был тот же, что и в 1-й группе (табл. 2): сращенный в просвет сосудов эндотелий (2 умерших, 40 %), фибриноидный некроз стенок сосудов (3 случая, 54 %), петель клубочков почки (2 случая, 45 %), лейкостаз (4 наблюдения, 67 %), краевое стояние (38 %) и выход единичных нейтрофилов (25 %) за пределы сосудистой стенки, единичные тромбы в капиллярах и венулах (1 случай, 34 %), сладж эритроцитов (6 наблюдений, 100 %), диапедезные кровоизлияния (4 случая, 66 %). Наиболее выраженные признаки повреждения

Таблица 2

Частота встречаемости признаков нарушения микроциркуляторного русла, n

Table 2

Frequency of occurrence of signs of disorder of the microvasculature, n

Признак	1-я группа (n=8)	2-я группа (n=6)	3-я группа (n=21)	4-я группа (n=58)	Среднее по группам, % (n=93)
Микротромбы	6	2	15	17	43
Сладж	8	6	20	51	91
Лейкостазы	5	4	18	24	54
Слущенный эндотелий	3	3	16	23	48
Выход единичных нейтрофилов	2	1	5	11	20
Краевое стояние	3	2	11	19	37
Диapedезные кровоизлияния	7	4	20	36	72
Фибриноидный некроз стенки сосудов головного мозга	7	3	19	30	63
Некроз петель клубочков почки	6	2	12	17	39

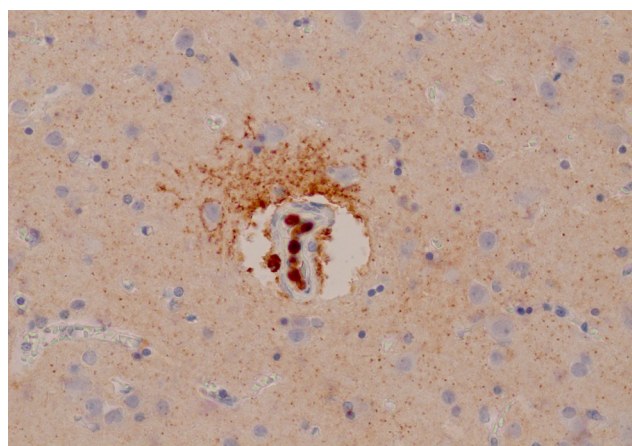


Рис. 3. Лейкоцитарный стаз в венуле головного мозга с экстравазацией нейтрофильного лейкоцита. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD15, ув. ×200

Fig. 3. Leukocyte stasis in a cerebral venule with extravasation of a neutrophilic leukocyte. Immunohistochemical reaction with antibodies to CD15, ×200

эндотелия отмечались в миокарде (табл. 3). Лейкоцитарные стазы, краевое стояние нейтрофилов с выходом единичных клеток, как и в наблюдениях в 1-й группе, подтверждались при иммуногистохимическом исследовании с антителом CD15 (рис. 3).

При проведении иммуногистохимического исследования с использованием маркера CD54 также выявлялось слабо выраженное мозаичное окрашивание эндотелия венул и капилляров миокарда и головного мозга.

Наблюдения в 3-й группе (33 % всех случаев) характеризовались обнаружением единичных мини-очагов (рис. 4), представлявших собой периваскулярные инфильтраты из 10–15 лейкоцитов, часть из которых составляли CD15-позитивные нейтрофильные лейкоциты. Чаще всего такие мини-очаги определялись вокруг капилляров и венул в миокарде (19 случаев, 91 %). Возможно, появление мини-очагов являлось следствием лечебного патоморфоза

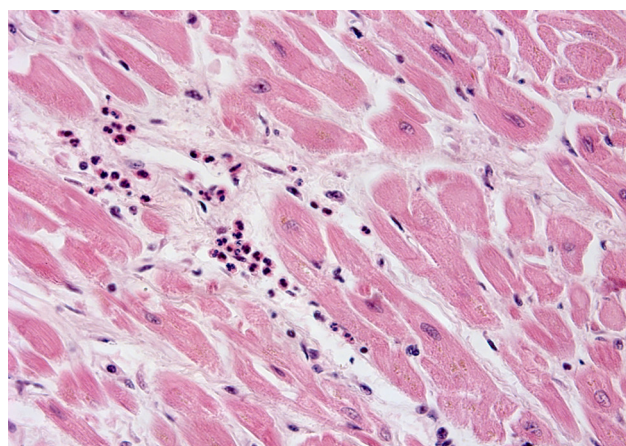


Рис. 4. Мини-очаг в миокарде: скопление нейтрофильных лейкоцитов вокруг капилляра. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×200

Fig. 4. Mini-focus in the myocardium: accumulation of neutrophilic leukocytes around the capillary. Staining with hematoxylin and eosin, ×200

сепсиса в результате длительной антибиотикотерапии. В 4 (19 %) случаях их появление, возможно, было связано с кратковременностью течения сепсиса вследствие гиперергической реакции организма и недостаточного времени для формирования классических метастатических септических очагов.

При анализе морфологических проявлений поражения микрососудов и паренхиматозных клеток органов выявлялись те же изменения, что и в группах с классическими септикопиемией и септицемией: десквамация эндотелия в просвет сосудов (51 наблюдение, 75 %), фибриноидный некроз стенок сосудов (19 случаев, 89 %) и петель клубочков почки (12 умерших, 56 %), лейкостазы (18 наблюдений, 86 %), краевое стояние (11 случаев, 53 %) и экстравазация единичных нейтрофилов (5 случаев, 26 %), единичные микротромбы в капиллярах и венулах (15 случаев, 72 %), сладж эритроцитов (16 наблюдений, 95 %), диapedезные кровоизлияния

Таблица 3

Выраженность признаков нарушения микроциркуляторного русла, баллы ($M \pm m$)

Table 3

The severity of signs of a disorder of the microvasculature, points ($M \pm m$)

Признак	1-я группа (n=8)	2-я группа (n=6)	3-я группа (n=21)	4-я группа (n=58)
<i>Микротромбы</i>				
Миокард	(1,8±0,2)	(1,5±0,1)	(1,5±0,7)	(1,3±0,1)
Головной мозг	(1,5±0,2)	(1,3±0,3)	(1,5±0,1)	(1,2±0,1)
<i>Сладж-феномен</i>				
Миокард	(1,4±0,2)	(1,5±0,5)	(1,6±0,2)	(1,2±0,1)
Легкие	(2,2±0,3)	(2,0±0,2)	(2,3±0,3)	(1,9±0,2)
Головной мозг	(2,5±0,3)	(2,0±0,2)	(2,4±0,2)	(2,3±0,1)
<i>Лейкостазы</i>				
Миокард	(2,3±0,3)	(1,6±0,2)	(2,2±0,2)	(1,5±0,1)
Почки	(0,5±0,2)	(0,7±0,3)	(0,2±0,1)	(0,05±0,02)
Головной мозг	(1,2±0,2)	(1,2±0,2)	(1,6±0,2)	(1,4±0,1)
Слушанный эндотелий (миокард)	(1,5±0,4)	(1,2±0,6)	(2,0±0,2)	(1,3±0,1)
<i>Диapedезные кровоизлияния</i>				
Миокард	(2,2±0,4)	(2,6±0,3)	(1,6±0,1)	(1,3±0,1)
Головной мозг	(2,0±0,3)	(1,5±0,5)	(1,8±0,4)	(1,6±0,1)

(16 случаев, 95 %). Слушивание эндотелия и лейкостаз (18 наблюдений, 86 %) чаще встречались в миокарде. Сладж-феномен был наиболее выражен в сосудах головного мозга, чем в миокарде и легких (табл. 2; 3).

При проведении иммуногистохимического (ИГХ) исследования с использованием антител CD54 обнаруживалось интенсивное окрашивание эндотелиоцитов сосудов микроциркуляторного русла миокарда с резко выраженным слушиванием этих клеток с оголением субэндотелиального слоя. В ткани головного мозга экспрессия CD54 характеризовалась мозаичностью и слабой интенсивностью. В капиллярах и венах почек и легких экспрессия ICAM-1 эндотелием капилляров и венула была либо умеренно, либо резко выраженной.

По данным нашего исследования, самой многочисленной (58 умерших, 60 %) оказалась 4-я группа, в которую вошли наблюдения без гнойного метастазирования, что соотносится с данными С. А. Шляпникова, В. В. Федоровой (2014) [11]. У умерших с данным вариантом сепсиса при микроскопическом и ИГХ-исследовании препаратов отсутствовали даже минимальные признаки гнойного метастатического процесса, но имелись выраженные клинические признаки сепсиса.

Несмотря на отсутствие септических метастазов, обращало на себя наличие изменений со стороны сосудов микроциркуляторного русла, аналогичных первым трем группам: единичные тромбы в венулах и капиллярах (17 случаев, 31 %), лейкостазы в венулах и капиллярах (24 наблюдения, 42 %), краевое стояние лейкоцитов (19 случаев, 33 %),

сладж-феномен (23 случая, 88 %), слушивание эндотелиоцитов (51 человек, 41 %), фибриноидный некроз стенок артериол (30 случаев, 52 %), петель клубочков (17 случаев). Как и при других вариантах сепсиса, наиболее выраженные признаки повреждения эндотелия были обнаружены в миокарде в виде слушивания эндотелия, лейкостаза, а сладж-феномен был наиболее выражен в сосудах головного мозга (табл. 2; 3).

При ИГХ-исследовании с антителом CD54 в случаях, где не было шока, выявлялось слабой степени выраженности мозаичное окрашивание эндотелиоцитов венул и капилляров миокарда.

При диагнозе «Септический шок» в головном мозге и миокарде также наблюдалась мозаичность реакции в эндотелии, однако позитивное окрашивание (умеренно и резко выраженное) встречалось чаще.

Как показали результаты исследования (табл. 2), для сепсиса характерно повреждение сосудов микроциркуляторного русла, морфологически сопровождающееся изменениями эндотелиоцитов с экспрессией адгезивных молекул (ICAM-1-позитивные клетки) и их слушиванием (51 %), краевым стоянием лейкоцитов (38 %), выходом единичных лейкоцитов за пределы сосудов (21 %), лейкоцитарным стазом (55 %), формированием фибриновых и гиалиновых микротромбов (45 %) (рис. 5), сладж-феноменом (91 %), диapedезными кровоизлияниями в тканях (72 %) (рис. 6). Совокупность тромбоза микрососудов и кровоизлияний могла расцениваться как морфологический эквивалент ДВС-синдрома, который, по мнению R. S. Hotch-

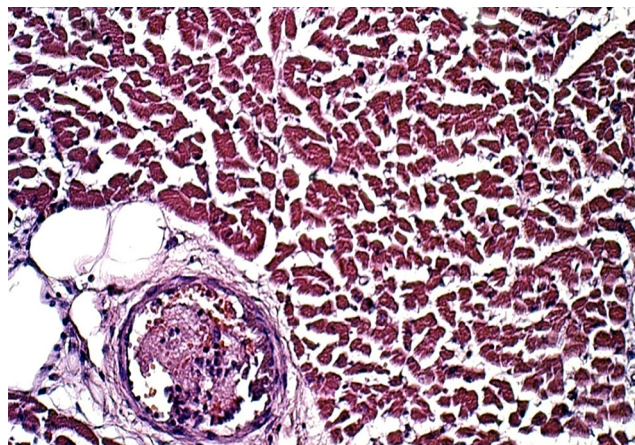


Рис. 5. Эозинофильный сверток в просвете вены миокарда. Окрашивание гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$
Fig. 5. Eosinophilic convolution in the lumen of the myocardial venule. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$

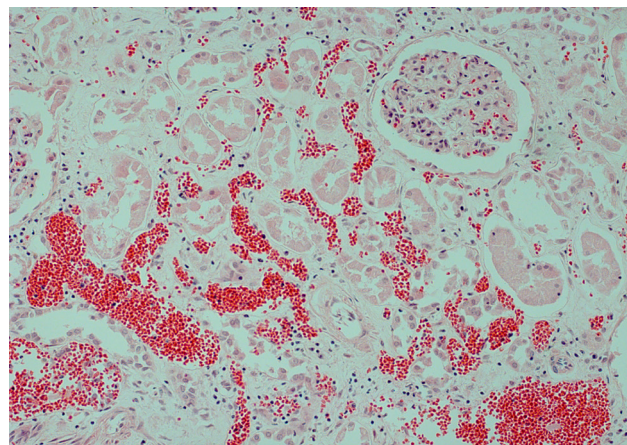


Рис. 6. Диapedезные кровоизлияния в корковом веществе почки. Окрашка гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$
Fig. 6. Diapedetic hemorrhages in the renal cortex. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$

kiss, L. L. Moldawer, S. Opal et al. (2016) [12], также является характерным для течения сепсиса. Клиническим проявлением ДВС-синдрома служил динамический дисбаланс между системами свертывания и противосвертывания, подтверждавшийся в ходе исследований изменениями параметров коагулограмм: снижением протромбинового индекса (ПТИ), протромбина и повышением фибриногена.

Несмотря на то, что большинство выявленных изменений микроциркуляции и повреждения микрососудов обнаруживались примерно с равной частотой среди наблюдений разных групп, при проведении корреляционного анализа с использованием критерия Спирмена увеличение степени выраженности гнойного метастатического процесса сочеталось с увеличением частоты встречаемости диapedезных кровоизлияний в ткани головного мозга ($r_{xy} = 0,29$; $p < 0,05$), гиалиновых мембран в альвеолах легких ($r_{xy} = 0,23$; $p < 0,05$), лейкоцитарных стазов в сосудах миокарда ($r_{xy} = 0,43$; $p < 0,05$) и почек ($r_{xy} = 0,51$; $p < 0,05$), некроза сосудистых петель клубочков почек ($r_{xy} = 0,32$; $p < 0,05$), с увеличением числа микротромбов в тканях умерших ($r_{xy} = 0,29$; $p < 0,05$).

При сравнении наблюдений в 3-й и 4-й группах (t-критерий) отмечено, что в случаях группы с мини-очагами достоверно чаще, чем у умерших группы без гнойных метастазов, обнаруживались слущивание эндотелия (75 % случаев, $p = 0,007$) и лейкоцитарные стазы (86 %, $p = 0,001$), краевое стояние лейкоцитов (53 % случаев, $p = 0,004$), что могло быть обусловлено сочетанием гнойного метастазирования и гиперэргического характера иммунного ответа у пациентов данных групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, независимо от степени выраженности гнойного метастатического процесса, для септического поражения характерны одни и те же изменения со стороны микроциркуляторного

русла, выражающиеся в усилении экспрессии эндотелиоцитами адгезивных молекул (ICAM-1), слущивании эндотелиоцитов (51 %), краевом стоянии лейкоцитов (38 %), выходе единичных лейкоцитов за пределы сосудов (21 %), лейкоцитарном стазе (55 %), формировании фибриновых и гиалиновых микротромбов (45 %), сладж-феномене (91 %), диapedезных кровоизлияниях в тканях (72 %), фибриноидном некрозе стенок сосудов (63 %), что свидетельствует о ведущей роли в нарушении микроциркуляции и, соответственно, формировании полиорганной недостаточности при сепсисе именно вторичного повреждения микрососудов.

Вместе с тем наличие или отсутствие гнойного поражения органов и тканей определяет некоторые особенности повреждения микрососудов при сепсисе. Так, при септикопиемии бактериальная диссеминация приводит не только к первичному поражению стенок сосудов, но и к активации вторичного их поражения, о чем свидетельствует обнаруженная взаимосвязь между нарастанием выраженности гнойного метастазирования и увеличением числа микротромбов в сосудах, частоты выявления диapedезных кровоизлияний в ткани головного мозга, гиалиновых мембран в альвеолах легких, лейкоцитарных стазов в сосудах миокарда и почек, некроза сосудистых петель клубочков почек.

Для пациентов с минимально выраженным гнойным метастазированием и его отсутствием характерно выраженное вторичное повреждение сосудов (в группе с мини-очагами достоверно чаще встречаются десквамация эндотелия, лейкоцитарные стазы, краевое стояние лейкоцитов), обусловленное, по-видимому, сочетанием гиперэргического характера иммунного ответа на бактериальные антигены и наличия гнойного метастазирования.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Angus D., Linde-Zwirble W., Lidicker J. et al. Epidemiology of severe sepsis in United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care // *Crit. Care Med.* – 2001. – № 7 (29). – P. 1303–1310. Doi: 10.1097/00003246-200107000-00002.
2. Аверьянов А. В., Гельфанд Б. Р. Перспективы лечения сепсиса // *Клин. практика.* – 2010. – № 2–2. – С. 13–17.
3. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000 / G. S. Martin, D. M. Mannino, S. Eaton, M. Moss // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1546–1554.
4. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315. – P. 801–810.
5. Белянин В. Л., Рыбакова М. Г. Сепсис. Патологическая анатомия: пособие для врачей / под общ. ред. Г. Б. Ковальского. – СПб.: ГПAB, 2004. – 56 с.
6. Повзун С. А. Важнейшие синдромы: патогенез и патологическая анатомия. – СПб.: КОСТА, 2009. – 480 с.
7. Мишнев О. Д., Гринберг Л. М., Зайратьянц О. В. Актуальные проблемы патологии сепсиса: 25 лет в поисках консенсуса // *Арх. патологии.* – 2016. – № 6. – С. 3–8.
8. Чирский В. С., Юзвинкевич А. К., Андреева Е. А. Критерии морфологической диагностики сепсиса // *Вестн. Воен.-мед. акад.* – 2018. – № 4. – С. 66–72.
9. Харин Г. М. Диагностика сепсиса в прозекторской практике // *Казан. мед. журн.* – 2006. – № 4 (87). – С. 304–308.
10. Чистович А. Н. Патологическая анатомия сепсиса. – Л.: ВМА, 1958. – 17 с.

Информация об авторах

Чирский Вадим Семёнович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, начальник Центральной патолого-анатомической лаборатории (МО РФ), главный патологоанатом Минобороны России, полковник медицинской службы, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3215-3901; **Андреева Елена Анатольевна**, преподаватель кафедры патологической анатомии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1973-9211; **Юзвинкевич Анатолий Константинович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия).

Information about the authors

Chirskij Vadim S., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Head of the Central Pathoanatomical Laboratory (Russian Federation Defence Ministry), Chief Pathologist of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Colonel of the Medical Service, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3215-3901; **Andreeva Elena A.**, Teacher of the Department of Pathological Anatomy, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1973-9211; **Yuzvinkevich Anatolij K.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).

11. Шляпников С. А., Федорова В. В. Дефиниция сепсиса – пути достижения консенсуса клиницистов и морфологов // *Clinical Anesthesiology & Intensive Care.* – 2014. – № 1 (3). – С. 113–118.

12. Hotchkiss R., Moldawer L., Opal S. et al. Sepsis and septic shock // *Nature Reviews Disease Primers.* – 2016. – № 2. – P. 1–20.

REFERENCES

1. Angus D., Linde-Zwirble W., Lidicker J., Clermont G., Carcillo J., Pinsky M. Epidemiology of severe sepsis in United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;7(29):1303–1310. Doi: 10.1097/00003246-200107000-00002.
2. Aver'yanov A. V., Gel'fand B. R. Prospects for the treatment of sepsis. *Clinical practice.* 2010;2–2:13–17. (In Russ.).
3. Martin G. S., Mannino D. M., Stephanie E., Marc M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348:1546–1554.
4. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G. R., Chiche J. D., Coopersmith C. M., Hotchkiss R. S., Levy M. M., Marshall J. C., Martin G. S., Opal S. M., Rubenfeld G. D., van der Poll T., Vincent J. L., Angus D. C. Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801–810.
5. Belyanin V. L., Rybakova M. G. Sepsis. Pathological anatomy: a guide for doctors under the general. ed. G. B. Kowalski. St. Petersburg, GPAB, 2004:56. (In Russ.).
6. Povzun S. A. The most important syndromes: pathogenesis and pathological anatomy. St. Petersburg, LLC IPK KOSTA, 2009:480. (In Russ.).
7. Mishnev O. D., Grinberg L. M., Zayrat'yants O. V. Actual problems of sepsis pathology: 25 years in search of consensus. *Arch. Pat.* 2016;6:3–8. (In Russ.).
8. Chirsky V. S., Yuzvinkevich A. K., Andreyeva E. A. Criteria for morphological diagnosis of sepsis. *Bulletin of the Military Medical Academy.* 2018;4:66–72. (In Russ.).
9. Kharin G. M. Diagnosis of sepsis in prosector practice. *Kazan Medical Journal.* 2006;4(87):304–308. (In Russ.).
10. Chistovich A. N. Pathological anatomy of sepsis. Leningrad, VMA, 1958:17. (In Russ.).
11. Shlyapnikov S. A., Fedorova V. V. Sepsis definition – ways to achieve consensus of clinicians and morphologists. *Clinical Anesthesiology & Intensive Care.* 2014;1(3):113–118. (In Russ.).
12. Hotchkiss R., Moldawer L., Opal S., Reinhart K., Turnbull I., Vincent J.-L. Sepsis and septic shock. *Nature Reviews Disease Primers.* 2016;2:1–20.



© СС 0 Коллектив авторов, 2020
УДК 616-006.446.2-036.12-036.8-08
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-80-96

О. Б. Калашникова*, М. О. Иванова, Н. П. Волков, Е. В. Кондакова,
Е. А. Измайлова, И. М. Бархатов, Т. Л. Гиндина, Е. В. Бабенко, Н. Б. Михайлова,
И. С. Моисеев, А. Д. Кулагин

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

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА: РЕЗУЛЬТАТЫ 10-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Поступила в редакцию 19.08.2020 г.; принята к печати 06.11.2020 г.

Резюме

Введение. Биологическая гетерогенность хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) отражается в скорости прогрессирования, потребности в терапии и ответе на проводимое лечение. Анализ факторов прогноза способствует улучшению качества лечения и рациональному распределению ресурсов здравоохранения.

Методы и материалы. Из наблюдаемых 890 пациентов с документированной стадией ХЛЛ лечение получали 405 (45,5 %). В 1-й линии 173 пациента получили интенсивные режимы (FCR или BR), 6 — таргетные препараты, 226 — все остальные режимы. В качестве прогностических маркеров анализировали исходную стадию заболевания, мутационный статус IGTV, del17p с комплексным кариотипом или без него.

Результаты. Иммунохимиотерапевтические режимы показали высокую эффективность при условии выполнения запланированного объема лечения. Комбинация таких прогностических параметров, как исходная стадия ХЛЛ, мутационный статус IGTV и наличие del17p и (или) комплексного кариотипа, позволяет отчетливо выделить группу пациентов с неблагоприятным прогнозом, для которой целесообразно использовать либо интенсивные программы, либо таргетную терапию в 1-й линии.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, факторы прогноза, предикторы ответа, мутационный статус VH-генов, del17p, комплексный кариотип

Для цитирования: Калашникова О. Б., Иванова М. О., Волков Н. П., Кондакова Е. В., Измайлова Е. А., Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Бабенко Е. В., Михайлова Н. Б., Моисеев И. С., Кулагин А. Д. Факторы прогноза и эффективность терапии первой линии хронического лимфолейкоза: результаты 10-летнего наблюдения. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(3):80–96. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-80-96.

* Автор для связи: Ольга Борисовна Калашникова, ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: o4290@yandex.ru.

Olga B. Kalashnikova*, Maria O. Ivanova, Nikita P. Volkov, Elena V. Kondakova,
Ekaterina A. Izmailova, Ildar M. Barhatov, Tatiana L. Gindina, Elena V. Babenko,
Natalya B. Mikhailova, Ivan S. Moiseev, Alexander D. Kulagin

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

PROGNOSTIC FACTORS AND EFFECTIVENESS OF THE FIRST-LINE THERAPY FOR CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: RESULTS OF 10-YEAR FOLLOW-UP

Received 19.08.2020; accepted 06.11.2020

Summary

Introduction. The biological heterogeneity of chronic lymphocytic leukemia (CLL) is reflected in the rate of progression, the need for therapy, and the response to treatment. Analysis of prognostic factors contributes to improving the quality of treatment and rational distribution of healthcare resources.

Materials and methods. Among 890 patients with documented stage of CLL, 405 (45.5 %) received treatment. As the first-line of treatment, 173 patients received intensive regimens (FCR or BR), 6 — new agents, and 226 — all other regimens. The initial stage of the disease, mutation status of IGHV, del17p with or without complex karyotype were analyzed as prognostic markers.

Results. Immunochemotherapeutic regimens were shown to be highly effective in case planned amount of treatment was completed. The combination of such prognostic parameters as the initial stage of the disease, the mutation status of IGHV, and the presence of del17p and/or complex karyotype allows us to clearly identify a group of patients with an unfavorable prognosis, for which it is advisable to use either intensive programs or new agents in the first-line therapy.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, prognostic markers, predictors of the response, IGHV mutation status, del17p, complex karyotype

For citation: Kalashnikova O. B., Ivanova M. O., Volkov N. P., Kondakova E. V., Izmailova E. A., Barhatov I. M., Gindina T. L., Babenko E. V., Mikhailova N. B., Moiseev I. S., Kulagin A. D. Prognostic factors and effectiveness of the first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: results of 10-year follow-up. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(3):80 — 96. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-80-96.

* **Corresponding author:** Olga B. Kalashnikova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: o4290@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) характеризуется моноклональной пролиферацией и накоплением зрелых лимфоцитов с характерным иммунофенотипом с экспрессией В-клеточных маркеров CD19 и CD20 совместно с CD5 и CD23, а также прогрессирующим накоплением этих клеток в крови, вторичных лимфатических тканях (лимфоузлы и селезенка) и костном мозге [1]. Классификация гемопоэтических неоплазий Всемирной организации здравоохранения определяет ХЛЛ как лейкоемическую фазу лимфомы из малых лимфоцитов (ЛМЛ) с одинаковой морфологией и характеристиками иммунофенотипа клональных лимфоцитов с разницей в отсутствии лейкоемической фазы (<5000 клональных В-клеток в 1 мкл крови) [2].

ХЛЛ остается наиболее часто встречающимся хроническим лейкозом взрослых в западных странах [3]. Более 15 000 вновь диагностированных случаев ХЛЛ и около 4500 смертей регистрируется ежегодно [3]. Заболеваемость в Западном полушарии составляет 4 — 6/100 000 населения в год [4]. Медиана возраста на момент постановки диагноза составляет 70 — 72 года [4]. В Российской Федерации (РФ) ХЛЛ выявляется реже: в 2018 г. заболеваемость составила 2,94/100 000 населения в год, а медиана возраста на момент установления диагноза — 68 лет [5].

Ранние исследования ХЛЛ показали, что выживаемость строго зависит от стадии заболевания в соответствии с системами клинического стадирования К. Rai [6] и J. Binet [7]. К настоящему времени глубокое понимание патофизиологии ХЛЛ привело к появлению множества прогностических биомаркеров. С одной стороны, это отражает биологическую неоднородность заболевания, что проявляется в вариабельном клиническом течении, скорости прогрессирования, ответе на терапию. С другой — до сих пор ни один из этих биомаркеров сам по себе не является показанием для начала лечения. В этих условиях прогностические маркеры приобретают наибольшую ценность, если они являются предикторами ответа на терапию [8].

Мутация в гене *TP53* — первый маркер, который показал, что его отрицательное прогностическое значение обусловлено нарушением ответа на генотоксическую терапию [9], так как результат такой терапии зависит от индукции апоптоза, а он — от функциональной активности белка p53 [10]. Подавляющее большинство повреждений гена *TP53* (либо за счет del17p в сочетании с мутациями, либо за счет мутаций в самом гене *TP53*) ведут к снижению или полной утрате его функции [10]. После сдерживающего фактора в виде иммунохимиотерапии (ИХТ) клетки ХЛЛ с генетическими поломками, резистентными к применяемым препаратам, подвергаются клональной селекции, что ведет к аккумуляции, экспансии и доминированию на момент рецидива клона с утратой функции гена *TP53* [11]. Таким образом, выключение или снижение активности белка p53 — синоним химиорефрактерности. На сегодняшний день Международной рабочей группой по изучению ХЛЛ (iwCLL) определение наличия del17p методом флуоресцентной гибридизации (FISH) и определение мутаций гена *TP53* методом секвенирования по Сэнгеру рекомендуется выполнять всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ перед началом первой и всех последующих линий терапии для выбора терапевтической тактики [12]. Этот маркер включен в шкалу Международного прогностического индекса (IPI-CLL) неблагоприятных событий с самым высоким отношением рисков — 4,2 [13].

Вторым по весомости (отношение рисков достигает 2,6) прогностическим фактором шкалы IPI-CLL является мутационный статус генов вариабельных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов (VH-генов) [13]. Немутированный вариант VH-генов (*U-CLL*) ассоциирован с повышенной активностью сигнального пути В-клеточного рецептора, полиреактивностью к антигенам (в том числе к аутоантигенам) и характеризуется большей вероятностью носительства и возникновения неблагоприятных генетических повреждений [14], что определяет как ответ на терапию, так и прогноз пациентов с *U-CLL* в целом [15, 16]. Клетки ХЛЛ с мутированным вариантом VH-генов (*M-CLL*) характеризуются анергией и высокой специфичностью

В-клеточного рецептора, что позволяет с высокой эффективностью лечить таких пациентов стандартными ИХТ-режимами и, вероятно, добиваться биологического излечения [17].

Группой европейских исследователей [18] было показано влияние комплексного кариотипа (КК) на прогноз пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ: 3–4 поломки клинически значимы только в присутствии *del17p*/мутации *TP53*, ≥5 поломок — всегда неблагоприятный прогноз, независимо от мутационного статуса *VH*-генов и *TP53*, в то же время КК с 5 и более поломками ассоциирован с большей частотой *U-CLL* и утратой функции гена *TP53* (76 и 65 % соответственно) [18], что характеризует данный маркер и как прогностический, и как предикторный.

Значимый прогресс достигнут в терапии ХЛЛ за последние 20 лет. К последней четверти XX в. единственной доступной терапевтической опцией был Хлорамбуцил в монорежиме или в комбинации с Преднизолоном. Внедрение с 2002 г. в практику Флударабина, а затем Бендамустина позволило увеличить число общих ответов на терапию и продлить беспрогрессивную выживаемость (БПВ) по сравнению с Хлорамбуцилом [19, 20]. Появление моноклональных анти-CD20-антител улучшило как частоту общего ответа (ЧОО) и БПВ, так и общую выживаемость (ОВ) пациентов с ХЛЛ [21]. Флударабин-содержащие режимы улучшили результаты лечения пациентов с *del11q*, но не продемонстрировали высокой эффективности у пациентов с *del17p*-мутацией *TP53* [9]. Кроме того, серьезными лимитирующими факторами применения флударабин-содержащих режимов являются гемолитические осложнения [22, 23], снижение клиренса креатинина [24] и развитие аутоиммунных цитопений, в частности, парциальной красноклеточной аплазии кроветворения [25]. Бендамустин-содержащие режимы имеют меньше ограничений [26], тем не менее проведение комбинированных иммунохимо-терапевтических режимов сопряжено с высоким риском развития глубоких нейтропений и инфекционных осложнений, особенно в группе пожилых пациентов [27]. В отсутствие терапевтической альтернативы используются различные модификации режимов FCR (Флударабин, Циклофосфамид, Ритуксимаб) и BR (Бендамустин, Ритуксимаб) с вынужденным снижением интенсивности доз [28, 29]. Это, в свою очередь, значительно снижает эффективность лечения данной категории пациентов в целом. Более чем у 70 % пожилых пациентов результаты применения таких режимов неудовлетворительные [30]. У этой категории пациентов комбинация Хлорамбуцила с представителем нового поколения анти-CD20-моноклональных антител Обинтузумабом показала более высокую частоту общих ответов (ЧОО) по сравнению с комбинацией Хлорамбуцил + Ритуксимаб [31].

Благодаря внедрению в практику новых таргетных препаратов, направленных на регуля-

цию сигнального пути В-клеточного рецептора и *BCL2*-опосредованный путь регуляции апоптоза, не только расширился терапевтический арсенал, но и достигнуто значимое улучшение результатов терапии ХЛЛ, в том числе для пациентов с рецидивирующим и рефрактерным ХЛЛ, ХЛЛ высокого риска, а также для пожилых пациентов и пациентов с коморбидностью. Так, в клинических исследованиях Ибрутиниба впервые показано увеличение общей выживаемости у больных с рефрактерным ХЛЛ по сравнению с группой исторического контроля [32]. Кроме того, группа новых таргетных препаратов продемонстрировала высокую ЧОО у пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением ХЛЛ и даже у пациентов с *del17p*-мутацией *TP53* [33]. Тем не менее прогноз этой категории пациентов остается неблагоприятным [34].

Исследования последних лет демонстрируют наилучшие результаты терапии новыми таргетными препаратами при назначении их пациентам с *del17p*-мутацией *TP53* в 1-й линии терапии [35, 36].

Между тем успехи двух последних десятилетий в терапии ХЛЛ известны нам преимущественно за счет хорошо спланированных рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ), в которые, по понятным причинам, попадает меньшинство пациентов. Поэтому затруднительно судить, достигнут ли прогресс, демонстрируемый в РКИ, в реальной клинической практике в РФ. В литературе представлен имеющийся опыт применения как ИХТ-режимов, так и новых таргетных препаратов отечественными научными группами [37–40]. Имеются единичные публикации, отражающие эффективность терапии ХЛЛ в условиях практического здравоохранения на большом числе пациентов [41].

Исходя из вышеизложенного, **целью** работы явилась оценка факторов прогноза в рамках медико-социальной характеристики пациентов с ХЛЛ, а также оценка эффективности лечения ХЛЛ в условиях реальной клинической практики по данным муниципального межрайонного гематологического отделения поликлиники с клинико-диагностическим центром (КДЦ) и НИИ Детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой (НИИ ДОГиТ) ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Для оценки медико-социальных характеристик и эффективности проводимой терапии ретроспективно проанализированы данные из первичной медицинской документации (амбулаторные карты, истории болезней) 957 больных ХЛЛ и ЛМЛ, наблюдаемых в поликлинике с КДЦ и в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Диагноз ХЛЛ или ЛМЛ устанавливали на основании общепринятых международных критериев [12, 42]. Анализ результатов выполнен по состоянию на 01.03.2020 г.

К медико-социальным характеристикам отнесены пол, возраст, стадия заболевания по системам клинического стадирования K. Rai [6] и J. Binet [7] для ХЛЛ и по модифицированной системе Ann Arbor [43] для ЛМЛ.

Роль прогностических факторов (стадия по K. Rai, del17p с комплексным кариотипом или без него, мутационный статус VH-генов) оценивали по их влиянию на время до начала 1-й линии терапии, ответ на терапию (критерии ответа iwCCL-2008 (до 2018 г.) [42] и iwCCL-2018 (после 2018 г.) [12]), беспрогрессивную и общую выживаемость с учетом характера и интенсивности (для ИХТ-режимов) проводимой терапии. Наличие del17p определяли с помощью метода FISH. Комплексный кариотип определялся с помощью стандартного кариотипирования с или без FISH. Под комплексным кариотипом подразумевали случаи ≥ 3 хромосомных поломок с del17p и ≥ 5 поломок с или без del17p [18]. Ввиду наихудшего прогностического значения [18], эти случаи были объединены при анализе со случаями с del17p и обозначены как del17p/КК. Мутационный статус VH-генов определяли согласно рекомендованной методике [44] секвенированием по Сэнгеру с последующим определением гомологии герминальной последовательности.

ОВ оценивали как время от постановки диагноза (для всей популяции) или от начала соответствующей линии терапии (для получавших терапию) до смерти от любой причины или последнего контакта с пациентом. БПВ оценивали как время от начала терапии до задокументированной прогрессии или смерти от любой причины. Время до первого лечения оценивали как интервал между датами постановки диагноза и начала 1-й линии терапии. В анализ по известному факту проводимой терапии включены только пациенты с документированной стадией заболевания (890 из 957, 93,0 % от всей популяции).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерных программ «R» (*R Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria) и «SPSS v. 26.0» (*SPSS, Inc.*, Chicago, Ill). Показатели выживаемости рассчитывали по методу Каплана — Майера [45]. Статистическую значимость различий между кривыми выживаемости определяли с помощью логрангового критерия. Сравнительный анализ качественных признаков между группами проводили с помощью непараметрического критерия χ^2 . Для анализа количественных характеристик использовали U-критерий Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Диагноз ХЛЛ или ЛМЛ был установлен 957 пациентам за период с 1988 по 2019 г. Из них число пациентов со вновь выявленными случаями ХЛЛ/ЛМЛ составило 691. Подавляющее большинство

($n = 902$, 94,3 %) наблюдаемых пациентов являются жителями Санкт-Петербурга и Ленинградской области, 55 (5,7 %) — других регионов РФ. Исходные характеристики пациентов приведены в табл. 1.

Медиана наблюдения составила 56,4 месяца (0,0 — 367,3). Медиана возраста наблюдаемых пациентов — 65,0 года (23,5 — 94,0). Из 957 наблюдаемых пациентов 271 (28,3 %) умерли, 686 (72,2 %) остаются живы. Медиана ОВ составила 150,1 месяца (95 % ДИ 132,9 — 167,3). ОВ в течение 5 и 10 лет по всей когорте достигала 79,2 и 60,1 % соответственно. По достижении медианы (12,5 года) относительная ОВ составила 49,4 %.

Гендерные и возрастные характеристики пациентов показаны на рис. 1.

ОВ для всей популяции пациентов в зависимости от возраста на момент постановки диагноза: для лиц < 65 лет она составила 213,6 месяца (95 % ДИ 169,9 — 257,3), ≥ 65 лет — 102,6 месяца (95 % ДИ 83,9 — 121,4), $p < 0,001$. Медиана ОВ статистически значимо отличалась для мужчин и женщин и составила 123,4 (95 % ДИ 98,8 — 147,9) и 177,0 (95 % ДИ 148,6 — 205,4) соответственно ($p = 0,001$).

В когорте доминировали больные с критерияльным ХЛЛ ($n = 937$, 98 %), и лишь 20 (2 %) больных имели ЛМЛ. Стадия на момент постановки диагноза документирована у 870 пациентов с ХЛЛ и у всех пациентов с ЛМЛ (табл. 1).

Мутационный статус VH-генов исследовали у 114 пациентов (11,9 %). *M-CLL* был выявлен у 54 (47,3 %), *U-CLL* — у 60 (52,6 %). У лиц моложе 65 лет на момент постановки диагноза немутированный вариант VH-генов обнаружен у 48 (57 %) из 84 обследованных.

Цитогенетические исследования (стандартное кариотипирование и (или) FISH) до начала терапии 1-й линии (независимо от того, проводилась она в дальнейшем или нет) выполнены 193 (20,2 %) из 957. Частота выявляемых хромосомных aberrаций показана в табл. 1. В 31 (16,1 %) случае была выявлена del17p, в том числе 7 случаев КК с del17p. Еще 2 (1 %) пациента имели КК без del17p. На разных этапах заболевания цитогенетические исследования выполнены 252 (26,3 %) пациентам (включая 193 пациента, которым они проводились до начала 1-й линии терапии). В целом случаи с del17p, в том числе в сочетании с КК, составили 64 (25,4 %).

Стратификация риска по модифицированной системе стадирования K. Rai [46] выполнена у 870 пациентов с ХЛЛ: низкого (0 стадия) — 351 (40,3 %), промежуточного (I и II стадии) — 430 (49,4 %) и высокого риска (III и IV стадии) — 89 (10,1 %). Общая выживаемость от момента постановки диагноза в зависимости от группы риска показана на рис. 2.

Терапия первой линии. По проанализированной медицинской документации, информация о факте назначения терапии была доступна у 890 пациентов с ХЛЛ и 20 пациентов с ЛМЛ ($n = 20$). Из них лечение было назначено в 405 (45,5 %) случаях.

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов

Table 1

The initial characteristics of patients

Показатель	Абс.	%
Все	957	100
<i>Возраст на момент постановки диагноза</i>		
Медиана/диапазон, лет	65 (23–94)	
Возрастные группы, лет:		
<45	59	6,1
45–64	417	43,6
65–84	439	45,9
≥85	42	4,4
Пол:		
м	442	46,2
ж	515	53,8
<i>Диагноз и стадия</i>		
Хронический лимфолейкоз	937	97,9
Стадия по К. Rai:		
0	351	36,7
I	226	23,6
II	204	21,3
III	54	5,6
IV	35	3,7
НД	67	7,0
Стадия по J. Binet:		
A	514	54,9
B	199	21,2
C	73	7,8
НД	151	16,1
Лимфома из малых лимфоцитов	20	2,1
Стадия по Ann – Arbor (Lugano):		
I	0	0
II	7	3,5
III	4	2,0
IV	9	4,5
Мутационный статус VH-генов	114	11,9
M-CLL (мутированный вариант)	54	47,4
U-CLL (немутированный вариант)	60	52,6
Цитогенетические исследования	193	20,2
Поломки не выявлены	67	34,7
Изолированная del13q	39	20,2
Всего с del11q, в том числе:	30	15,5
изолированная del11q	12	6,2
сочетанные поломки с del11q, но без del17p	18	9,3
Изолированная трисомия 12+	11	5,7
Всего с del17p, в том числе:	31	16,1
изолированная del17p	18	9,3
сочетанные поломки с del17p	6	3,1
Комплексный кариотип с del17p	7	3,6
Комплексный кариотип (≥5 поломок) без del17p	2	1,0
Другие и сочетанные поломки без del17p и del11q	13	6,7

Медиана возраста на начало терапии 1-й линии составила 62,6 года (23,5–93,0). Из 20 пациентов с ЛМЛ нуждались в терапии 75 % (15), из них 80 % (12/15) — пациенты с III и IV стадией Ann Arbor. Из 870 пациентов с ХЛЛ терапию получали 390

(44,8 %). При низком риске терапия назначалась в 60 (17,1 %), при промежуточном — в 245 (56,8 %), при высоком — в 84 (94,3 %) случаях. Медиана времени от момента постановки диагноза до начала терапии 1-й линии для всех 405 пациентов составила

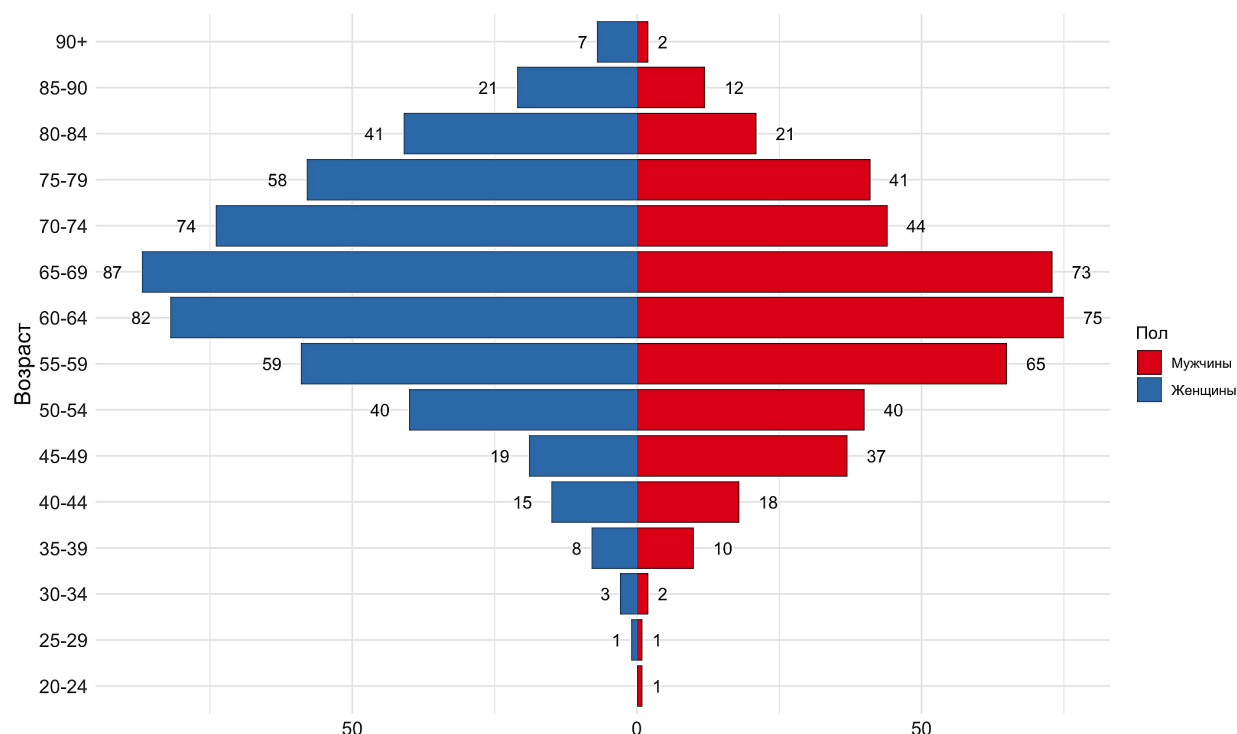


Рис. 1. Гендерные и возрастные характеристики на момент постановки диагноза
Fig. 1. Gender and age characteristics at the time of diagnosis

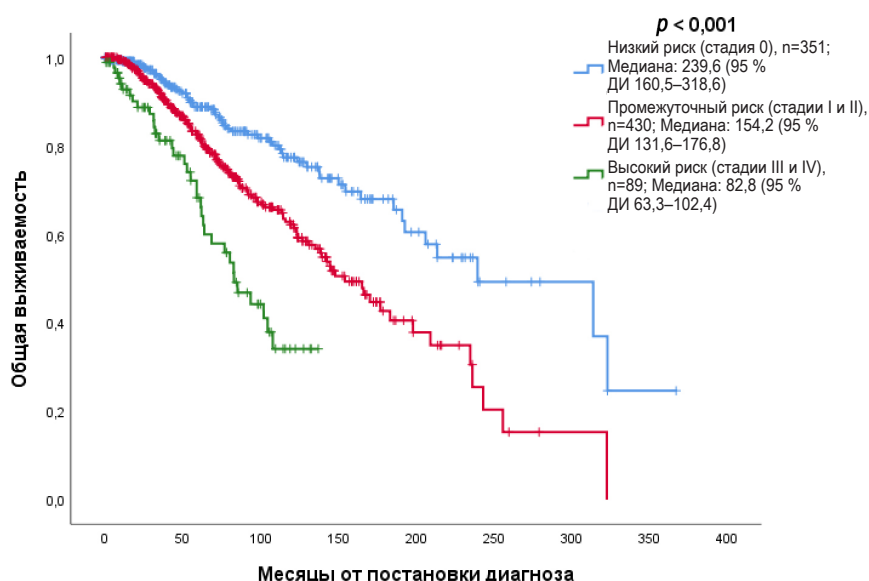


Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от группы риска по модифицированной системе стадирования K. Rai
Fig. 2. Overall survival depending on the risk group depending on the modified K. Rai staging system

12,0 месяца (95 % ДИ 9,0 – 14,9). При ХЛЛ медиана времени до начала терапии в зависимости от группы риска составила 52,5 (95 % ДИ 37,2 – 67,9), 12,2 (95 % ДИ 9,0 – 15,3) и 4,2 (95 % ДИ 2,4 – 6,0) месяца для групп низкого, промежуточного и высокого риска соответственно ($p < 0,001$) (рис. 3).

Из 114 пациентов с известным мутационным статусом VH-генов терапию получали 64 (56,1 %). При этом только 16 (29,6 %) пациентов с *M-CLL*

нуждались в терапии, в то время как при *U-CLL* терапия была показана 48 (80,0 %) пациентам. Время до начала терапии 1-й линии составило 19,5 и 11,9 месяца ($p = 0,247$) для мутированного и немутированного вариантов VH-генов соответственно. Все 33 (16,1 %) пациента с *del17p/КК* нуждались в терапии, медиана времени от постановки диагноза до начала терапии составила 17,7 месяца (95 % ДИ 8,4 – 26,9).

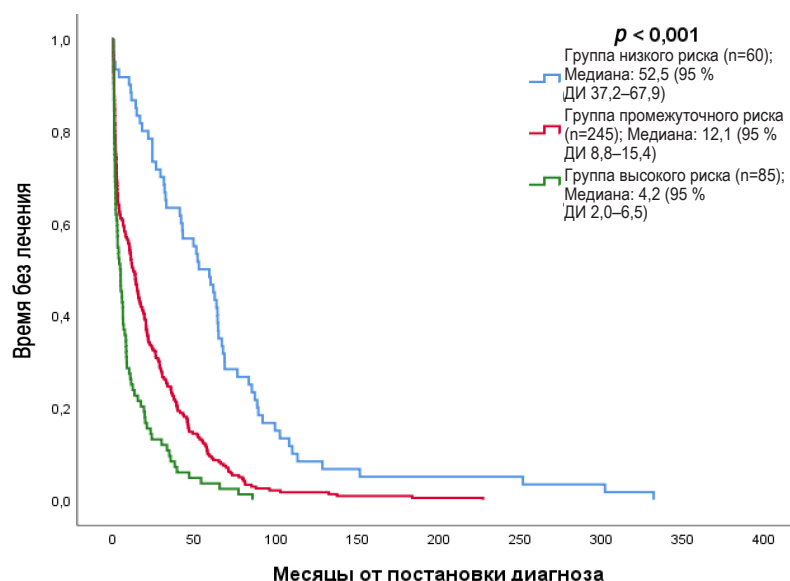


Рис. 3. Время до начала терапии в зависимости от группы риска

Fig. 3. The time to the first treatment depending on the risk group

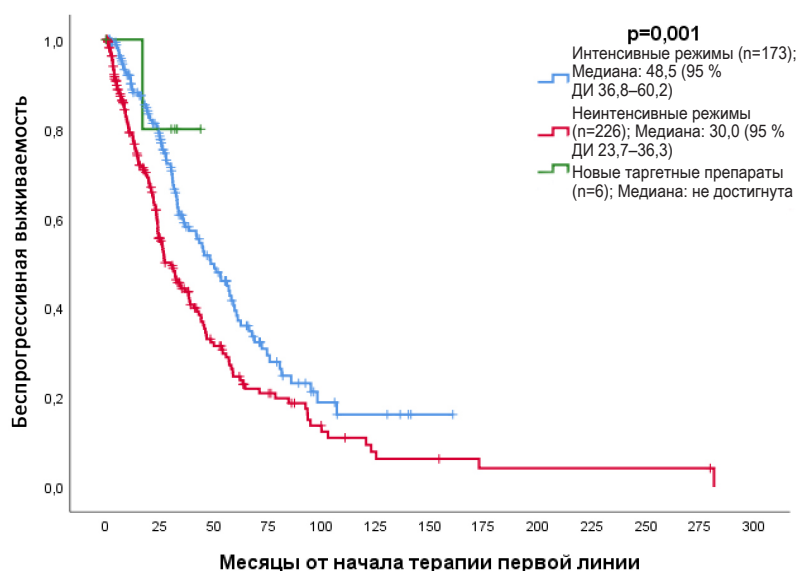


Рис. 4. Беспрогрессивная выживаемость в зависимости от интенсивности и характера терапии

Fig. 4. Progressive-free survival depending on the intensity and type of therapy

Наиболее часто в 1-й линии терапии использовались флударабин-содержащие режимы ($n = 178$, 43,9 %). Режим FCR (от 4 до 6 циклов FCR или FCRLite) получали 120 (29,6 %) пациентов, остальные флударабин-содержащие схемы — 58 (14,3 %). Режим BR назначался у 70 (17,3 %) больных, Хлорамбуцил в монорежиме — 58 (14,3 %), R-СНОР и другие СНОР-подобные режимы (R-СНОР, R-CVP, R-COP, СНОР, CVP, COP) — 37 (9,1 %), Ритуксимаб в монорежиме — 34 (8,4 %), комбинации анти-CD20-моноклональных антител нового поколения (Офатумумаб, Обинутузумаб) с Хлорамбуцилом или Бендамустином — 10 (2,5 %), Ритуксимаб с Хлорамбуцилом — 10 (2,5 %), ингибитор Брутон-тирозинкиназы (ИБТК) — 6 (1,5 %), другие схемы —

2 (0,5 %). Всего ритуксимаб-содержащие режимы использованы у 307 (75,8 %) пациентов. Поддерживающая терапия Ритуксимабом в монорежиме после окончания основного лечения была назначена 50 (12,3 %) пациентам.

Среди 229 пациентов моложе 65 лет флударабин-содержащие схемы назначались 128 (55,9 %). Полноценный режим FCR удалось провести у 95 (74 %) больных. У 176 пациентов старше 65 лет только в 50 (28,4 %) случаях назначались режимы с Флударабином. При этом интенсивность доз удалось соблюсти даже в рамках доз протокола FCRLite только у 22 (12,5 %) больных. Режим BR получали 12 (5,2 %) пациентов моложе 65 лет, всем удалось провести 6 полнодозных циклов. Режим BR также

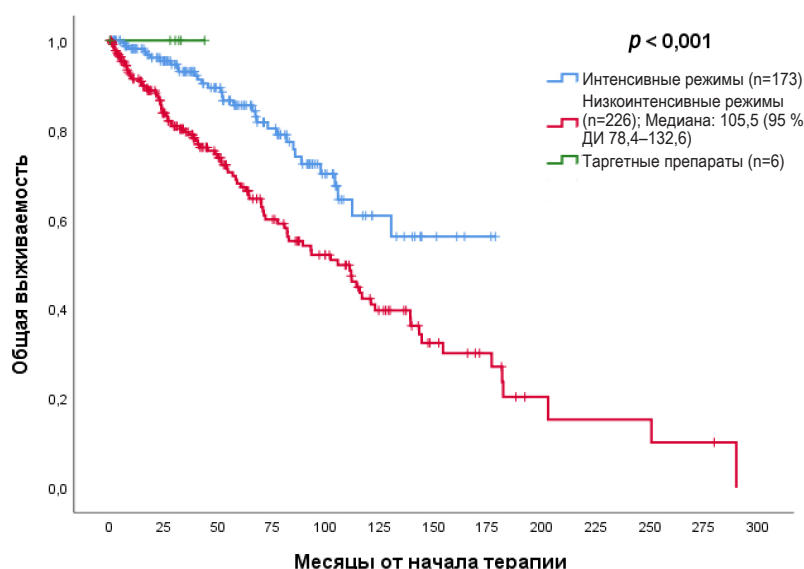


Рис. 5. Общая выживаемость в зависимости от интенсивности и характера терапии

Fig. 5. Overall survival rate depending on the intensity and type of therapy

был использован у 45 больных старше 65 лет, однако 6 циклов удалось провести только в 25 (55,6 %) случаях.

Эффективность терапии первой линии. Для оценки эффективности ХТ- и ИХТ-режимов все 405 пациентов, получивших терапию 1-й линии, были разделены на 3 подгруппы. Первую составили пациенты (n = 173), которым были проведены условно интенсивные режимы: 4–6 циклов протокола FCR или FCRLite и не менее 6 циклов RB, или OfaB (Офатумумаб + Бендамустин), или GB (Обинутузумаб + Бендамустин). Все остальные пациенты были отнесены в подгруппу получивших неинтенсивные режимы (n = 226). Третью подгруппу составили пациенты, получающие новые таргетные препараты (n = 6).

Медиана наблюдения для всех пациентов от начала 1-й линии терапии составила 43,8 месяца (диапазон — 0,1 — 289,9), в том числе для пациентов, получавших интенсивные режимы, — 55,0 месяца (1,3 — 178,4), неинтенсивные режимы — 39,1 месяца (0,1 — 289,9), новые таргетные препараты — 31,1 месяца (0,1 — 43,8).

БПВ и ОВ пациентов в этих подгруппах показаны на рис. 4; 5. Медиана БПВ на 18,5 месяца оказалась больше в подгруппе пациентов, которым проводили интенсивные режимы ($p = 0,001$). Интенсивность терапии 1-й линии также статистически значимо влияла на ОВ: в подгруппе пациентов, получивших интенсивные режимы, она не была достигнута на медиане наблюдения 55 месяцев, при неинтенсивных режимах составила 105,5 месяца ($p < 0,001$). В подгруппе пациентов, получавших ИБТК, медианы БПВ и ОВ не были достигнуты на сроке наблюдения в 31 месяц.

Влияние возраста (<65 и ≥65 лет) на возможность проведения интенсивной терапии и ее

эффективности (параметры БПВ, ОВ, ЧОО, ПО) показано в табл. 2. Медиана БПВ для всех пациентов на терапии 1-й линии составила 38,4 месяца, медиана ОВ — 116,7 месяца.

Для пациентов, получивших ИХТ- и ХТ-режимы, медиана БПВ не отличалась в возрастных подгруппах независимо от интенсивности терапии. Для интенсивных режимов она составила 48,5 месяца, для низкоинтенсивных режимов — 30,0 месяца. Медиана ОВ на интенсивных режимах не была достигнута для пациентов <65 лет (медиана наблюдения — 55 месяцев), для старшей группы составила 130,2 месяца, но эта разница не была статистически значимой ($p = 0,569$). Однако на неинтенсивных режимах разница медиан ОВ по возрастным группам статистически значимо и существенно отличалась: 154,2 месяца для пациентов <65 лет и 70,1 месяца (более чем в 2 раза) для пациентов ≥65 лет ($p < 0,001$).

Параметры БПВ и ОВ в зависимости от мутационного статуса VH-генов приведены в табл. 3. Из анализа исключены 6 пациентов, получавших ИБТК. Статистически значимо отличались медианы БПВ для *M-CLL* и *U-CLL* и составили 72,1 против 26,4 месяца соответственно. В зависимости от интенсивности режима терапии: БПВ составила 56,9 и 93,4 месяца для *M-CLL* и 30,9 и 15,5 для *U-CLL*, на интенсивных и неинтенсивных режимах соответственно, но эта разница не была статистически значимой для обоих вариантов мутационного статуса ($p = 0,066$ и $p = 0,702$ соответственно). Статистической значимости в разнице медиан ОВ в зависимости от мутационного статуса достигнуто не было.

Цитогенетические исследования выполнены у 85 пациентов, получивших 1-ю линию терапии. В анализ ОВ и БПВ не включались пациенты,

Таблица 2

Эффективность терапии 1-й линии с учетом возраста и интенсивности проводимой терапии

Table 2

The effectiveness of the first-line therapy according to the age and intensity of the therapy

N = 405	Возраст на начало 1-й линии терапии, лет	Число пациентов		Беспрогрессивная выживаемость		Общая выживаемость		Общий ответ, n (%)	Полный ответ, n (%)
		n	%	медиана, месяцы	95 % ДИ	медиана, месяцы	95 % ДИ		
Вся когорта	Все	405	100	38,4	32,0 – 44,8	116,7	98,5 – 134,9	283 (69,9)	109 (26,9)
	<65	229	56,5	38,5	30,6 – 46,4	176,7	127,5 – 225,9	174 (76,0)	78 (34,1)
	≥65	176	43,8	34,7	24,6 – 44,7	89,3	70,1 – 108,6	109 (62,0)	31 (17,6)
Значение p				p = 0,765		p < 0,001			
Интенсивные режимы	Все	173	100	48,5	36,8 – 60,2	НД	159 (91,9)	77 (44,5)	
	<65	122	70,5	48,5	36,9 – 60,1	НД	113 (92,6)	55 (45,0)	
	≥65	51	29,5	53,0	32,0 – 74,1	130,2	43,1 – 217,3	46 (90,1)	22 (43,0)
Значение p				p = 0,298		p = 0,569			
Неинтенсивные режимы	Все	226	100	30,0	23,7 – 36,3	105,5	78,4 – 132,6	119 (52,7)	29 (12,8)
	<65	101	44,7	30,0	22,7 – 37,3	154,2	94,2 – 214,2	56 (55,4)	20 (19,8)
	≥65	125	55,3	27,0	15,9 – 38,0	70,1	49,5 – 90,6	63 (50,4)	9 (7,2)
Значение p				p = 0,971		p < 0,001			
ИБТК	Все	6	100	НД	НД	5 (83,3)	3 (50,0)		
	<65	6	100	НД	НД	5 (83,3)	3 (50,0)		
	≥65	0	–	–	–	–	–	–	–

Примечание: ДИ – доверительный интервал; интенсивные режимы: ≥4 – 6 циклов FCR или FCRLite, или не менее 6 циклов BR. OfaB, GB; неинтенсивные режимы: все остальные ХТ- и ИХТ-режимы; ИБТК – ингибиторы Брутон-тирозинкиназы; НД – не достигнута.

получавшие ИБТК. Параметры ОВ и БПВ в зависимости от наличия или отсутствия del17p/КК приведена в табл. 4.

Получены статистически значимые отличия БПВ в зависимости от наличия del17p/КК как на интенсивных, так и на неинтенсивных режимах: 32,1 при отсутствии против 7,2 месяца при наличии del17p/КК ($p = 0,022$) для интенсивных и 19,7 при отсутствии del17p/КК против 4,0 при наличии del17p/КК ($p = 0,002$) для неинтенсивных режимов. При отсутствии неблагоприятного кариотипа медиана ОВ не была достигнута на медиане наблюдения 55 месяцев и при наличии составила 52,2 месяца ($p < 0,001$). Разница в медианах ОВ на неинтенсивных режимах по этому параметру не была статистически значимой.

Рецидивы и прогрессирование. У 166 (41,0 %) пациентов, получавших терапию 1-й линии, на момент проведения анализа не отмечалось рецидивов или прогрессирования. Медиана ОВ не была достигнута за период наблюдения (медиана наблюдения – 43,8 месяца). Около половины из

этих пациентов (48,8 %, 81/166) получили интенсивные режимы терапии, новые таргетные препараты – 3 % (5/166). У 140 (84,3 %) больных был достигнут ответ. У 26 оставшихся пациентов ответ оценивался как стабилизация заболевания, и из этой группы пациентов никто не получал интенсивной терапии.

Из всех 405 пациентов, получавших терапию, у 211 (52,1 %) проведена только 1-я линия терапии, 89 (22,0 %) – 2 линии, 105 (27,0 %) – 3 и более линии. АллоТГСК выполнена 5 пациентам после достижения ответа на 1-ю линию терапии выполнена (2 – после 6 циклов FCR, 3 – после ИБТК).

Рецидивы и прогрессирование заболевания после 1-й линии терапии развились у 241 (59,5 %) пациентов. Доля ранних (<24 месяцев) [47] рецидивов и прогрессирования составила 47,2 %. ОВ пациентов с ранним прогрессированием заболевания показана на рис. 6.

Изучение медико-социальных и клинических характеристик пациентов с ХЛЛ, включающих в себя прогностические факторы, вариантов

Таблица 3

Эффективность терапии 1-й линии в зависимости от мутационного статуса VH-генов

Table 3

The effectiveness of the first-line therapy depending on the mutation status of VH genes

Интенсивность режима	Мутацион- ный статус VH-генов	Число пациентов		Беспрогрессивная выживаемость		Общая выживаемость	
		n	%	медиана, месяцы	95 % ДИ	медиана, месяцы	95 % ДИ
Для всех	Все	64					
	<i>M-CLL</i>	16	25,0	72,1	49,0 – 95,2	НД	
	<i>U-CLL</i>	48	75,0	26,4	11,2 – 21,7	250,7	31,6 – 469,7
Значение p				p<0,001		p=0,475	
Интенсивные режимы	Все	39					
	<i>M-CLL</i>	8	20,5	56,9	37,7 – 76,1	НД	
	<i>U-CLL</i>	31	79,5	30,9	22,6 – 39,1	НД	
Значение p				p=0,006		p=0,846	
Неинтенсивные режимы	Все	25					
	<i>M-CLL</i>	8	32,0	93,4	91,2 – 95,6	НД	
	<i>U-CLL</i>	17	68,0	15,5	12,3 – 18,6	144,3	90,6 – 297,1
Значение p				p=0,014		p=0,155	

Примечание: *M-CLL* — мутированный вариант генов варибельных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов; *U-CLL* — немутированный вариант генов варибельных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов; интенсивные режимы: ≥ 4 –6 циклов FCR или FCRLite, или не менее 6 циклов BR. OfaB, GB; неинтенсивные режимы: все остальные ХТ- и ИХТ-режимы; НД — не достигнута.

Таблица 4

Эффективность терапии 1-й линии в зависимости от наличия del17p/KK

Table 4

The effectiveness of the first-line therapy depending on the presence of del17p/KK

Интенсивность режима	del17p/KK	Число пациентов		Беспрогрессивная выживаемость		Общая выживаемость	
		п	%	медиана, месяцы	95 % ДИ	медиана, месяцы	95 % ДИ
Для всех		85					
	Нет	69	81,2	25,4	20,1 – 30,7	НД	
	Есть	16	18,8	6,4	2,4 – 10,5	66,0	39,1 – 93,0
Значение p				p<0,001		p=0,018	
Интенсивные режимы		45					
	Нет	37	82,2	32,1	29,6 – 34,6	НД	
	Есть	8	17,8	7,2	0,7 – 13,7	52,2	0,0 – 120,7
Значение p				p=0,022		p<0,001	
Неинтенсивные режимы		40					
	Нет	32	80,0	19,7	12,1 – 27,3	72,0	61,4 – 82,5
	Есть	8	20,0	4,0	2,6 – 5,4	111,7	2,3 – 224,3
Значение p				p=0,002		p=0,817	

Примечание: интенсивные режимы: ≥ 4 –6 циклов FCR или FCRLite, или не менее 6 циклов BR. OfaB, GB; неинтенсивные режимы: все остальные ХТ- и ИХТ-режимы; НД — не достигнута.

назначаемого лечения и причин, по которым назначается или не назначается та или иная терапия, ее эффективность и переносимость — актуальные вопросы ведения пациентов с ХЛЛ в условиях реальной клинической практики. Совокупность

этих данных позволяет рационально распределять ресурсы здравоохранения и, тем самым, оптимизировать тактику ведения и выбор эффективной терапии, что, в конечном итоге, влияет на выживаемость пациентов с ХЛЛ в целом.

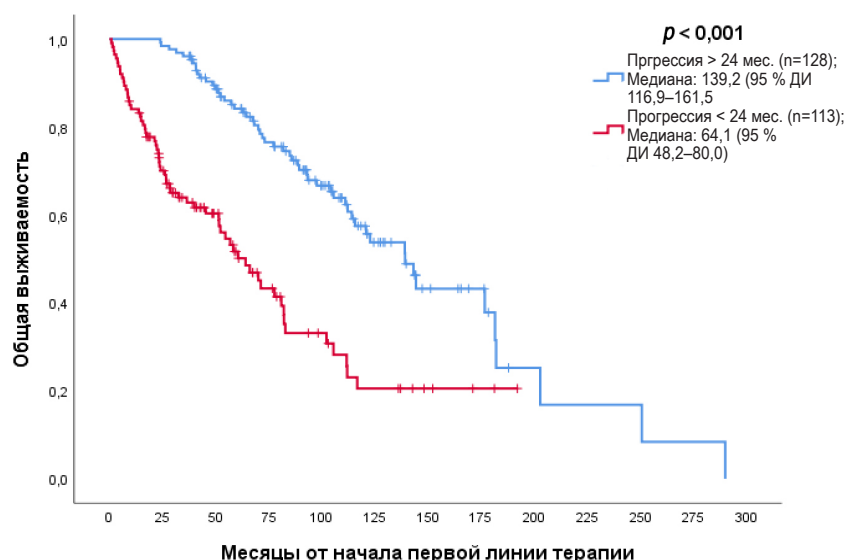


Рис. 6. Общая выживаемость в зависимости от сроков прогрессирования
Fig. 6. Overall survival depending on the time of progression

В нашем исследовании медиана возраста на момент постановки диагноза составила 65 лет, в то время как, по данным крупных европейских популяционных исследований [4], она составляет 70–72 года. Анализ по возрастным подгруппам позволил выявить тенденцию к уменьшению процента мужчин с увеличением возраста на момент постановки диагноза: в подгруппе от 23 до 44 лет мужчин — 54,0 %, в подгруппе 45–64 года — 52,0 %, в подгруппе 65–84 года — 40,7 % и в подгруппе старше 85 лет — 33,3 %. Такая динамика гендерного признака объясняется главным образом ожидаемой продолжительностью жизни мужчин и женщин в РФ: по последним обновленным данным ВОЗ, ожидаемая продолжительность жизни мужчин в РФ составляет 66,41 года, в то время как женщин — 77,17 года [48].

Медиана общей выживаемости по половому признаку статистически значимо отличалась у мужчин (123,4 месяца — 10,25 года) и женщин (177,0 месяца — 14,75 года): у мужчин она оказалась на 4,5 года короче. Это объясняется, в том числе, почти в 2 раза (231 против 120) большим числом ранних стадий у женщин на момент постановки диагноза, с одной стороны, и большей продолжительностью их жизни — с другой.

Стадия заболевания на момент постановки диагноза является одним из независимых факторов, определяющих прогноз пациента [13]. В нашем исследовании ОВ пациентов с 0 стадией по К. Rai приближалась к 20 годам, с I и II стадиями — около 13 лет, с III и IV — около 7 лет от момента постановки диагноза, что отличается в лучшую сторону по сравнению с оригинальными исследованиями К. Rai, в которых медианы ОВ составили 12,5, 7,5 и 1,5 года для групп низкого, промежуточно-го и высокого риска соответственно [6, 46]. Это,

безусловно, связано с достижением значимых успехов в терапии ХЛЛ за последние десятилетия.

Нами показано, что исходная стадия заболевания определяет как процент нуждающихся в терапии (17 % для 0 стадии, 57 % для стадий I–II и 94 % для стадий III–IV), так и время до начала 1-й линии терапии (около 4,5 года для 0 стадии, 1 год для стадий I–II и 4 месяца для стадий III–IV). Таким образом, система клинического стадирования, разработанная около 45 лет назад К. Rai, сохраняет свою актуальность, что продемонстрировано и в данном исследовании.

В связи с крайней гетерогенностью течения ХЛЛ, далеко не вся популяция пациентов нуждается в терапии. В нашем исследовании доля пациентов с известным фактом проводимого лечения составила 45,5 %. Подобные же цифры показаны в ряде других крупных исследований: так, по данным R. Weide et al. [49], из 724 включенных в исследование пациентов 335 (46 %) нуждались в терапии.

Благодаря внедрению методики определения мутационного статуса генов вариабельного участка тяжелых цепей иммуноглобулинов в середине 2018 г., к настоящему времени в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой обследованы 11,9 % всех наблюдаемых пациентов. По нашим данным, соотношение *M-CLL* к *U-CLL* составляет 0,9 (47,3 и 52,6 % соответственно), хотя это отношение нельзя считать истинным, так как в большинстве случаев на исследование мутационного статуса VH-генов направлялись пациенты, нуждающиеся в терапии, а именно: у них чаще выявляется немутированный вариант [24, 25]. В нашем исследовании показано, что из 114 обследованных пациентов 80 % с *U-CLL* и только 30 % с *M-CLL* нуждались в терапии. В то же время не получено статистически значимой разницы времени до начала терапии 1-й линии:

она составила порядка 12 месяцев для *U-CLL* и около 20 месяцев для *M-CLL* ($p=0,247$). Это может быть связано с малой группой пациентов с *M-CLL*, получавших терапию, и требует более широкого охвата обследуемых пациентов для дальнейшего изучения вопроса. Нами получены данные о негативном влиянии *U-CLL* на медиану БПВ как на интенсивных, так и на неинтенсивных режимах. Для последних она оказалась менее 24 месяцев и составила 15,5 месяцев. Статистически значимой разницы влияния варианта мутационного статуса *VH*-генов на ОВ нами получено не было, что требует дальнейшего изучения данного параметра на большей выборке пациентов.

Доля всех случаев с *del17p* среди первичных пациентов составила 16,1 %, что выше по сравнению с другими исследованиями [13], но объясняется тем, что цитогенетические исследования в нашем случае назначались в подавляющем большинстве пациентам с «активным ХЛЛ» (т. е. имеющим показания к терапии), в то время как при индолентном течении заболевания статус *del17p* исследовался крайне редко. Терапия была назначена всем этим пациентам. Медиана времени от постановки диагноза до начала терапии составила 18 месяцев. При наличии *del17p*/КК медиана БПВ, как на интенсивных, так и на неинтенсивных режимах, не превышала 8 месяцев. На интенсивных режимах наличие *del17p*/КК сокращало медиану ОВ до 4,3 года, по сравнению с недостигнутой медианой при ее отсутствии ($p<0,001$, медиана наблюдения — 55,0 месяца). На неинтенсивных режимах разницы в медиане ОВ по этому маркеру прогноза не получено.

Популярность назначения флударабин-содержащих (44 %) и ритуксимаб-содержащих режимов в 1-й линии (76 %), безусловно, объясняется доступностью данных препаратов за счет Федеральной программы льготного лекарственного обеспечения, действующей в РФ с 2007 г. В то же время из-за недоступности в рутинной практике полностью гуманизированного моноклонального анти-CD20-антитела 1-го поколения Офатумумаба и более эффективного анти-CD20-антитела 2-го поколения Обинтузумаба, их назначение ничтожно мало (суммарно 2,5 % — все в рамках клинических исследований). В терапии ХЛЛ/ЛМЛ также часто используются R-СНОР-подобные режимы (почти 10 % всех вариантов режимов 1-й линии), в то время как их эффективность значительно уступает стандартным ИХТ-режимам: без учета факторов риска медиана БПВ на терапии R-СНОР-подобными режимами составила 23,3 месяца, а на стандартных ИХТ-режимах — 48,5 месяца. Медиана ОВ не достигнута на медиане наблюдения (43,8 месяца) на стандартных ИХТ-режимах и составила 120,9 месяца на R-СНОР-подобных режимах.

Таргетные препараты (для всех ИБТК) назначались в 1-й линии лишь в 6 случаях и показали

наилучшие результаты лечения (медианы БПВ и ОВ не достигнуты). Все эти пациенты имеют *del17p*-мутацию *TP53*.

Принципиальными относительно долгосрочной эффективности явились интенсивность ХТ- и ИХТ-режимов и возраст на начало терапии 1-й линии. Среди лиц <65 лет на интенсивной терапии были наилучшие результаты: медиана ОВ не достигнута, медиана БПВ более 4 лет, для пожилых пациентов медиана ОВ составила почти 11 лет, БПВ приблизилась к 4,5 года, хотя разница с группой молодых пациентов не явилась статистически значимой ($p=0,569$). ЧОО на интенсивных режимах составляла выше 90 % (порядка 45 % ПО для всех возрастных групп).

На менее интенсивных режимах статистически значимо отличались параметры ОВ и БПВ для пациентов <65 лет по сравнению с интенсивными режимами: медиана ОВ достигалась и составляла 12,8 года, медиана БПВ сокращалась с 4 до 2,5 года по сравнению с интенсивными режимами ($p=0,004$). Еще более худшие результаты на неинтенсивных режимах показали пожилые пациенты: медиана ОВ статистически значимо отличалась более чем в 2 раза от таковой у молодых пациентов, при этом БПВ существенно не отличалась (в обеих возрастных группах — порядка 2,5 года). На неинтенсивных режимах ЧОО не превышала 55 % (для обеих возрастных групп), частота ПО приближалась к 20 % для молодых пациентов и не достигала 10 % у пожилых.

Существенным фактором неудачи терапии первой линии явилась возможность назначения флударабин- или бендамустин-содержащих режимов в сочетании с моноклональными анти-CD20-антителами и выполнение запланированного объема лечения в зависимости от возраста. В нашем исследовании неинтенсивные режимы назначались на 20 % чаще группе пациентов ≥65 лет. Влияние возраста и интенсивности терапии 1-й линии, как на общую выживаемость, так и на риск раннего рецидива/прогрессирования был отражен в работе Inhye E. Ahn et al. [47].

Факт раннего прогрессирования статистически значимо влиял на общую выживаемость пациентов: медианы составили 11,6 года при прогрессировании позже, чем через 2 года от начала терапии, против 5,3 года при прогрессировании ранее, чем через 2 года.

ВЫВОДЫ

1. Данная работа является одной из первых работ в РФ, отражающих медико-социальные характеристики пациентов с ХЛЛ в периоде наблюдения 10 лет. Не являясь эпидемиологическими, полученные результаты, тем не менее, указывают на возможные отличия от европейских данных, в частности, по медиане возраста на момент постановки диагноза и гендерным характеристикам.

2. Показана достаточная эффективность стандартных протоколов ИХТ при условии выполнения запланированного объема лечения. Снижение интенсивности терапии значительно ухудшает прогноз пациентов, особенно старшей возрастной группы, что требует внедрения новых подходов к их терапии.

3. Комбинация из таких прогностических параметров, как исходная стадия заболевания, мутационный статус VH-генов и наличие del17p/КК, позволяет отчетливо выделять группу пациентов с неблагоприятным прогнозом, для которой целесообразно использовать либо интенсивные программы ИХТ, либо таргетную терапию в 1-й линии.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rozman C., Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333, № 16. – P. 1052–1057. Doi: 10.1056/NEJM199510193331606.
2. B-cell prolymphocytic leukaemia / D. Catovsky, H. K. Muller-Hermelink, E. Montserrat, N. L. Harris. In: Harris N. L., Stein H., Vardiman J. W., eds. *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* – Lyon, France: IARC Press, 2001. – P. 131–132.
3. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2007 // *CA Cancer J. Clin.* – 2007. – Vol. 57, № 1. – P. 43–66. Doi: 10.3322/canjclin.57.1.43.
4. Sant M., Allemani C., Tereanu C. et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project // *Blood.* – 2010. – Vol. 116, № 19. – P. 3724–3734. Doi: 10.1182/blood-2010-05-282632.
5. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
6. Rai K. R., Sawitsky A., Cronkite E. P. et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* – 1975. – Vol. 46, № 2. – P. 219–234. Doi: 10.1182/blood-2016-08-737650.
7. Binet J. L., Auquier A., Dighiero G. et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis // *Cancer.* – 1981. – Vol. 48, № 1. – P. 198–206. Doi: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cn-cr2820480131>3.0.co;2-v
8. Ballman K. V. Biomarker: Predictive or Prognostic? // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 33. – P. 3968–3971. Doi: 10.1200/JCO.2015.63.3651.
9. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A. et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343, № 26. – P. 1910–1916. Doi: 10.1056/NEJM200012283432602.
10. Bieganski K. T., Attardi L. D. Deconstructing p53 transcriptional networks in tumor suppression // *Trends. Cell. Biol.* – 2012. – Vol. 22, № 2. – P. 97–106. Doi: 10.1016/j.tcb.2011.10.006.
11. Landau D. A., Tausch E., Taylor-Weiner A. N. et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse // *Nature.* – 2015. – Vol. 526, № 7574. – P. 525–530. Doi: 10.1038/nature15395.
12. Hallek M., Cheson B. D., Catovsky D. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL // *Blood.* – 2018. – Vol. 131, № 25. – P. 2745–2760. Doi: 10.1182/blood-2017-09-806398.
13. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, № 6. – P. 779–790. Doi: 10.1016/S1470-2045(16)30029-8.
14. Zenz T., Mertens D., Küppers R. et al. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia // *Nat. Rev. Cancer.* – 2010. – Vol. 10, № 1. – P. 37–50. Doi: 10.1038/nrc2764.
15. Hamblin T. J., Davis Z., Gardiner A. et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* – 1999. – Vol. 94, № 6. – P. 1848–1854.
16. Damle R. N., Wailly T., Fais F. et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* – 1999. – Vol. 94, № 6. – P. 1840–1847.
17. Thompson P. A., Tam C. S., O'Brien S. M. et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* – 2016. – Vol. 127, № 3. – P. 303–309. Doi: 10.1182/blood-2015-09-667675.
18. Baliakas P., Jeromin S., Iskas M. et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact // *Blood.* – 2019. – Vol. 133, № 11. – P. 1205–1216. Doi: 10.1182/blood-2018-09-873083.
19. Rai K. R., Peterson B. L., Appelbaum F. R. et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343, № 24. – P. 1750–1757. Doi: 10.1056/NEJM200012143432402.
20. Knauf W. U., Lissitchkov T., Aldaoud A. et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial // *Br. J. Haematol.* – 2012. – Vol. 159, № 1. – P. 67–77. Doi: 10.1111/bjh.12000.
21. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376, № 9747. – P. 1164–1174. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
22. Tsiara S., Christou L., Konstantinidou P. et al. Severe autoimmune hemolytic anemia following fludarabine therapy

in a patient with chronic lymphocytic leukemia // *Am. J. Hematol.* – 1997. – Vol. 54, № 4. – P. 342.

23. Gonzalez H., Leblond V., Azar N. et al. Severe autoimmune hemolytic anemia in eight patients treated with fludarabine // *Hematol. Cell. Ther.* – 1998. – Vol. 40, № 3. – P. 113–118.

24. Martell R. E., Peterson B. L., Cohen H. J. et al. Analysis of age, estimated creatinine clearance and pretreatment hematologic parameters as predictors of fludarabine toxicity in patients treated for chronic lymphocytic leukemia: a CAL-GB (9011) coordinated intergroup study // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 50, № 1. – P. 37–45. Doi: 10.1007/s00280-002-0443-5.

25. Leparrier M., Reman O., Troussard X. Pure red-cell aplasia with fludarabine for chronic lymphocytic leukaemia // *Lancet.* – 1993. – Vol. 342, № 8870. – P. 555.

26. Cuneo A., Marchetti M., Barosi G. et al. Appropriate use of bendamustine in first-line therapy of chronic lymphocytic leukemia. Recommendations from SIE, SIES, GITMO Group // *Leuk. Res.* – 2014. – Vol. 38, № 11. – P. 1269–1277. Doi: 10.1016/j.leukres.2014.06.017.

27. Eichhorst B., Fink A. M., Bahlo J. et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, № 7. – P. 928–942. Doi: 10.1016/S1470-2045(16)30051-1.

28. Nikitin E., Kisilichina D., Zakharov O. et al. Randomised Comparison Of FCRLite And ClbR (Chlorambucil Plus Rituximab) Regimens In Elderly Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia // *Hematologica.* – 2013. – Vol. 98, № 1. – P. 473.

29. Foon K. A., Mehta D., Lentzsch S. et al. Long-term results of chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine, cyclophosphamide and high-dose rituximab as initial treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* – 2012. – Vol. 119, № 13. – P. 3184–3185. Doi: 10.1182/blood-2012-01-408047.

30. Shvidel L., Shtalrid M., Bairey O. et al. Conventional dose fludarabine-based regimens are effective but have excessive toxicity in elderly patients with refractory chronic lymphocytic leukemia // *Leuk. Lymphoma.* – 2003. – Vol. 44, № 11. – P. 1947–1950. Doi: 10.1080/1042819031000110991.

31. Goede V., Fischer K., Busch R. et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370, № 12. – P. 1101–1110. Doi: 10.1056/NEJMoa1313984.

32. Byrd J. C., Furman R. R., Coutre S. E. et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369, № 1. – P. 32–42. Doi: 10.1056/NEJMoa1215637.

33. Stilgenbauer S., Eichhorst B., Schetelig J. et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36, № 19. – P. 1973–1980. Doi: 10.1200/JCO.2017.76.6840.

34. Byrd J. C., Furman R. R., Coutre S. E. et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study // *Clin. Cancer Res.* – 2020. – Vol. 26, № 15. – P. 3918–3927. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2856.

35. Farooqui M. Z., Valdez J., Martyr S. et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16, № 2. – P. 169–176. Doi: 10.1016/S1470-2045(14)71182-9.

36. Stilgenbauer S., Eichhorst B., Schetelig J. et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36, № 19. – P. 1973–1980. Doi: 10.1200/JCO.2017.76.6840.

37. Стадник Е. А., Никитин Е. А., Бидерман Б. В. и др. Ретроспективное сравнение эффективности и токсичности режимов лечения FC и FCR у первичных больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом // *Онкогематология.* – 2008. – Т. 1, № 2. – С. 39–46.

38. Зуховицкая Е., Фиясь А., Чайковская О. Клиническая эффективность комбинации бендамустина + ритуксимаб в первой линии терапии хронического лимфолейкоза, а также у пациентов с рецидивом заболевания // *Журн. ГрГМУ.* – 2015. – Т. 1, № 49. – С. 114–116.

39. Никитин Е. А., Дмитриева Е. А., Пантелеев М. А. и др. Ибрутиниб в лечении рефрактерного хронического лимфолейкоза // *Клин. онкогематология.* – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 271–281.

40. Ибрутиниб в лечении рецидивов хронического лимфолейкоза / Е. А. Стадник, Н. С. Тимофеева, В. В. Стругов, А. Ю. Зарицкий // *Клин. онкогематология.* – 2018. – Т. 11, № 1. – С. 42–49.

41. Избранные вопросы онкогематологии / под ред. акад. И. В. Поддубной. В 2 т. Т. 2. Хронический лимфолейкоз. – М.: Буки Веди, 2017. – 85 с.

42. Hallek M., Cheson B. D., Catovsky D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines // *Blood.* – 2008. – Vol. 111, № 12. – P. 5446–5456. Doi: 10.1182/blood-2007-06-093906.

43. Cheson B., Fisher R., Barrington S. et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma – the Lugano Classification // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 3059–3068.

44. Rosenquist R., Ghia P., Hadzidimitriou A. et al. Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: updated ERIC recommendations // *Leukemia.* – 2017. – Vol. 31, № 7. – P. 1477–1481. Doi: 10.1038/leu.2017.125.

45. Kaplan E. L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations // *J. Am. Statis. Assn.* – 1958. – Vol. 53, № 282. – P. 457–481.

46. Rai K. R., Han T. Prognostic factors and clinical staging in chronic lymphocytic leukemia // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* – 1990. – Vol. 4, № 2. – P. 447–456.

47. Ahn I. E., Farber C. M., Davids M. S. et al. Early progression of disease as a predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia // *Blood Adv.* – 2017. – Т. 1, № 25. – С. 2433–2443. Doi: 10.1182/bloodadvances.2017011262.

48. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/publications/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/indicator-group-details/GHO/life-expectancy-and-healthy-life-expectancy>, as of 08/2020 (дата обращения: 12.08.2020).

49. Weide R., Feiten S., Chakupurakal G. et al. Survival improvement of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in routine care 1995-2017 // *Leuk. Lymphoma.* – 2020. – Vol. 61, № 3. – P. 557–566. Doi: 10.1080/10428194.2019.1680840.

REFERENCES

1. Rozman C., Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1995;333(16):1052–1057. Doi: 10.1056/NEJM199510193331606.

2. Catovsky D., Muller-Hermelink H. K., Montserrat E., Harris N. L. B-cell prolymphocytic leukaemia. In: Harris N. L., Stein H., Vardiman J. W., eds. *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France, IARC Press, 2001:131–132.
3. Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Thun M. J. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(1):43–66. Doi: 10.3322/canjclin.57.1.43.
4. Sant M., Allemani C., Tereanu C. et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724–3734. Doi: 10.1182/blood-2010-05-282632.
5. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V., eds. *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. Moscow, P. A. Herzen Moscow state medical research Institute branch of the Federal state budgetary institution «NMIC of radiology» of the Ministry of health of Russia, 2019. (In Russ.).
6. Rai K. R., Sawitsky A., Cronkite E. P., Chanana A. D., Levy R. N., Pasternack B. S. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;128(17):2109. Doi: 10.1182/blood-2016-08-737650.
7. Binet J. L., Auquier A., Dighiero G. et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198–206. Doi: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cnrcr2820480131>3.0.co;2-v.
8. Ballman K. V. Biomarker: Predictive or Prognostic? *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3968–3971. Doi: 10.1200/JCO.2015.63.3651.
9. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A. et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1910–1916. Doi: 10.1056/NEJM200012283432602.
10. Biegging K. T., Attardi L. D. Deconstructing p53 transcriptional networks in tumor suppression. *Trends Cell Biol*. 2012;22(2):97–106. Doi: 10.1016/j.tcb.2011.10.006.
11. Landau D. A., Tausch E., Taylor-Weiner A. N. et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature*. 2015;526(7574):525–530. Doi: 10.1038/nature15395.
12. Hallek M., Cheson B. D., Catovsky D. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745–2760. Doi: 10.1182/blood-2017-09-806398.
13. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):779–790. Doi: 10.1016/S1470-2045(16)30029-8.
14. Zenz T., Mertens D., Küppers R., Döhner H., Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(1):37–50. Doi: 10.1038/nrc2764.
15. Hamblin T. J., Davis Z., Gardiner A., Oscier D. G., Stevenson F. K. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1848–1854.
16. Damle R. N., Wasil T., Fais F. et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1840–1847.
17. Thompson P. A., Tam C. S., O'Brien S. M. et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127(3):303–309. Doi: 10.1182/blood-2015-09-667675.
18. Baliakas P., Jeromin S., Iskas M. et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood*. 2019;133(11):1205–1216. Doi: 10.1182/blood-2018-09-873083.
19. Rai K. R., Peterson B. L., Appelbaum F. R. et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343(24):1750–1757. Doi: 10.1056/NEJM200012143432402.
20. Knauf W. U., Lissitchkov T., Aldaoud A. et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol*. 2012;159(1):67–77. Doi: 10.1111/bjh.12000.
21. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164–1174. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
22. Tsiara S., Christou L., Konstantinidou P., Panteli A., Briasoulis E., Bourantas K. L. Severe autoimmune hemolytic anemia following fludarabine therapy in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 1997;54(4):342.
23. Gonzalez H., Leblond V., Azar N. et al. Severe autoimmune hemolytic anemia in eight patients treated with fludarabine. *Hematol Cell Ther*. 1998;40(3):113–118.
24. Martell R. E., Peterson B. L., Cohen H. J. et al. Analysis of age, estimated creatinine clearance and pretreatment hematologic parameters as predictors of fludarabine toxicity in patients treated for chronic lymphocytic leukemia: a CALGB (9011) coordinated intergroup study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2002;50(1):37–45. Doi: 10.1007/s00280-002-0443-5.
25. Leporrier M., Reman O., Troussard X. Pure red-cell aplasia with fludarabine for chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*. 1993;342(8870):555.
26. Cuneo A., Marchetti M., Barosi G. et al. Appropriate use of bendamustine in first-line therapy of chronic lymphocytic leukemia. Recommendations from SIE, SIES, GITMO Group. *Leuk Res*. 2014;38(11):1269–1277. Doi: 10.1016/j.leukres.2014.06.017.
27. Eichhorst B., Fink A. M., Bahlo J. et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):928–942. Doi: 10.1016/S1470-2045(16)30051-1.
28. Nikitin E., Kisilichina D., Zakharov O. et al. Randomised Comparison Of FCRLite And ClbR (Chlorambucil Plus Rituximab) Regimens In Elderly Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematologica*. 2013;98 (Suppl 1):473.
29. Foon K. A., Mehta D., Lentzsch S. et al. Long-term results of chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine, cyclophosphamide and high-dose rituximab as initial treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2012;119(13):3184–3185. Doi: 10.1182/blood-2012-01-408047.
30. Shvidel L., Shtalrid M., Bairey O. et al. Conventional dose fludarabine-based regimens are effective but have excessive toxicity in elderly patients with refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(11):1947–1950. Doi: 10.1080/1042819031000110991.
31. Goede V., Fischer K., Busch R. et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1101–1110. Doi: 10.1056/NEJMoa1313984.
32. Byrd J. C., Furman R. R., Coutre S. E. et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic

leukemia. *N Engl J Med.* 2013;369(1):32–42. Doi: 10.1056/NEJMoa1215637.

33. Stilgenbauer S., Eichhorst B., Schetelig J. et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(19):1973–1980. Doi: 10.1200/JCO.2017.76.6840.

34. Byrd J. C., Furman R. R., Coutre S. E. et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study. *Clin Cancer Res.* 2020;26(15):3918–3927. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2856.

35. Farooqui M. Z., Valdez J., Martyr S. et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):169–176. Doi: 10.1016/S1470-2045(14)71182-9.

36. Stilgenbauer S., Eichhorst B., Schetelig J. et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(19):1973–1980. Doi: 10.1200/JCO.2017.76.6840.

37. Stadnik Ye. A., Nikitin Ye. A., Biderman B. V., Salogub G. N., Lorie Yu. Yu., Tsyba N. N., Alexeeva Yu. A., Doronin V. A., Mashuk V. N., Vabishevich R. I., Melikyan A. L., Kolosheina T. I., Kolosova L. Yu., Sudarikov A. B., Kovaleva L. G., Zaritsky A. Yu. Comparison of efficacy and toxicity of FC and FCR regimens in the treatment of primary B-cell chronic lymphocytic leukemia: a retrospective study. *Oncohematology.* 2008;1(2):39–46. (In Russ.).

38. Zukhovskaya E., Fiyas A., Chaykovskaya O. Clinical efficiency of combination of bendamustine + rituximab in first line treatment of chronic lymphocytic leukemia and patients with recurrent disease. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2015;1(49):114–116. (In Russ.).

39. Nikitin E. A., Dmitrieva E. A., Panteleev M. A., Emelina E. I., Ivanova V. L., Kochkareva Yu. B., Arshanskaya E. G., Lazarev I. E., Markova E. E., Mukha L. A., Novitskaya N. G., Pankrashkina M. M., Glazunova V. V., Shubina A. V., Chernysh S. A., Khuazheva N. K., Naumova E. V., Lugovskaya S. A., Pochtar M. E., Obukhova T. N., Vinogradova O. Yu., Gendlin G. E., Ptushkin V. V. Ibrutinib in the Treatment of

Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical oncohematology.* 2017;10(3):271–281. (In Russ.).

40. Stadnik Ye. A., Timofeeva N. S., Strugov V. V., Zaritskii A. Yu. Ibrutinib in the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Clinical oncohematology.* 2018;11(1):42–49. (In Russ.).

41. Poddubnaya I. V., eds. Selected issues of Oncohematology. Chronic lymphocytic leukemia. Moscow, Buki Vedi, 2017;(2):85. (In Russ.).

42. Hallek M., Cheson B. D., Catovsky D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood.* 2008;111(12):5446–5456. Doi: 10.1182/blood-2007-06-093906.

43. Cheson B., Fisher R., Barrington S. et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma – the Lugano Classification. *J Clin Oncol.* 2014;32:3059–3068.

44. Rosenquist R., Ghia P., Hadzidimitriou A. et al. Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: updated ERIC recommendations. *Leukemia.* 2017;31(7):1477–1481. Doi: 10.1038/leu.2017.125.

45. Kaplan E. L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assn.* 1958;53(282):457–481.

46. Rai K. R., Han T. Prognostic factors and clinical staging in chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1990;4(2):447–456.

47. Ahn I. E., Farber C. M., Davids M. S. et al. Early progression of disease as a predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv.* 2017;1(25):2433–2443. Doi: 10.1182/bloodadvances.2017011262.

48. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/publications/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/indicator-group-details/GHO/life-expectancy-and-healthy-life-expectancy>, as of 08/2020 (accessed: 12.08.2020).

49. Weide R., Feiten S., Chakupurakal G. et al. Survival improvement of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in routine care 1995–2017. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(3):557–566. Doi: 10.1080/10428194.2019.1680840.

Информация об авторах

Калашникова Ольга Борисовна, врач-гематолог гематологического отделения поликлиники с КДЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1856-1055; **Иванова Мария Олеговна**, кандидат медицинских наук, зав. гематологическим отделением поликлиники с КДЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1272-3583; **Волков Никита Павлович**, врач-гематолог отделения онкологии № 2 (химиотерапии и ТКМ) НИИ ДОГ и Т им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6161-1444; **Кондакова Елена Викторовна**, кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения онкологии № 2 (химиотерапии и ТКМ) НИИ ДОГ и Т им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9155-1737; **Измайлова Екатерина Андреевна**, врач-генетик лаборатории трансплантологии и молекулярной гематологии НИИ ДОГ и Т им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7447-2244; **Бархатов Ильдар Мунерович**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела клинической онкологии, зав. лабораторией трансплантологии и молекулярной гематологии НИИ ДОГ и Т им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8000-3652; **Гиндина Татьяна Леонидовна**, доктор медицинских наук, зав. лабораторией цитогенетики и диагностики генетических заболеваний НИИ ДОГ и Т им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1302-3311; **Бабенко Елена Витальевна**, зав. отделением криоконсервации с лабораторией контроля качества гемопоэтических клеток НИИ ДОГ и Т им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1959-9063; **Михайлова Наталья Борисовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии ФПО, руководитель отдела клинической онкологии НИИ ДОГ и Т им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2875-5459; **Моисеев Иван Сергеевич**, доктор медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии ФПО, зам. директора НИИ ДОГ и Т им. Р. М. Горбачёвой по научным вопросам, Первый Санкт-Петербургский государственный

медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4332-0114; **Кулагин Александр Дмитриевич**, доктор медицинских наук, зав. кафедрой гематологии, трансфузиологии, трансплантологии ФПО, и. о. директора НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9589-4136.

Information about authors

Kalashnikova Olga B., Hematologist of the Hematological Department of the Polyclinic with CDC, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1856-1055; **Ivanova Maria O.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Hematological Department of the Polyclinic with CDC, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1272-3583; **Volkov Nikita P.**, Hematologist of the Oncology Department № 2 (Chemotherapy and BMT), Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6161-1444; **Kondakova Elena V.**, Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of the Oncology Department № 2 (Chemotherapy and BMT), Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9155-1737; **Izmailova Ekaterina A.**, Geneticist of the Laboratory of Transplantology and Molecular Hematology, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7447-2244; **Barhatov Ildar M.**, Cand. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Department of Clinical Oncology, Head of the Laboratory of Transplantology and Molecular Hematology, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8000-3652; **Gindina Tatiana L.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Cytogenetics and Diagnostics of Genetic Diseases, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1302-3311; **Babenko Elena V.**, Head of the Department of Cryopreservation with the Laboratory of Quality Control of Hematopoietic Cells, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1959-9063; **Mikhailova Natalya B.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology of the Faculty of Postgraduate Education, Head of the Department of Clinical Oncology, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2875-5459; **Moiseev Ivan S.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology of the Faculty of Postgraduate Education, Deputy Director of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4332-0114; **Kulagin Alexander D.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology the Faculty of Postgraduate Education, Acting Director of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9589-4136.



Наблюдения из практики / Observation from practice

© CC BY Коллектив авторов, 2020
УДК 616.453-07
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-97-105

А. Р. Волкова*, Г. В. Семикова, М. Е. Черная, Е. Н. Остроухова, А. В. Лискер, Е. В. Волкова

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

БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО – КУШИНГА: ЛАБИРИНТЫ ДИАГНОСТИКИ

Поступила в редакцию 28.04.2020 г.; принята к печати 06.11.2020 г.

Резюме

В практике врача любой специальности нередко встречаются пациенты с гиперкортицизмом — синдромом избытка глюкокортикостероидов в организме. Несмотря на то, что большинство этих пациентов имеют характерный внешний вид и клинические проявления, правильный диагноз зачастую устанавливается спустя месяцы или даже годы после первого обращения к врачу.

Целью статьи является демонстрация клинических случаев пациентов с гиперкортицизмом различного генеза, а также короткая теоретическая справка на основании Национального руководства по ведению пациентов с болезнью Иценко — Кушинга от 2016 г.

Ключевые слова: гиперкортицизм, кортизол, клинический случай

Для цитирования: Волкова А. Р., Семикова Г. В., Черная М. Е., Остроухова Е. Н., Лискер А. В., Волкова Е. В. Болезнь Иценко — Кушинга: лабиринты диагностики. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(3):97 — 105. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-97-105.

* **Автор для связи:** Анна Ральфовна Волкова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: volkovaa@mail.ru.

Anna R. Volkova*, Galina V. Semikova, Maria E. Chernaya, Elena N. Ostrouhova, Anna V. Lisker, Elena V. Volkova

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

CUSHING'S SYNDROME: DIAGNOSTIC LABYRINTHS

Received 28.04.2020; accepted 06.11.2020

Summary

In the practice of a doctor of any specialty, patients with hypercorticism — a syndrome of excess glucocorticoids level in the body — are not uncommon. Despite the fact that most of these patients have characteristic appearance and clinical manifestations, the correct diagnosis is often established months or even years after the first complaints.

The **objective** of this article was to demonstrate the clinical cases of patients with hypercorticism of various genesis, as well as a short theoretical reference based on the National Guidelines for the Management of Patients with Cushing's Syndrome (2016).

Keywords: hypercorticism, cortisol, case report

For citation: Volkova A. R., Semikova G. V., Chernaya M. E., Ostrouhova E. N., Lisker A. V., Volkova E. V. Cushing's syndrome: diagnostic labyrinths. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(3):97 — 105. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-97-105.

* **Corresponding author:** Anna R. Volkova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: volkovaa@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперкортицизм, синдром избытка глюкокортикоидов в организме, встречается в практике врача любой специальности. Как правило, пациенты с гиперкортицизмом имеют характерный внешний вид и многочисленные клинические проявления, однако верный диагноз нередко бывает установлен лишь спустя месяцы или даже годы после первого обращения к врачу.

Нами продемонстрированы клинические случаи пациентов с гиперкортицизмом различного генеза. Помимо этого, дана короткая теоретическая справка на основании Национального руководства по ведению пациентов с болезнью Иценко — Кушинга от 2016 г.

Гиперкортицизм можно разделить на эндогенный, вызванный гиперпродукцией собственного кортизола, и экзогенный, связанный с приемом лекарственных препаратов с глюкокортикоидным эффектом. В основе эндогенного гиперкортицизма чаще всего лежит автономная гиперпродукция адренокортикотропного гормона (АКТГ) передней долей гипофиза (АКТГ-зависимый гиперкортицизм, болезнь Иценко-Кушинга — до 80–85 % случаев). Помимо этого, многие карциноидные опухоли обладают способностью вырабатывать АКТГ (эктопическая секреция АКТГ). Автономная гиперпродукция кортизола надпочечниками также приводит к эндогенному гиперкортицизму (АКТГ-независимый гиперкортицизм, синдром Иценко — Кушинга — 10–20 % случаев).

ЭФФЕКТЫ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Глюкокортикоиды участвуют во всех видах обмена, поэтому их избыток имеет многочисленные клинические проявления.

Основным глюкокортикоидным гормоном у человека является гидрокортизон (кортизол), вырабатывающийся пучковой зоной коры надпочечников. Секреция кортизола у здорового человека составляет 15–30 мг и в норме имеет выраженный циркадианный (суточный) ритм. В плазме крови кортизол представлен свободной, биологически активной формой (около 5 % всего синтезированного кортизола) и соединениями с белками плазмы (преимущественно транскортином и альбумином), а также в виде метаболитов [1].

По своему влиянию на углеводный обмен кортизол является контринсулярным гормоном, приводящим к повышению концентрации глюкозы крови. Это происходит за счет активации синтеза ферментов глюконеогенеза, снижения проницаемости мембран для глюкозы в инсулинозависимых тканях, что приводит к развитию инсулинорезистентности. Таким образом, частыми симптомами гиперкортицизма являются нарушение толерантности к глюкозе и стероидный сахарный диабет.

Эффект кортизола в жировой ткани имеет двойственный характер: с одной стороны, на ко-

нечностях кортизол стимулирует липолиз путем активации гормоночувствительных липаз; с другой стороны, усиливает дифференцировку адипоцитов с образованием крупных клеток «белого жира». Таким образом, происходит накопление жира в кортизолзависимых областях (абдоминальный жир, верхняя половина туловища, лицо) [2]. При избытке глюкокортикоидов наблюдается типичное перераспределение жировой клетчатки по абдоминальному типу, формирование лунообразного лица и «бычьего горба». Инсулинорезистентность способствует возникновению дислипидемии и повышению атерогенности, что значительно увеличивает сердечно-сосудистые риски [3, 4]. Помимо этого, глюкокортикоиды способны приводить к повышению массы тела за счет усиления аппетита и снижения чувства сытости; этот эффект реализуется путем активации желудочной секреции, а также через повышение уровня инсулина и адипокинов. Необходимо отметить, что у пациентов с гиперкортицизмом, как правило, не бывает морбидного ожирения в связи с преобладанием катаболического действия глюкокортикоидов.

Относительно белкового обмена кортизол также является катаболическим гормоном, что особенно выражено в эпителиальной, мышечной, соединительной, костной и лимфоидной тканях. Белки, подвергшиеся катаболизму, служат субстратом для глюконеогенеза в печени. Наглядной демонстрацией катаболического действия кортизола при гиперкортицизме является атрофия мышц конечностей, влекущая за собой мышечную слабость, а также кожные изменения: типичные багровые стрии (зоны нарушенной секреции коллагена), мраморность и истончение кожи, ее склонность к кровоподтекам. У молодых пациентов нередко происходит снижение тургора кожи. Кортизол способен влиять на факторы роста и дифференцировки тканей; так, опосредованное им нарушение синтеза фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) может усугублять течение сердечно-сосудистой патологии, а снижение активности эпидермального фактора роста (EGF) осложняет заживление ран [5–7].

В высоких концентрациях кортизол обладает минералокортикоидным эффектом: увеличивает реабсорбцию натрия и выведение калия, что в совокупности с изменением чувствительности адренорецепторов способствует артериальной гипертензии. Развивающаяся у пациентов гипокалиемия усугубляет мышечную слабость и может приводить к развитию аритмий.

Избыточное действие кортизола в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта приводит к угнетению ее защитных свойств. У пациентов нередко развиваются эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, имеющие недостаточный ответ на гастропротективную и эрадикационную терапию. Необходимо отметить, что поражение желудочно-кишечного тракта при экзогенном

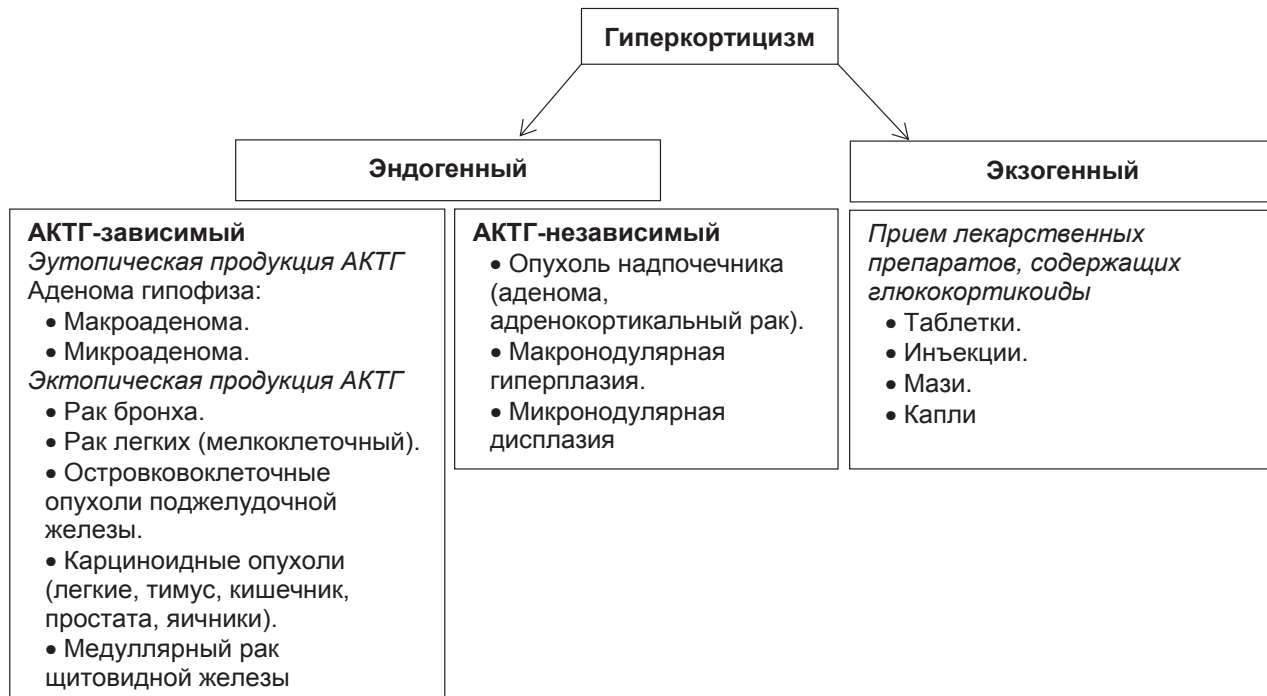


Рис. 1. Классификация гиперкортицизма
Fig. 1. Classification of hypercorticism

гиперкортицизме не зависит от пути поступления стероидных препаратов в организм.

Катаболическое действие кортизола на костную ткань заключается в угнетении остеобластов, снижении синтеза коллагена. Под действием кортизола снижается всасывание кальция в кишечнике, что приводит ко вторичному гиперпаратиреозу и, как следствие, остеопорозу с развитием низкоэнергетических (патологических) переломов даже у лиц молодого возраста. Повышение реабсорбции кальция на фоне гиперпаратиреоза нередко приводит к мочекаменной болезни.

Кортизол стимулирует эритропоэз, лейкопоэз и тромбопоэз; при его повышенной секреции пациенту может быть ошибочно установлен диагноз полицитемии. Противовоспалительное и иммуносупрессивное действие кортизола основано на подавлении функции лейкоцитов и тканевых макрофагов, а также влиянии на их миграцию. Известно, что кортизол повышает уровень лейкоцитов в крови за счет их выброса из костного мозга и тканей. Избыток глюкокортикоидов ухудшает течение оппортунистических инфекций, приводит к быстрому инфицированию кожных повреждений.

В половой сфере избыток кортизола приводит к нарушению фертильности за счет подавления секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ). У мужчин это проявляется снижением полового влечения и импотенцией, а у женщин возможно развитие нарушений менструального цикла, вплоть до ановуляции и аменореи.

Недооцененным, но крайне важным является действие кортизола на нервную систему: при ги-

перкортицизме пациенты могут иметь широкий спектр расстройств эмоциональной сферы — от неврозов и гипотимии до бредовых расстройств, тяжелой клинической депрессии с суицидальными попытками и острых психозов.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА (по материалам Российских клинических рекомендаций 2016 г.)

Исходя из клинической картины, скринингу на эндогенный гиперкортицизм подлежат молодые люди с нехарактерными для их возраста проявлениями (низкотравматичные переломы, сахарный диабет в сочетании с ожирением, быстрая прибавка массы тела в сочетании с выраженной общей слабостью, артериальная гипертензия, аменорея). Помимо этого, скринингу подлежат пациенты любого возраста с характерными клиническими признаками, пациенты с плохим контролем сахарного диабета и (или) артериальной гипертензии, пациенты моложе 65 лет с переломами тел позвонков, пациенты со случайно выявленным образованием надпочечника, а также дети с задержкой роста и увеличением массы тела [8–11].

Перед обследованием по поводу эндогенного гиперкортицизма необходимо исключить прием пациентом глюкокортикоидов в любых лекарственных формах: согласно литературным данным [12], 1–3 % взрослого населения получают терапию глюкокортикоидами. У таких пациентов лабораторные тесты будут ложноположительными или значительно искаженными. Далее необходимо выполнить два из трех любых теста первой линии: — уровень кортизола слюны в 23:00;

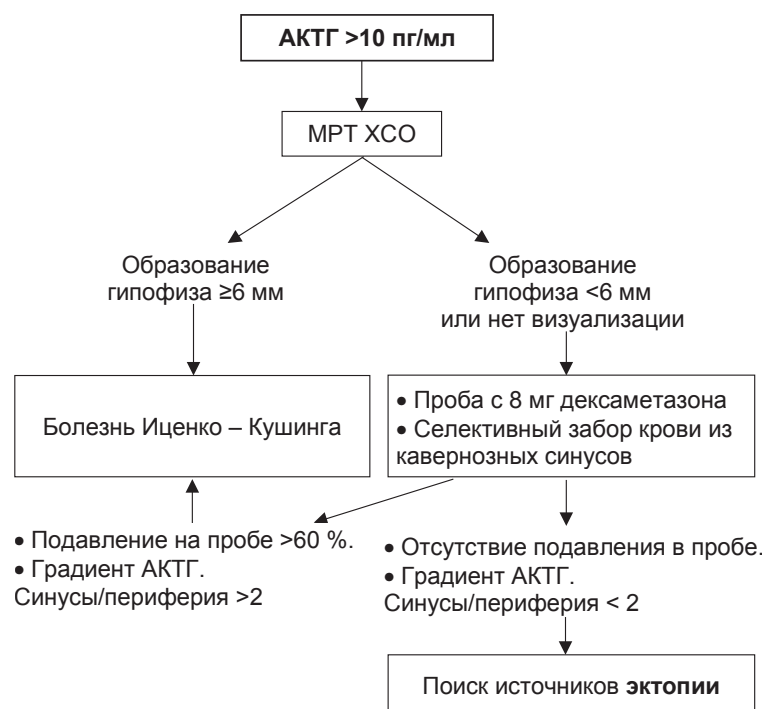


Рис. 2. Диагностический алгоритм при выявлении избыточной секреции АКТГ

Fig. 2. Diagnostic algorithm after high ACTH level detection

- уровень суточной экскреции свободного кортизола мочи;
- выполнение малой дексаметазоновой пробы (с 1 или 2 мг дексаметазона).

При получении двух отрицательных результатов тестов эндогенный гиперкортицизм исключается, при получении двух положительных — подтверждается. Необходимо отметить, что часто выполняющееся исследование уровня кортизола натошак (без предварительного приема 1 мг дексаметазона) не имеет диагностической ценности.

После подтверждения у пациента наличия эндогенного гиперкортицизма необходимо выяснить, что лежит в его основе — автономная гиперсекреция кортизола или автономная гиперсекреция АКТГ. Референсные интервалы лабораторий могут несколько различаться, однако за точку отсечения (cut-off) принят уровень АКТГ 10 пг/мл. При уровне АКТГ менее 10 пг/мл наиболее вероятен АКТГ-независимый гиперкортицизм; необходимо выполнение визуализации надпочечников (мультиспиральная компьютерная томография, МСКТ) для поиска новообразования и выбора тактики лечения. При АКТГ более или равном 10 пг/мл диагностируется АКТГ-зависимый гиперкортицизм; необходим поиск источника гиперсекреции АКТГ. Пациенту проводится исследование хиазмально-селлярной области (ХСО) — магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием. При обнаружении образования гипофиза диаметром более 6 мм целесообразно установление диагноза болезни Иценко — Кушинга. Выявление микро-

аденомы (особенно менее 5—6 мм в диаметре) не всегда означает, что найдена причина заболевания. Помимо этого, в 20 % случаев микроаденома не визуализируется на МРТ даже при ее наличии [14].

При отсутствии визуализации аденомы или ее небольшом размере рекомендовано проведение большой (8 мг) дексаметазоновой пробы; подавление уровня кортизола более чем на 60 % от исходного уровня свидетельствует в пользу эутопической секреции АКТГ; отсутствие подавления в большой дексаметазоновой пробе требует поиска эктопического источника секреции АКТГ. С учетом того, что пограничные по размеру инциденталомы гипофиза встречаются у 10—20 % здоровых людей [15], а проведение МРТ в стационарах зачастую требует ожидания, целесообразным является выполнение большой дексаметазоновой пробы всем пациентам с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом. Как дополнительный метод обследования (при затруднении визуализации) рекомендовано исследование градиента уровня АКТГ в кавернозных синусах и в периферической крови. Так, в случае, если градиент синусы/периферия составляет более или равно 2:1 без стимуляции или более или равно 3:1 после стимуляции десмопрессином, можно сделать вывод о центральной гиперпродукции АКТГ (рис. 2).

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Пациентка 3., 37 лет. Пациентка впервые обратилась к врачу в 2017 г. по поводу общей слабости и увеличения массы тела на 10 кг за один год (после родов). Пациентке были даны рекомендации по

питанию, исключена патология щитовидной железы. Масса тела продолжала нарастать (к началу 2019 г. — 20 кг от исходных значений, рис. 3). В 2018 и 2019 г. пациентка перенесла серию низкотравматичных переломов костей стоп и лодыжки. По результатам денситометрии была выявлена остеопения, уровень кальция и фосфора был в пределах нормальных значений, а паратиреоидный гормон чуть превышал норму. Пациентке был рекомендован прием препаратов кальция и витамина D.

В 2019 г. у пациентки появилась галакторея, нарушения менструального цикла. При обследовании было выявлено повышение АКТГ до 49,6 пг/мл; по МРТ ХСО с контрастированием выявлено образование гипофиза 13×16×11 мм, компрессирующее хиазму. Нейрохирургом рекомендован контроль МРТ ХСО и консультация эндокринолога.

Эндокринологом ПСПбГМУ им. И. П. Павлова зафиксировано повышение уровня кортизола слюны вечером, повышение уровня кортизола суточной мочи, в малой дексаметазоновой пробе подавления секреции кортизола получено не было; уровень АКТГ составил 67,7 пг/мл. Пациентка была госпитализирована в отделение эндокринологии; по результатам контрольной МРТ хиазмально-селлярной области было выявлено интраселлярное образование 17×12×14 мм, компрессирующее хиазму. Также по данным компьютерной периметрии было выявлено сужение полей зрения. В пробе с 8 мг дексаметазона произошло подавление секреции кортизола более 60 %. У пациентки был верифицирован эутопический АКТГ-зависимый гиперкортицизм (болезнь Иценко — Кушинга). В дальнейшем пациентка консультирована нейрохирургом; выполнена трансназальная аденомэктомия, гистологически подтверждена аденома гипофиза. Послеоперационный период без осложнений. Пациентка продолжает наблюдаться амбулаторно.

Таким образом, диагноз гиперкортицизма был установлен спустя 3 года после появления первых симптомов заболевания. Даже наличие многочисленных спонтанных переломов у молодой женщины при нормальных показателях кальциевого обмена не привело к активному диагностическому поиску.

Пациентка Г., 53 лет. В 2002 г. (в возрасте 35 лет) пациентка обратилась к гинекологу в связи с нарушением менструального цикла, увеличением массы тела на 35 кг в течение полугода, повышенной потливостью и эпизодами повышения артериального давления до 200/100 мм рт. ст. Гинекологической патологии выявлено не было, в связи с чем далее не обследовалась. За период с 2002 по 2007 г. пациентка отметила постепенное ухудшение самочувствия, перераспределение жира в верхнюю половину туловища, похудание конечностей, одутловатость и стойкое покраснение лица. Пациентка ежегодно проходила профосмотры; патологии выявлено не было.

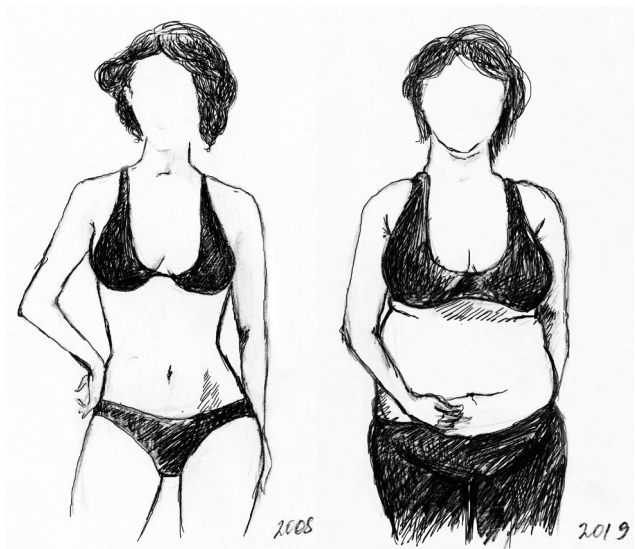


Рис. 3. Пациентка З. после первых родов в 2008 г. (слева), после появления клинической симптоматики гиперкортицизма в 2019 г. (справа)

Fig. 3. Patient Z. after the first childbirth in 2008 (left image), after the onset of clinical symptoms of hypercorticism in 2019 (right image)

В 2007 г. (40 лет) у пациентки участились эпизоды повышения артериального давления, возникло учащенное мочеиспускание, появились сине-багровые стрии на боковых поверхностях живота, выраженные боли в грудном отделе позвоночника, боли в мышцах тянущего характера. Значимой патологии при профосмотрах по-прежнему выявлено не было. Весной 2009 г. (42 года) без видимой причины пациентка ощутила резкую боль в области левой голени. Был выявлен патологический перелом левой большеберцовой кости в нижней трети, по МРТ позвоночника — признаки компрессионных переломов тел 11-го и 12-го грудных позвонков, по данным денситометрии — остеопения. Терапия не назначалась. Вскоре после этого пациентка ощутила выраженные боли по задней поверхности правого бедра, появилась одышка при незначительной нагрузке; плохое заживление ран. Для исключения миеломной болезни пациентка была направлена к онкологу, который и предположил вероятное наличие гиперкортицизма.

При обследовании у эндокринолога в малой дексаметазоновой пробе подавления секреции кортизола не произошло; выявлен сниженный уровень АКТГ. Пациентка была госпитализирована в отделение эндокринологии, где по результатам дообследования был подтвержден диагноз: образование левого надпочечника, АКТГ-независимый гиперкортицизм. В феврале 2010 г. пациентке была выполнена левосторонняя адреналэктомия; в послеоперационном периоде в связи с возникновением недостаточности коры получала Преднизолон с постепенным снижением дозы.

У данной пациентки правильный диагноз был установлен лишь спустя 8 лет после появления

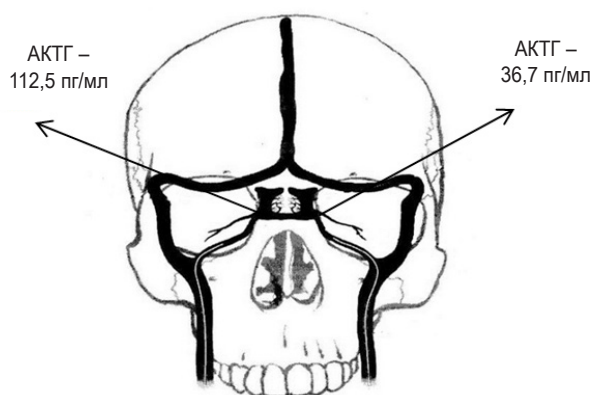


Рис. 4. Схема катетеризации кавернозных синусов
Fig. 4. Cavernous sinus catheterization scheme

симптомов. Врача-клинициста должна насторожить выраженная прибавка массы тела и значительное повышение артериального давления в сочетании с нарушениями менструального цикла у молодой женщины. Гиперкортицизм был устранен, однако в связи с произошедшими компрессионными переломами неврологическая симптоматика у пациентки сохраняется.

Пациентка Д., 63 года. Впервые повышение артериального давления пациентка отметила в возрасте 25 лет; была обследована, исключена реноваскулярная артериальная гипертензия.

В возрасте 27 и 33 лет беременности пациентки заканчивались выкидышами. В возрасте 36 лет во время третьей беременности у пациентки было отмечено кризовое течение артериальной гипертензии до 200/100 мм рт. ст.; вес новорожденного составил 4200 г. После родов пациентка отметила выраженное увеличение массы тела.

В возрасте 47 лет пациентка по рекомендации выполняла КТ брюшной полости: увеличение левого надпочечника, наличие в нем образования (липофиброма?). Уровень гормонов коры надпочечников не исследовался.

К 50 годам (2007 г.) масса тела пациентки достигла 119 кг, возникли учащенное мочеиспускание и выраженная жажда. Терапевтом установлен диагноз сахарного диабета II типа, назначена сахароснижающая терапия. Несколько позднее при обследовании эндокринологом было выявлено повышение кортизола сыворотки крови утром, малая дексаметазоновая проба не выполнялась. В 2009 г. по КТ органов брюшной полости — рост образования левого надпочечника. Пациентке выполнена левосторонняя адреналэктомия; в течение полутора года после операции пациентка чувствовала себя хорошо, была достигнута нормотензия без антигипертензивной терапии. В 2010 г. пациентка вновь отметила повышение артериального давления. По КТ органов брюшной выявлено образование правого надпочечника 34×51 мм. Гормональная активность образования не исследовалась. В 2013 г. (56 лет) пациентка отметила похудение конечно-

стей, гиперемию и округлость лица. По этому поводу не обследовалась, лечения не получала.

В 2018 г. в возрасте 62 лет пациентка госпитализирована в отделение эндокринологии СПбГМУ им. И. П. Павлова. При обследовании: повышен уровень кортизола слюны в 23:00, суточная экскреция кортизола с мочой, кортизол сыворотки в вечерней точке циркадианного ритма, в малой пробе с дексаметазоном подавления не произошло. Таким образом, пациентке был верифицирован эндогенный гиперкортицизм. По КТ органов брюшной полости в области тела и ножек правого надпочечника выявлено два образования более 4 см в диаметре. АКТГ составил 16,9 пг/мл. По МРТ ХСО визуализировался очаг задержки накопления в правых отделах гипофиза размерами 3×1,5 мм. По результатам большой дексаметазоновой пробы достигнуто подавление секреции кортизола на 73 %. Пациентке выполнена катетеризация кавернозных синусов; градиент АКТГ синусы/периферия составил 3,1 (рис. 4). Пациентка консультирована нейрохирургом, была выполнена трансназальная аденомэктомия.

Представленный клинический случай демонстрирует, как в условиях длительно сохраняющейся гиперпродукции АКТГ формируется вторичная автономия надпочечников. В связи с этим определение уровня АКТГ является обязательным компонентом алгоритма обследования при выявлении гиперкортицизма. Выявление образования левого надпочечника в сочетании с повышением уровня кортизола крови ограничило дальнейшее обследование. После односторонней адреналэктомии в 2009 г. не было отмечено подавления функции контрлатерального надпочечника, и пациентка не получала терапию глюкокортикоидами. Лишь выявление аденомы правого надпочечника в 2018 г. привело к детальному обследованию по выявлению источника гиперкортицизма.

Пациентка Ш., 39 лет. В возрасте 32 лет пациентка была прооперирована по поводу низкодифференцированной саркомы мягких тканей.

В возрасте 37 лет пациентка отметила появление выраженной мышечной слабости, отеки лица, стоп и голеней, артериальную гипертензию до 160/90 мм рт. ст. Помимо этого, у пациентки возникла аменорея, оволосение по мужскому типу, увеличилась масса тела, появились стрии на животе, возникли ноющие боли в костях конечностей, позвоночнике, неустойчивость при ходьбе (пациентка начала пользоваться тростью).

При обследовании у эндокринолога по результатам малой дексаметазоновой пробы подавления секреции кортизола не произошло; уровень АКТГ был повышен. По данным МРТ ХСО, образований гипофиза не было выявлено; в большой дексаметазоновой пробе не произошло адекватного подавления секреции кортизола. Таким образом, у пациентки был установлен факт эктопической

секреции АКТГ. При выполнении визуализирующих методов исследования было выявлено образование правого легкого 6,5 мм в диаметре, циркулярно охватывающее субсегментарный бронх; пациентке выполнено оперативное лечение (краевая резекция правого легкого), по результатам гистологического исследования признаков злокачественного роста не выявлено. В послеоперационном периоде была достигнута нормализация уровня АКТГ и кортизола, некоторое время пациентка чувствовала себя хорошо.

В возрасте 39 лет пациентка отметила возобновление клинической симптоматики; при обследовании выявлен выраженный гиперкортицизм. По КТ органов грудной клетки и МРТ ХСО объемных образований не выявлялось; пациентке начата терапия ингибиторами стероидогенеза.

При госпитализации в отделение эндокринологии подтвержден гиперкортицизм, уровень АКТГ был существенно повышен, в пробе с 8 мг дексаметазона подавления секреции достигнуто не было — таким образом, у пациентки повторно была диагностирована эктопическая секреция АКТГ. По КТ органов грудной клетки выявлено образование правого легкого; по КТ ОБП — образование в теле левого надпочечника, гиперплазия обоих надпочечников. По МРТ ХСО объемных образований гипофиза не выявлено. Пациентке выполнено повторное оперативное вмешательство, по данным гистологического исследования — типичный карциноид, иммуногистохимически установлена экспрессия АКТГ. Пациентка продолжает наблюдаться амбулаторно; гиперкортицизм не рецидивировал (рис. 5).

Пациент Ч., 16 лет. В возрасте 15 лет отметил выраженное покраснение лица, увеличение массы тела с преимущественным отложением жира в области живота и лица, появление багровых полос на коже внутренней поверхности бедер, плеч и боковых поверхностях живота. Травм и оперативных вмешательств пациент не переносил; из хронических заболеваний — вазомоторный ринит, по поводу которого пациент получал интраназальные капли с дексаметазоном 0,1 % (около 1 мг в сутки). Пациент был консультирован эндокринологом; при физикальном обследовании был заподозрен гиперкортицизм. При тщательном опросе установлено, что длительность ежедневного использования капель с дексаметазоном составила более 10 месяцев.

При обследовании уровень свободного кортизола мочи, кортизола в утренней точке и АКТГ был резко снижен, что в сочетании с типичной клинической картиной гиперкортицизма позволило заподозрить его ятрогенный характер. Интраназальная терапия была отменена; пациенту назначены пероральные формы глюкокортикоидов с постепенным снижением дозы в течение 4 месяцев, чтобы избежать синдрома отмены (восстановление

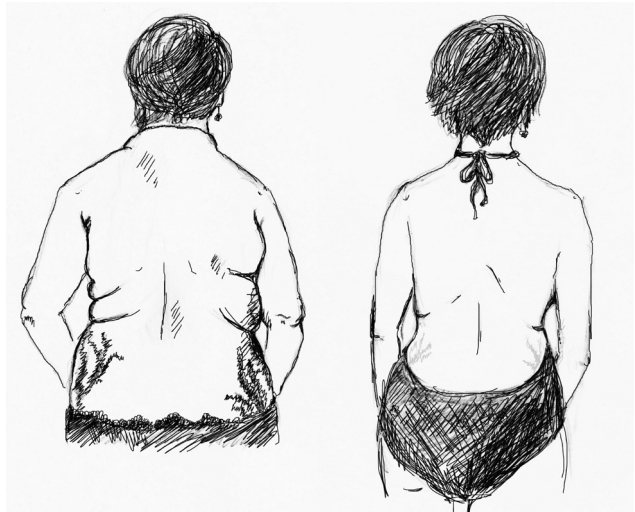


Рис. 5. Пациентка Ш. перед оперативным вмешательством по удалению АКТГ-продуцирующей опухоли и через 6 месяцев после нее

Fig. 5. Patient Sh. before the surgical intervention for removing ACTH-secreting tumor and 6 months after surgery

функции секреции АКТГ происходит в течение 4–6 месяцев).

В возрасте 16 лет пациент повторно осмотрен эндокринологом — достигнуто снижение массы тела на 12 кг, нормальное распределение жира, стрии значительно побледнели. Уровень кортизола при обследовании нормализовался. Следует отметить, что не только пероральное, но и длительное наружное, интраназальное, ингаляционное применение глюкокортикоидов может вызывать ятрогенный гиперкортицизм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные нами клинические случаи пациентов, госпитализированных в отделение эндокринологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, демонстрируют путь больного с гиперкортицизмом от появления первых симптомов до установления диагноза и лечения. Мы призываем читателя обратить внимание на то, что пациент с подобным заболеванием может обратиться к врачу абсолютно любой специальности. Лишь от нашего профессионализма зависит, будет ли своевременно установлен диагноз и назначено лечение пациенту — или будут потеряны годы, а патологические изменения примут необратимый характер.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно

необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артемова Е. В. Особенности синтеза, активации и дезактивации глюкокортикоидов. Биологическая роль кортизола в метаболических нарушениях // Ожирение и метаболизм. – 2017. – № 2.

2. Rask E., Walker B. R., Söderberg S. et al. Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: Increased adipose 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87, № 7. – P. 3330–3336. Doi: 10.1210/jc.87.7.3330.

3. Persistence of Cushing's disease symptoms and comorbidities after surgical cure: a long-term, integral evaluation / A. L. Espinosa-de-Los-Monteros, E. Sosa, N. Martinez, M. Mercado // Endocr. Pract. – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 252–258. Doi: 10.4158/EP12247.

4. Sharma S. T., Nieman L. K., Feelders R. A. Comorbidities in Cushing's disease // Pituitary. – 2015. – Vol. 18, № 2. – P. 188–194. Doi: 10.1007/s11102-015-0645-6.

5. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition / K. Holmes, O. L. Roberts, A. M. Thomas, M. J. Cross // Cell. Signal. – 2007. – Vol. 19. – P. 2003–2012. Doi: 10.1016/j.cellsig.2007.05.013.

6. Volz A. C., Huber B., Schwandt A. M. EGF and hydrocortisone as critical factors for the co-culture of adipogenic differentiated ASCs and endothelial cells // Differentiation. – 2017. – Vol. 95. – P. 21–30. Doi: 10.1016/j.diff.2017.01.002.

7. Shi Y., Shu B., Yang R. et al. Wnt and Notch signaling pathway involved in wound healing by targeting c-Myc and Hes1 separately // Stem. Cell. Res. Ther. – 2015. – Vol. 6, № 1. – P. 120. Doi: 10.1186/s13287-015-0103-4.

8. Nieman L. K., Biller B. M. K., Finding J. W. et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline // Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93. – P. 1526–1540. Doi: 10.1210/jc.2008-0125.

9. Болезнь Иценко – Кушинга / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М.: УП Принт, 2012. – С. 342.

10. Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я., Драгунова Н. В. и др. Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга // Ожирение и Метаболизм. – 2013. – № 1. – 29–34.

11. Valasi E., Santos A., Yaneva M. et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics // European J. Endocrinology. – 2011. – Vol. 165. – P. 383–392. Doi: 10.1530/EJE-11-0272.

12. Эндокринология : нац. рук. / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 828.

13. Diez-Perez A., Hooven F. H., Adachi J. D. et al. Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW) // Bone. – 2011. – Vol. 49. – P. 493–498. Doi: 10.1016/j.bone.2011.05.007.

14. Дедов И. И., Белая Ж. Е., Ситкин И. И. и др. Значение метода селективного забора крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике

АКТГ-зависимого гиперкортицизма // Проблемы Эндокринологии. – 2009. – № 55. – С. 35–40.

15. Hall W. A., Luciano M. G., Doppman J. L. et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population // Annual Internal. Medicine. – 1994. – Vol. 120. – P. 817–820.

REFERENCES

1. Artemova E. V. Osobennosti sinteza, aktivatsii i dezaktivatsii glyukokortikoidov. Biologicheskaya rol' kortizola v metabolicheskikh narusheniyakh. Ozhirenie i metabolizm. 2017;(2). (In Russ.).

2. Rask E., Walker B. R., Söderberg S. et al. Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: Increased adipose 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(7):3330–3336. Doi: 10.1210/jc.87.7.3330.

3. Espinosa-de-Los-Monteros A. L., Sosa E., Martinez N., Mercado M. Persistence of Cushing's disease symptoms and comorbidities after surgical cure: a long-term, integral evaluation. Endocr Pract. 2013;19(2):252–258. Doi: 10.4158/EP12247.

4. Sharma S. T., Nieman L. K., Feelders R. A. Comorbidities in Cushing's disease. Pituitary. 2015;18(2):188–194. Doi: 10.1007/s11102-015-0645-6.

5. Holmes K., Roberts O. L., Thomas A. M., Cross M. J. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. Cell Signal. 2007;19:2003–2012. Doi: 10.1016/j.cellsig.2007.05.013.

6. Volz A. C., Huber B., Schwandt A. M. EGF and hydrocortisone as critical factors for the co-culture of adipogenic differentiated ASCs and endothelial cells. Differentiation. 2017 May–Jun;95:21–30. Doi: 10.1016/j.diff.2017.01.002.

7. Shi Y., Shu B., Yang R. et al. Wnt and Notch signaling pathway involved in wound healing by targeting c-Myc and Hes1 separately. Stem Cell Res Ther. 2015;6(1):120. Doi: 10.1186/s13287-015-0103-4.

8. Nieman L. K., Biller B. M. K., Finding J. W. et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 93:1526–1540. Doi: 10.1210/jc.2008-0125.

9. Bolezn' Itsenko-Kushinga. Dedov I. I., Mel'nichenko G. A., eds. Moscow, UP Print, 2012:342. (In Russ.).

10. Belaya Zh. E., Rozhinskaya L. Ya., Dragunova N. V. et al. Metabolicheskie oslozhneniya endogennoho giperkortitsizma. Vyboryatsientov dlya skrininga. Ozhirenie i Metabolizm. 2013;(1):29–34. (In Russ.).

11. Valasi E., Santos A., Yaneva M. et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. European J Endocrinology. 2011;165:383–392. Doi: 10.1530/EJE-11-0272.

12. Endokrinologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Dedov I. I., Mel'nichenko G. A., eds. 2-nd edition. Moscow, GEOTAR-Media, 2016:828. (In Russ.).

13. Diez-Perez A., Hooven F. H., Adachi J. D. et al. Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). Bone. 2011;49:493–498. Doi: 10.1016/j.bone.2011.05.007.

14. Dedov I. I., Belaya Zh. E., Sitkin I. I. et al. Znacheniemetoda selektivnogo zabora krvi iz niznikh kamenistyykh sinusov v differentsial'noi diagnostike AKTG-zavisimogo giperkortitsizma. Problemy Endokrinologii. 2009;(55):35–40. (In Russ.).

15. Hall W. A., Luciano M. G., Doppman J. L. et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. Annual Internal Medicine. 1994;120:817–820.

Информация об авторах

Волкова Анна Ральфовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5189-9365; **Семикова Галина Владимировна**, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0791-4705; **Черная Мария Евгеньевна**, врач-эндокринолог отделения эндокринологии НИИ ССЗ клиники НКИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6567-6990; **Остроухова Елена Николаевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6542-7959; **Лискер Анна Владимировна**, зав. отделением эндокринологии НИИ ССЗ клиники НКИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4295-1202; **Волкова Елена Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3393-0218.

Information about authors

Volkova Anna R., Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5189-9365; **Semikova Galina V.**, Assistant of the Department of Faculty Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0791-4705; **Chernaya Maria E.**, Endocrinologist of the Endocrinology Department, Research Institute of the Clinic of Cardiovascular Diseases of the Clinical Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6567-6990; **Ostrouhova Elena N.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6542-7959; **Lisker Anna V.**, Head of the Endocrinology Department, Research Institute of the Clinic of Cardiovascular Diseases of the Clinical Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4295-1202; **Volkova Elena V.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3393-0218.

ПРАВИЛА 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 практическому 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 «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» («Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals»), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Редакция журнала при принятии решений и разрешении возможных конфликтов придерживается признанных международных правил, регулирующих этические взаимоотношения между всеми участниками публикационного процесса — авторами, редакторами, рецензентами, издателем и учредителем.

Положения, перечисленные в этом разделе, основаны на рекомендациях Committee on Publication Ethics (COPE), Publication Ethics and Publication Malpractice Statement издательства Elsevier, Декларации Ассоциации научных редакторов и издателей «Этические принципы научных публикации».

I. Положение об информированном согласии

В своей работе журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» опирается на положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в ред. 2013 г. (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) и стремится обеспечить соблюдение этических норм и правил сбора данных для исследований, которые проводятся с участием людей. Перед началом проведения исследования ученый должен ознакомиться с положениями об информированном согласии Хельсинкской декларации и проводить исследование в строгом соответствии с принципами, изложенными ниже (пункты 25 — 32 в оригинальном документе).

1. Участие в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, должно быть добровольным. Несмотря на то, что в ряде случаев может быть уместной консультация с родственниками или лидерами социальной группы, ни одно лицо, способное дать информированное согласие, не может быть включено в исследование, если оно не дало своего собственного добровольного согласия. В медицинском исследовании с участием в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, каждый потенциальный субъект должен получить достаточную информацию о целях, методах, источниках финансирования, любых возможных конфликтах интересов, принадлежности к каким-либо организациям, ожидаемой пользе и потенциальных рисках, о неудобствах, которые могут возникнуть вследствие участия в исследовании, условиях, действующих после окончания исследования, а также о любых иных значимых аспектах исследования. Потенциальный субъект исследования

должен быть проинформирован о своем праве отказаться от участия в исследовании или отозвать свое согласие на участие в любой момент без каких-либо неблагоприятных для себя последствий. Особое внимание должно уделяться специфическим информационным потребностям каждого потенциального субъекта, а также методам, используемым для предоставления информации.

2. Убедившись, что потенциальный субъект понял предоставленную ему информацию, врач или иное лицо, имеющее соответствующую квалификацию, должны получить добровольное информированное согласие субъекта на участие в исследовании, предпочтительно в письменной форме. Если согласие не может быть выражено в письменной форме, должно быть надлежащим образом оформлено и засвидетельствовано устное согласие. Всем субъектам медицинского исследования должна быть предоставлена возможность получения информации об общих выводах и результатах исследования.

3. При получении информированного согласия на участие в исследовании врач должен проявлять особую осмотрительность в тех случаях, когда потенциальный субъект находится в зависимом по отношению к врачу положении, или может дать согласие под давлением. В таких случаях информированное согласие должно быть получено лицом, имеющим соответствующую квалификацию и полностью независимым от такого рода отношений.

4. Если потенциальным субъектом исследования является лицо, не способное дать информированное согласие, врач должен получить информированное согласие его законного представителя. Такие лица не должны включаться в исследование, которые не несут для них вероятной пользы, кроме случаев, когда такое исследование проводится в целях улучшения оказания медицинской помощи группе людей, представителем которой является потенциальный субъект, не может быть заменено исследованием на лицах, способных дать информированное согласие, а также связано только с минимальными рисками и неудобствами.

5. Если потенциальный субъект, признанный не способным дать информированное согласие, способен, тем не менее, выразить собственное отношение к участию в исследовании, врач должен запросить его мнение в дополнение к согласию его законного представителя. Несогласие потенциального субъекта должно учитываться.

6. Исследования с участием субъектов, физически или психически не способных дать согласие, например, пациентов, находящихся в бессознательном состоянии, могут проводиться только при условии, что физическое или психическое состояние, препятствующее получению информированного согласия, является неотъемлемой характеристикой исследуемой группы. В таких случаях врач должен запрашивать информированное согласие у законного представителя. Если такой представитель не доступен и если включение пациента не может быть отсрочено, исследование может проводиться без получения информированного согласия при условии, что особые причины для включения субъектов в исследование в состоянии, препятствующем предоставлению информированного согласия, оговорены в протоколе исследования, а проведение исследования одобрено комитетом по этике. При первой возможности должно быть получено согласие субъекта или его законного представителя на продолжение участия в исследовании.

7. Врач должен предоставить пациенту полную информацию о том, какие из аспектов лечения относятся к проводимому исследованию. Отказ пациента участвовать в исследовании или решение о выходе из исследования не должны отражаться на его взаимоотношениях с врачом.

8. В медицинских исследованиях с использованием биологических материалов или данных, допускающих идентификацию лица, от которого они были получены,

например, при исследованиях материалов либо данных, содержащихся в биобанках или аналогичных хранилищах, врач должен получить информированное согласие на получение, хранение и/или повторное использование таких материалов и данных. Могут иметь место исключения, когда получение согласия для такого исследования невозможно или нецелесообразно. В таких случаях исследование может проводиться только после рассмотрения и одобрения комитетом по этике.

II. Положение о правах человека

При представлении результатов экспериментальных исследований на людях необходимо указать, соответствовали ли проведенные процедуры этическим нормам, прописанным в Хельсинкской декларации. Если исследование проводилось без учета принципов Декларации, необходимо обосновать выбранный подход к проведению исследования и гарантировать, что этический комитет организации, в которой проводилось исследование, одобрил выбранный подход.

III. Оформление рукописи

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).

2. Объем полного текста рукописи должен составлять примерно 0,5 авторских листа (20 000 знаков).

3. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы — 2 см. Выделения в тексте можно приводить 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: введение, цель, материал и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 150 — 200 слов (250 — 750 знаков). В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (англ.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (русс.)

- **Название статьи.**

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова (от 4 до 10), способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

- **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 соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Ivan I. Ivanov. Авторам, публикующим 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.

• **Keywords.** 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 ФИО людей, которые помогали в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании, как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• **Благодарности на английском языке (Acknowledgements).**

• **Информация о конфликте интересов** (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменению 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.

Правила оформления списка литературы

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

При оформлении ссылки рекомендуется обращать внимание на пример ниже, учитывая все детали (интервалы, знаки препинания, заглавные буквы и пр.):

Дулаев А. А., 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. — Т. 23, № 1. — С. 54 — 58.

• **References** (список на английском).

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. Сначала пишется фамилия автора, затем — инициалы:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usubaliev K. T., Iljushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I. P. Pavlova*. 2016;23(1):54 — 58. (In Russ.).

Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, прилагаемой в редакцию журнала.

• **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть продублирована на английский язык или транслитерирована (имена собственные).

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://www.translitteration.com/transliteration/en/russian/bgn-pcgn/>.

• **Таблицы** 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 необходимо 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 подрисункочной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны. *Подрисункочные 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 *.jpeg, *.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).

• **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).

• **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится **сопроводительное письмо** с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо). Сопроводительное письмо должно содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт

интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

• **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».

IV. Авторские права

Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим.

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например, в институтском хранилище или на персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

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) 338-66-77
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 — академик РАН, профессор Ю. С. Полушин

REGULATIONS FOR AUTHORS

The «The Scientific Notes of Pavlov University» 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 «The Scientific Notes of Pavlov 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 Pavlov 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 to the Editorial Board, authors are kindly requested to adhere to the following regulations based on the «Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals», developed by the International Committee of Medical Journal Editors. Making decisions and resolving possible conflicts, the Editorial Board of the journal adheres to the recognized international rules governing ethical relations between all participants of the publication process — authors, editors, reviewers, publisher and founder.

The provisions listed in this part are based on the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE), the Publication Ethics and Publication Malpractice Statement of the publisher Elsevier, the Declaration of the Association of scientific editors and publishers «Ethical principles of scientific publication».

I. Provision of Informed Consent

The work of the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is based on the World Medical Association Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (updated in 2013) and is directed to ensure compliance with ethical principles and rules of data collection for researches carried out with the involvement of human subjects. Before starting the research, the scientist must read provisions of the informed consent of the Declaration of Helsinki and carry out the research in strict accordance with the principles set out below (items 25 – 32 in original document).

1. Participation by individuals capable of giving informed consent as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no individual capable of giving informed consent may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.

2. In medical research involving human subjects capable of giving informed consent, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, post-study provisions and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed. All medical research subjects should be given the option of being informed about the general outcome and results of the study.

3. When seeking informed consent for participation in a research study the physician must be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent must be sought by an appropriately

qualified individual who is completely independent of this relationship.

4. For a potential research subject who is incapable of giving informed consent, the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the group represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with persons capable of providing informed consent, and the research entails only minimal risk and minimal burden.

5. When a potential research subject who is deemed incapable of giving informed consent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorised representative. The potential subject's dissent should be respected.

6. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research group. In such circumstances the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research must be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorised representative.

7. The physician must fully inform the patient which aspects of their care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never adversely affect the patient-physician relationship.

8. For medical research using identifiable human material or data, such as research on material or data contained in biobanks or similar repositories, physicians must seek informed consent for its collection, storage and/or reuse. There may be exceptional situations where consent would be impossible or impracticable to obtain for such research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.

II. Provision of Human Rights

When presenting results of the experimental research involving human subjects, it is necessary to note that procedures were carried out in accordance with ethical principles of the Declaration of Helsinki. If the research was carried out without accounting principles of the Declaration, it is necessary to substantiate the chosen approach to the research and ensure that the ethics committee of the organization, where the research was carried out, approved this approach.

III. Manuscript preparation

1. Manuscript. Please send the manuscript to the Editorial Board uploading via the online form. You should upload your manuscript as a Microsoft Office Word document (*.doc, *.docx, *.rtf.).

2. The length of the full text of the manuscript should not exceed 0.5 authors sheet (20 000 characters).

3. Manuscript formatting. The text should be printed in Times New Roman, font size 12 pt and line spacing 1.0 pt. Margins on each side of the page are 2 cm. It is acceptable to use ONLY *italic* and bold formatting in the text, but not underlining. It is necessary to remove all repeated spaces and extra line breaks from the text (automatically through the Microsoft Word service «Find and replace»).

4. The file with the text of the manuscript uploaded via the online form should contain all the information for publication (including figures and tables). Please organize the structure of the manuscript according to the following template:

- **Author names in Russian.** When writing author names of the manuscript, the surname should be stated before initials of the name and the patronymic (Ivanov P. S., Petrov S. I., Sidorov I. P.).

- **Affiliation in Russian.** You should use the official FULL name of institution (without abbreviations). If authors from different institutions took part in the writing of the manuscript, it is necessary to correlate names of institutions and author names adding numerical indices in the upper register before names of institutions and surnames of appropriate authors.

- **Abstract in Russian** should be (if the work is original) structured: introduction, objective, material and methods, results, conclusion. The abstract should fully correspond to the content of the work. The text length of the abstract should be within 150–200 words (250–750 characters). The abstract should not contain general words. We refer to use guidelines for writing annotations, for example: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstractsandtitles/> (Eng.) or: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (Russ.)

- **Article title.**

- **Keywords.** It is necessary to use keywords (from 4 to 10) that promote the indexing of the manuscript in search engines. Keywords should correspond in pairs in Russian and English.

- **Abstract in English.** The English version of the abstract of the manuscript should be in the sense and structure fully consistent with the Russian version and correct in terms of English.

- **Article title in English.** The article title in English should be correct in terms of English and within the sense fully consistent with the Russian version. We recommend to write the article title in English in capital letters (except prepositions and conjunctions): Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review.

- **Author names in English.** Full name should be printed in accordance with your foreign passport or in the same way as previously published in foreign journals. The correct format: Ivan I. Ivanov. Authors who publish for the first time and do not have foreign passport should use the transliteration standard BGN/PCGN.

- **Affiliation in English.** You should use the OFFICIAL ENGLISH NAME of an INSTITUTION. The most complete list of names of Russian institutions and their official English version can be found on the RUNEB website: eLibrary.ru.

- **Keywords in English.** When selecting keywords in English, you should use the thesaurus of the U. S. National Library of Medicine — Medical Subject Headings (MeSH).

- **Full text** (in Russian and/or English) should be structured in sections. The structure of the full text of the manuscript devoted to the description of the results of the original research should correspond to the format **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion) with marking appropriate sections.

- **Acknowledgements in Russian:** this section should contain full names of people who helped in the work on the manuscript, but are not authors, as well as information about the financing of both scientific work and the process of publication of the manuscript (fund, commercial or public organization, private person, etc.). You do not need to indicate the amount of funding.

- **Acknowledgements in English** (Acknowledgements).

- **Conflict of interest information** (translation of this information should also be done). Authors should disclose potential and obvious conflicts of interest related to the manuscript. A conflict of interest can be any situation (financial relations, service or

work in institutions with financial or political interest in the published materials, official duties, etc.) that can affect the author of the manuscript and lead to concealment, distortion of data or change their interpretation. The presence of a conflict of interest for one or more authors is not a reason for refusal to publish the manuscript. The concealment of potential and obvious conflicts of interests of the authors revealed by the Editorial Board can become the reason for refusal in consideration and publication of the manuscript.

• **References (and translation).** Reference list should be prepared in accordance with the requirements of the «Vancouver style» noting at the end the DOI (Digital Object Identifier; a unique digital identifier of the article in the CrossRef system). Search for DOI on the website: <http://search.crossref.org/>. You should enter the article title in English in a search string to obtain a DOI.

• **Reference list guidelines.** References should be enumerated in the order in which they are cited, but not in alphabetical order. Bibliographic references in the text of the manuscript should be listed in Arabic numerals figures and enclosed in square brackets: [1, 2, 3, 4, 5].

Important!

NOT QUOTED:

– theses, textbooks, manuals. Conference materials can be included in the list of references only if they are available, detected by search engines;

– statistic digests (indicated in pageby page footnotes);

– dissertations without depositing are not indicated at all!

Sources in references can be published and electronic versions of publications (books with ISBN, or articles from periodicals with ISSN).

For example:

When listed references, it is recommended to pay attention to the example below, taking into account all the details (intervals, punctuation marks, capital letters, etc.):

Dulaev A. L., Tsed, A. N., Usabaliev, L. N., Iliushchenko K. G., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients // *The Scientific Notes of Pavlov University*. — 2016. — T. 23, № 1. — P. 54–58.

• **References** (in English).

Important! All author names of the Russian-language sources should be printed in accordance with the transliteration system «BSI», and author names of foreign sources — in English. The name of Russian-language journals in English should be taken from the publisher (as a rule, English version is on the website of the journal). Names of foreign journals and books should be put in the original. Specify all authors. It is excluded changing the order of authors in published sources. Please begin with the author's surname, then initials:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usabaliev K. T., Iliushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2016;23(1):54–58. (In Russ.).

The author is fully responsible for the accuracy and reliability of the presented data in the manuscript sent to the journal.

• **English translation.** When publishing the article, part or all of the information should be repeated in English or transliterated (proper names).

We recommend to use BGN/PCGN standard (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on geographic Names for British Official Use) recommended by Oxford University Press as «British Standard». You can use the following link to transliterate your text in accordance with the BGN standard: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgnpcgn/>.

• **Tables** should be placed in the text of the manuscript, have enumerated title and clearly marked columns, be convenient

and understandable for reading. The data of tables should correspond to figures in the text, but should not repeated the information presented in the text. References to tables in the text are required. Names of tables should be translated into English.

• **Figures** (graphics, diagrams, schemes, drawings and other illustrations drawn by MS Office) should be contrasting and clear. Reduce graphical material to minimum (unless the nature of your study dictates otherwise). Each figure should be placed in the text and accompanied by enumerated caption. References to figures in the text are required. Captions should be translated in English.

• **Pictures, screenshots** and other not drawn illustrations should be uploaded as separate files via our web form in *.jpg, *.bmp or *.gif (*.doc and *.docx — if the image contains additional notes). The image resolution should be >300 dpi. Image files should be named according to the number of the picture in the text. The description of the file should contain the separate caption, which should correspond to the name of the picture placed in the text (for example: Fig. 1. Sechenov Ivan Mikhailovich).

• **Ethics statement.** When publishing results of original work, it is necessary to indicate whether the participants signed the informed consent. In the case of studies involving animals, it is necessary to indicate whether the protocol of the research corresponded the ethical principles and standards of biomedical research involving animals. In both cases, it is necessary to indicate whether the protocol of the research was approved by the ethics committee (with the name of the organization, its location, protocol number and date of the meeting of the committee).

• **Supporting documents.** When submitting a manuscript to the Journal Editorial Board, it is necessary to additionally upload files containing scanned images of filled and certified supporting documents (*.pdf). Supporting documents include a cover letter from the author's place of work authenticated by seal and signed by the head of the organization, as well as signed by all co-authors (we require a separate letter for each of the affiliations declared in the manuscript). The cover letter should contain information that this material has not been published in other publications and is not under consideration for publication in another publisher/publishing organization, and there is no conflict of interest. The article does not contain information that cannot be published.

• **Cover letter.** The cover letter should be signed by each co-author: «I hereby confirm the transfer of rights to publish the article of author FULL NAMES «Article title» in an unlimited number of copies in the journal «The Scientific Notes of Pavlov University», including the electronic version of the journal».

IV. Copyright

Authors who publish with this journal agree to the following terms:

1. The authors retain their copyrights of the work and grant the journal the right to publish the work in the first place under the terms of the Creative Commons Attribution License, which allows others to distribute this work with the mandatory preservation of references to authors of the original work and the original publication in this journal.

2. The authors retain their rights to conclude separate contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the published version of the work (for example, placement in an institutional data warehouse, publication in a book), with reference to its original publication in this journal.

3. The authors have the right to post their work on the Internet (for example, in institutional data warehouse or personal website) before and during the process of reviewing it by this journal, as this can lead to productive discussion and more references to this work (See The Effect of Open Access).

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, Saint Petersburg, 6-8 Lev Tolstoy str.,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Tel.: 7 (812) 338-70-07
Fax: 7 (812) 338-66-77
e-mail: nauka@spb-gmu.ru

Editorial Office of the journal «The Scientific Notes of IPP-SPSMU» <http://www.sci-notes.ru>

Editor-in-chief — *S. F. Bagnenko*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

Deputy Editors — *E. E. Zvartau*, MD, PhD, DMSc, professor

Deputy Editors — *Yu. S. Polushin*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

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. И. П. Павлова.

Адрес: 193089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8

Телефон: (812) 338-70-07

Факс: (812) 338-66-77

Компьютерная верстка и подготовка оригинал-макета *А. А. Чиркова*
Корректор *В. А. Черникова*

Журнал зарегистрирован
Государственным комитетом Российской Федерации по печати.
Свидетельство № 017631 от 22 мая 1998 г.
Подписано в печать 08.02.2021 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 14,25. Тираж 1000 экз. № 11/21.
РИЦ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.
© УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2020