

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

УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ

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

Главный редактор
С. Ф. БАГНЕНКО

Том XXII · № 4 · 2015

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2015

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Главный редактор –

С. Ф. Багненко – акад. РАН

Зам. главного редактора –

Э. Э. Звартау – д. м. н., проф.

Зам. главного редактора –

Ю. С. Полушин – чл.-корр. РАН

Ответственный секретарь –

М. Б. Хрусталёв – к. м. н.

С. Х. Аль-Шукри – д. м. н., проф.

Б. В. Афанасьев – д. м. н., проф.

Е. И. Баранова – д. м. н., проф.

Е. Р. Баранцевич – д. м. н., проф.

В. Ф. Беженарь – д. м. н., проф.

А. А. Витрищак – к. м. н.

Н. И. Вишняков – д. м. н., проф.

М. В. Дубина – чл.-корр. РАН

А. К. Дулаев – д. м. н., проф.

М. М. Илькович – д. м. н., проф.

Е. Р. Исаева – д. п. н., проф.

С. А. Карпищенко – д. м. н., проф.

Н. Г. Незнанов – д. м. н., проф.

Н. Н. Петрищев – д. м. н., проф.

А. А. Потапчук – д. м. н., проф.

С. Н. Пчелина – д. б. н.

О. Н. Резник – д. м. н., проф.

М. Г. Рыбакова – д. м. н., проф.

Д. Ю. Семёнов – д. м. н., проф.

А. В. Смирнов – д. м. н., проф.

В. В. Тец – д. м. н., проф.

В. В. Томсон – д. м. н., проф.

А. А. Тотолян – чл.-корр. РАН

В. И. Трофимов – д. м. н., проф.

В. Ю. Черebilло – д. м. н., проф.

Е. В. Шляхто – акад. РАН

А. И. Ярёмченко – д. м. н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Э. К. Айламазян – акад. РАН (Санкт-Петербург)

С. Х. Аль-Шукри – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)

Ю. С. Астахов – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)

В. Л. Быков – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)

А. А. Воробьев – акад. РАН (Москва)

Г. И. Воробьев – акад. РАН (Москва)

А. М. Дыгай – д. м. н., проф. (Томск)

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

М. Т. Луценко – д. м. н., проф. (Благовещенск)

Л. В. Поташов – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

М. Р. Сапин – акад. РАН (Москва)

В. М. Седов – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)

С. Б. Середенин – акад. РАН (Москва)

А. А. Скоромец – акад. РАН (Санкт-Петербург)

М. М. Соловьев – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)

А. С. Тиганов – акад. РАН (Москва)

Г. Б. Федосеев – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

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

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

Г. Г. Лежава – д. м. н., проф. (Тбилиси)

Jan M. van Ree (Нидерланды)

F. De Rosa (Италия)

George E. Woody (США)

James A. Hoxie (США)

Ian Frank (США)

A. Zander (Германия)

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

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief –

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

Deputy Editor –

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

Deputy Editor –

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

Executive Secretary –

M. B. Khrustalev, MD, PhD, DMSc

S. Kh. Al-Shukri – MD, PhD, DMSc, professor

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

E. I. Baranova – MD, PhD, DMSc, professor

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

V. F. Bezhenar – MD, PhD, DMSc, professor

A. A. Vitrischak – MD, PhD, DMSc

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

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

A. K. Dulaev – MD, PhD, DMSc, professor

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

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

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

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

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

A. A. Potapchuk – MD, PhD, DMSc, professor

S. N. Pchelina – PhD, DSci

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

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

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

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

V. V. Tez – MD, PhD, DMSc, professor

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

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

V. I. Trofimov – MD, PhD, DMSc, professor

V. U. Cherebillo – MD, PhD, DMSc, professor

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

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

EDITORIAL COUNCIL OF THE JOURNAL «RECORDS»

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

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

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

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

A. A. Vorobjov – academician RAS (Moscow)

G. I. Vorobjov – academician RAS (Moscow)

A. M. Dygai – professor (Tomsk)

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

M. T. Lytsenko – professor (Blagoveshchensk)

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

M. R. Sapin – academician RAS (Moscow)

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

S. B. Seredenin – academician RAS (Moscow)

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

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

A. S. Tiganov – academician RAS (Moscow)

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

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

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

G. G. Lezhava – professor (Tbilisi)

Jan M. van Ree (Netherlands)

F. De Rosa (Italy)

George E. Woody (USA)

James A. Hoxie (USA)

Ian Frank (USA)

A. Zander (Germany)

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

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и лекции

С. Б. Улитовский, О. В. Калинина, И. А. Бутюгин, М. Б. Кадыров РОЛЬ СРЕДСТВ ГИГИЕНЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСНОВНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У РАБОЧИХ МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА	6
К. Ю. Галебская СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ВОПРОСАМ ЭТИОЛОГИИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИСФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА	8
Н. В. Сивас ФИЗИЧЕСКАЯ КУЛЬТУРА КАК НЕОТЪЕМЛЕМАЯ ЧАСТЬ ОБЩЕЙ КУЛЬТУРЫ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ	13
А. В. Бабалян, А. О. Карелин НЕТЕПЛОВЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗЛУЧЕНИЯ МОБИЛЬНОГО ТЕЛЕФОНА НА ГОЛОВНОЙ МОЗГ	16
Д. В. Васендин СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ	20
А. В. Старков, В. А. Корзун МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА СПЕЦИАЛИСТОВ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ВИДОВ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ	28
Т. Н. Кетова БИОЭТИКА КАК ЭТАП РАЗВИТИЯ ГУМАНИЗМА	31
Ю. Г. Крылова, В. И. Трофимов, А. А. Потапчук ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОГРАММЫ ЛЕГОЧНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ	34

Организация здравоохранения

С. Б. Улитовский, В. А. Григорьев, Е. В. Волокитина НУЖДАЕМОСТЬ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ МЕГАПОЛИСА	38
А. Г. Заславский, А. Б. Хуршилов ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИАСТЕНИИ В ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ	40

Оригинальные работы

И. С. Моисеев, Е. А. Бурмина, Ю. А. Тараканова, Ю. Р. Залялов, А. Г. Смирнова, О. В. Пирогова, С. Н. Бондаренко, Б. В. Афанасьев ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕФРАКТЕРНОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ–ПРОТИВ–ХОЗЯИНА» ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С ПОМОЩЬЮ НИЗКИХ ДОЗ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2	44
И. М. Бархатов, Н. Ю. Цветков, А. И. Шакирова, Д. С. Романюк, О. Г. Смыкова, Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ	48

О. В. Тюсова, А. М. Шапоров, О. В. Павлова, Г. Г. Лебедева, Е. Р. Исаева СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ НАПРАВЛЕННОСТЬ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА	51
Ю. А. Сычева, И. А. Горбачева, Л. Ю. Орехова, П. С. Шабак-Спасский, Л. П. Егорова МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПОЛИМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА	55
Н. Ф. Шимкина ОСОБЕННОСТИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗНЫХ МЕТОДОВ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ	58
А. А. Полякова, Е. Н. Семернин, А. Я. Гудкова ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ И РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ В ИНТРОННОЙ И ПРОМОТОРНОЙ ОБЛАСТЯХ ГЕНА АЛЬФА-ГАЛАКТОЗИДАЗЫ А	61
А. В. Комяхов, А. В. Мищенко, А. С. Петрова, В. В. Семиглазов, Т. Ю. Семиглазова, Ван Шу МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	65
С. В. Васильев, Е. В. Смирнова, Д. Е. Попов, А. В. Семенов ПРЕИМУЩЕСТВА ИММУНОХИМИЧЕСКОГО ТЕСТА ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ СКРЫТОЙ КРОВИ В КАЛЕ	70
Е. С. Алексеевская, А. А. Жлоба, Т. Ф. Субботина, Н. Д. Гаврилюк, Т. А. Дружкова, Е. В. Жидулева, О. Б. Иртюга, О. М. Моисеева БЕЛКОВЫЕ МАРКЕРЫ ОБНОВЛЕНИЯ И ГИБЕЛИ МИТОХОНДРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ КРОВООБРАЩЕНИЯ	73
Т. Ф. Субботина, А. А. Жлоба, Е. С. Алексеевская, И. В. Бируля ИНТЕРПРЕТАЦИЯ АМИНОКИСЛОТНОГО ПРОФИЛЯ ПЛАЗМЫ КРОВИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛИМАРКЕРНОГО ПОДХОДА	76
Т. С. Жарикова, В. Е. Милюков, В. Н. Николенко ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКАЯ И СОЧЕТАННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ	80
Е. Р. Баранцевич, К. Г. Курашевич ПЕРСПЕКТИВЫ ВЫЯВЛЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ НА РАННЕЙ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ	83
А. А. Мартынова СИСТЕМА СЕМЕЙНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ У ОСУЖДЕННЫХ ПО КОРЫСТНЫМ ПРЕСТУПЛЕНИЯМ В ИСПРАВИТЕЛЬНО-ТРУДОВОЙ КОЛОНИИ В ПЕРВОНАЧАЛЬНЫЙ ПЕРИОД ОТБЫВАНИЯ НАКАЗАНИЯ	86
Б. Б. Баховадинов, М. А. Кучер, А. Ю. Третьякова, Г. С. Ашурова, Н. К. Ашуралиев ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСТТРАНСФУЗИОННЫХ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ	90
И. Л. Гуреева, Е. Р. Исаева ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ОТНОШЕНИЕ К ЗДОРОВЬЮ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	95

© Коллектив авторов, 2016 г.
УДК 616.31-084:669.041

С. Б. Улитовский, О. В. Калинина,
И. А. Бутюгин, М. Б. Кадыров

РОЛЬ СРЕДСТВ ГИГИЕНЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСНОВ- НЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У РАБОЧИХ МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

Кафедра профилактической стоматологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Кафедра терапевтической и детской стоматологии Южно-Уральского государственного медицинского университета, г. Челябинск

Одной из приоритетных задач концепции развития здравоохранения Российской Федерации до 2025 г. является формирование здорового образа жизни. Одним из ключевых моментов является обеспечение санитарно-гигиенического благополучия работающего населения. Вместе с тем известно, что воздействие неблагоприятных производственных факторов биологической, химической и физической природы приводит к изменению функционирования различных систем организма человека [4, 7, 15]. Как следует из подготовленного Росстатом бюллетеня «Основные показатели охраны окружающей среды», на металлургию приходится примерно треть всех промышленных выбросов в атмосферу, в то время как продукция металлургических предприятий составляет лишь 17 % от общего объема производства. Комплекс профессионально-производственных факторов способствует развитию хронических заболеваний полости рта, таких как гипертрофия небных миндалин, субатрофические заболевания слизистой оболочки полости рта, воспаление тканей пародонта, кариозные и некариозные поражения твердых тканей зубов [6, 11, 14].

Среди причин несвоевременного выявления стоматологических заболеваний отмечается снижение объема профилактической помощи, оказываемой

мой организованным контингентам населения (детям, подросткам, инвалидам, пенсионерам и работникам предприятий с различными видами производственных факторов риска), и снижение объемов плановой санации [8, 9, 19, 20]. До настоящего времени углубленные исследования по изучению проблем совершенствования профилактической стоматологической помощи работникам металлургической промышленности (в новых социально-экономических условиях развития производственного комплекса и реформирования системы здравоохранения) не проводились. Отсутствие эффективных методик выполнения профилактических мероприятий в современных условиях у работников металлургического производства не дает возможности успешно предотвращать или стабилизировать развитие стоматологической патологии [12, 16].

Целью исследования явилось изучение гигиенического состояния полости рта у работников металлургической промышленности для определения уровня профилактической помощи обследованной группы в условиях воздействия производственных факторов риска.

Проведена оценка противокариесного воздействия отдельно зубной пасты и зубной пасты вместе с ополаскивателем, в условиях их ежедневного использования работниками металлургической промышленности. Для этого были сформированы три группы: 1 группа — 56 человек при проведении гигиенических мероприятий использовали выданную им лечебно-профилактическую зубную пасту, активными компонентами которой являлись экстракты ромашки, шалфея, боярышника и облепихи, и обязались пользоваться только мануальной зубной щеткой; 2 группа — 52 человека пользовались лечебно-профилактической зубной пастой в сочетании с ополаскивателем и также обязались пользоваться только мануальной зубной щеткой; 3 группа — контрольная, проводили гигиенические мероприятия в соответствии с личными представлениями.

Во всех группах проводилась санитарно-просветительная работа по профилактике стоматологических заболеваний, обучению и методам гигиены полости рта и пропаганде здорового образа жизни.

Изменения пародонтологического состояния полости рта изучались по показателям пародонтологических индексов, в том числе индекса РМА и Muhlemann и Son. В табл. 1 представлены данные об изменениях показателей индекса РМА во всех исследуемых группах.

При регулярной чистке зубов лечебно-профилактической зубной пастой и зубной пастой в комплексе с лечебно-профилактическим ополаскивателем уже через неделю наблюдали уменьшение воспа-

Таблица 1

Изменения показателей индекса РМА					
Распределение по группам	Показатели индекса РМА (%)				
	Период обследования (месяцы)				
	Начало исследования	3	6	9	12
1 группа	18,81±3,52	14,87±2,32	12,77±1,96	9,47±1,40	7,15±1,64
2 группа	18,24±2,80	13,18±3,10	11,14±2,14	7,44±1,05	5,14±1,01*
3 группа	18,14±3,19	17,06±2,98	15,82±2,17	15,14±2,28	14,98±2,34

* – P<0,05 по сравнению с 3 группой.

Таблица 2

Изменения показателей индекса Muhlemann и Son

Распределение по группам	Показатели индекса Muhlemann и Son (%)				
	Период обследования (месяцы)				
	Начало исследования	3	6	9	12
1 группа	14,29±1,98	11,35±1,73	10,23±1,55	7,19±1,31	5,21±1,62
2 группа	14,35±2,56	10,52±1,96	9,87±1,24	5,99±1,27	4,27±1,03*
3 группа	14,38±2,81	13,17±2,05	12,42±2,23	12,15±1,92	11,88±1,85

* – P<0, 05 по сравнению с 3 группой.

лительных явлений со стороны тканей пародонта. В результате исследования было установлено, что показатели индекса РМА к концу исследования во 2-ой группе были в 1,5 раза ниже, чем в 1-ой, а в контрольной — почти в 2 раза выше.

Интенсивность кровоточивости десневой борозды определяли с помощью индекса кровоточивости по Muhlemann и Son. В табл. 2 приведены изменения показателей индекса кровоточивости Muhlemann и Son во всех исследуемых группах.

Снижение значений показателя индекса Muhlemann и Son в 1-ой группе достигло 5,21 %, во 2-ой - 4,27 %, а в контрольной группе индекс кровоточивости составил 11,88 % (табл. 2). После каждого исследования в 1-ой и 2-ой группах отмечалось снижение воспалительного процесса в тканях пародонта, в отличие от 3-ей группы. Через 3 месяца выявлены более значительные улучшения в 1-ой и 2-ой группах, в дальнейшем также наблюдали снижение показателей индекса Muhlemann и Son.

В результате исследования было установлено, что у обследованного контингента по индексам РМА и Muhlemann и Son наиболее эффективна программа профилактики во 2-ой группе. Анализ стоматологического статуса у работников металлургического производства определил улучшение состояния полости рта относительно показателей контрольной группы.

Для пациентов, относящихся к группе повышенного риска развития воспалительных заболеваний пародонта, определены основные факторы, формирующие патогенную ситуацию в полости рта [2, 17, 18]. В зависимости от наличия факторов риска пациенту рекомендуют проводить общие профилактические мероприятия или назначают средства и методы, смягчающие действие факторов, формирующих предрасположенность к развитию воспалительных заболеваний пародонта [1, 3, 5, 10, 13].

Проведенный мониторинг эпидемиологии стоматологических заболеваний направлен на определение уровня профилактической помощи и оценку стоматологического статуса среди рабочих металлургического производства с учетом социально-гигиенических факторов.

С целью оптимизации здоровья полости рта у рабочих металлургического производства необходимо формирование адаптивных программ профилактики стоматологических заболеваний с учетом производственных факторов риска трудящихся.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глазова, Н. В. Роль гидролитических ферментов в совершенствовании личной гигиены полости рта / Н. В. Глазова, С. Б. Улитовский, В. Н. Иванов // Новое в стоматологии. — 2004. — № 118. — С. 47.

2. Глазова, Н. В. Противомикробные свойства селективных зубных паст и их роль в гигиене полости рта / Н. В. Глазова [и др.] // Пародонтология. — 2005. — № 4. — С. 46–54.

3. Калинина, О. В. Роль средств гигиены в профилактике кариеса у беременных женщин / О. В. Калинина // Пародонтология. — 2009. — № 3. — С. 72.

4. Калинина, О. В. Роль современных средств гигиены полости рта в профилактике заболеваний пародонта / О. В. Калинина, А. И. Хари // Пародонтология. — 2010. — № 2. — С. 78.

5. Калинина, О. В. Особенности формирования индивидуальной гигиенической программы профилактики стоматологических заболеваний у беременных: автореф. дис. канд. мед. наук / О. В. Калинина. — СПб.: Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. — 2013. — 16 с.

6. Орехова, Л. Ю. Роль противовоспалительного ополаскивателя в лечении заболеваний пародонта / Л. Ю. Орехова, А. А. Леонтьев, С. Б. Улитовский // Пародонтология. — 2007. — № 4. — С. 63–66.

7. Орехова, Л. Ю. Определение чувствительности зубов / Л. Ю. Орехова, С. Б. Улитовский // Пародонтология. — 2009. — № 1. — С. 85–88.

8. Улитовский, С. Б. Причины некариозных поражений зубов / С. Б. Улитовский // Новое в стоматологии. — 2001. — № 5. — С. 63.

9. Улитовский, С. Б. Распределение основных средств личной гигиены полости рта и их роль в профилактике стоматологических заболеваний / С. Б. Улитовский // Дент-Арт. — 2004. — № 1. — С. 21.

10. Улитовский, С. Б. Сравнительные исследования очищающего действия мануальных и батарейных щеток на примере изменения состояния гигиены полости рта студентов / С. Б. Улитовский, О. В. Калинина // Новое в стоматологии. — 2006. — № 1. — С. 56.

11. Улитовский, С. Б. Взаимосвязь уровня гигиенических знаний студентов с состоянием гигиены полости рта / С. Б. Улитовский, О. В. Калинина // Маэстро стоматологии. — 2006. — № 1. — С. 42.

12. Улитовский, С. Б. Противовоспалительная эффективность использования зубных щеток и их влияние на гигиенический статус полости рта / С. Б. Улитовский, О. В. Калинина // Стоматология. — 2006. — Т. 85, № 3. — С. 64.

13. Улитовский, С. Б. Выбор зубной пасты / С. Б. Улитовский, О. В. Калинина, А. А. Леонтьев // Новая аптека. Аптечный ассортимент. — 2008. — № 12. — С. 104–105.

14. Улитовский, С. Б. Роль фторсодержащих средств гигиены в профилактике кариеса / С. Б. Улитовский, О. В. Калинина // Пародонтология. — 2009. — № 3. — С. 77.

15. Улитовский, С. Б. Средства гигиены полости рта как мотивация стоматологического здоровья / С. Б. Улитовский, Е. С. Алексеева, О. В. Калинина // Пародонтология. — 2011. — № 2. — С. 65–66.

16. Улитовский, С. Б. Повышенная чувствительность зубов после препарирования / С. Б. Улитовский, Е. В. Феоктистова // Форум практикующих стоматологов. — 2012. — Т. 4, № 4. — С. 54–57.

17. Улитовский, С. Б. Адгезивная наносистема для реминерализации эмали зубов / С. Б. Улитовский, В. Н. Иванов // Институт стоматологии. — 2013. — Т. 60, № 3. — С. 92–93.

18. Улитовский, С. Б. Новые подходы к профилактике кариеса / С. Б. Улитовский // Клиническая стоматология. — 2014. — Т. 72, № 4. — С. 20–24.

19. Улитовский, С. Б. Комплексный подход к гигиеническим аспектам лечения заболеваний пародонта / С. Б. Улитовский [и др.] // Медицинский алфавит. — 2015. — № 1. — С. 32–36.

20. Улитовский, С. Б. Роль средств гигиены при лечении заболеваний пародонта / С. Б. Улитовский [и др.] // Медицинский алфавит. — 2015. — Т. 74, № 1. — С. 37–42.

РЕЗЮМЕ

С. Б. Улитовский, О. В. Калинина, И. А. Бутюгин, М. Б. Кадыров

Роль средств гигиены в профилактике основных стоматологических заболеваний у рабочих металлургического производства

Данный обзор знакомит читателей с проблемами совершенствования стоматологической помощи у рабочих металлургического производства и основных методах профилактики стоматологических заболеваний. Представленные

данные свидетельствуют об особенностях стоматологического статуса у обследованного контингента. В статье описаны основные пути проведения профилактики стоматологических заболеваний и соблюдения правил гигиены полости рта у рабочих металлургического производства.

Ключевые слова: профилактика кариеса у работников металлургической промышленности, промышленно-производственные факторы риска.

SUMMARY

S. B. Ulitovsky, O. V. Kalinina, I. A. Butyugin, M. B. Kadyrov

The role of hygiene in prevention of major dental diseases among workers of metallurgical production

This review introduces readers to the problems of improving dental care in workers of metallurgical production and the main methods of prevention of dental diseases. The presented data show the features of the dental status of the surveyed population. The article describes the basic ways of prevention of dental diseases and observance of rules of hygiene of the oral cavity in workers of metallurgical production.

Keywords: caries prevention among workers of metallurgical industry, industrial production risk factors.

© К. Ю. Галебская, 2016 г.
УДК 616.724-02-08

К. Ю. Галебская

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИСФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

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

Нижняя челюсть соединена с височной костью посредством структур височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС). Данный сустав представляет собой единственное подвижное сочленение костей в черепе. Он представляет собой сложную систему и приводится в движение целым рядом мышц. ВНЧС участвует в выполнении важнейших функций человеческого организма: жевании, глотании, речи.

ВВЕДЕНИЕ

Частота встречаемости заболеваний ВНЧС довольно высока как в общей популяции, так и среди пациентов, обратившихся за ортодонтической помощью (28?76 %) [1]. Дисфункция ВНЧС в наибольшей степени ассоциирована со следующими факторами: женский пол ($p = 0,009$), щелчки в ВНЧС ($p = 0,026$),

головные боли ($p < 0,001$) [13]. До последнего времени данные о взаимосвязи окклюзии и дисфункции ВНЧС были весьма немногочисленны. С развитием и широким внедрением в клиническую практику рентгенологических и аппаратных методов исследования структур и функций жевательно-речевого аппарата появилась возможность установить взаимосвязь состояния ВНЧС и особенностей окклюзии. В представленном обзоре приведены результаты новейших научных исследований в этой области.

ДИСФУНКЦИЯ ВНЧС И АНОМАЛИИ ПРИКУСА

При сравнении частоты встречаемости дисфункции ВНЧС у пациентов с аномалиями прикуса и общей популяцией разницы выявлено не было [11, 25]. Был проведен ряд исследований, целью которых было определить, какие именно формы зубочелюстных аномалий в наибольшей степени способствуют развитию патологии ВНЧС. Выявлено, что дисфункция ВНЧС наиболее характерна для лиц с открытым и глубоким прикусом. Этот факт подтверждает ряд исследователей [22, 25]. Обнаружена взаимосвязь симптомов дисфункции ВНЧС (девиация нижней челюсти при открывании рта, наличие шумов в ВНЧС и напряженность латеральных крыловидных мышц при пальпации) с увеличением вертикального резцового перекрытия ($p < 0,05$) [25]. По данным Sonnesen et al., в группе пациентов с глубоким прикусом значительно чаще, чем в контрольной группе, выявлялось ночное и дневное сжатие челю-

стей ($p < 0,01$), головные боли ($p < 0,001$), нарушения функции жевательной мускулатуры ($p < 0,001$), смещение суставного диска ($p < 0,05$) и другие нарушения функции ВНЧС ($p < 0,05$) [38].

Давно известна значительная роль силы жевательной мускулатуры при формировании челюстно-лицевых структур в ходе роста и развития. Andersen et al. обнаружили взаимосвязь дисфункции ВНЧС с уменьшением силы жевательных мышц ($p < 0,009$). Уменьшенная сила жевательных мышц была характерна для женщин ($p < 0,0001$), лиц с вертикальным типом роста и увеличенным углом развернутости нижней челюсти ($p < 0,0002$) [5]. Этот факт согласуется с данными исследований о взаимосвязи положения головок нижней челюсти с морфологией лица. Так, у лиц с вертикальным типом роста, нарушения позиции головок нижней челюсти встречаются чаще, а при горизонтальном типе роста, напротив, реже [13, 39]. Анализ рентгенологических данных показал, что для вертикального типа роста характерно уменьшение переднего суставного пространства, а при горизонтальном типе роста — его увеличение [7].

Таким образом, прослеживается взаимосвязь некоторых форм зубочелюстных аномалий с дисфункцией ВНЧС. При этом значительную роль играет направление роста лицевого отдела черепа.

ДИСФУНКЦИЯ ВНЧС И ОРТОДОНТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Проведен ряд исследований для определения взаимосвязи ортодонтического лечения и состояния ВНЧС. Были получены следующие данные: признаки дисфункции ВНЧС могут наблюдаться у здоровых субъектов. Встречаемость симптомов дисфункции ВНЧС увеличивается с возрастом и учащается во время менопаузы. Таким образом, возникновение ДВНЧС во время ортодонтического лечения может быть не связано с последним. Ортодонтическое лечение, проведенное в подростковом возрасте (с удалением зубов, либо без удаления) не оказывает какого-либо существенного влияния на проявление ДВНЧС в более старшем возрасте [23].

В настоящее время существует мало доказательств возможности предотвращения ДВНЧС при помощи ортодонтического лечения. При этом роль коррекции одностороннего перекрестного прикуса в профилактике и лечении ДВНЧС требует уточнения.

СНИЖЕНИЕ МЕЖАЛЬВЕОЛЯРНОЙ ВЫСОТЫ И ДИСФУНКЦИЯ ВНЧС

По результатам ряда исследований выявлена взаимосвязь между возрастными изменениями зубных рядов и дисфункцией ВНЧС. Неоднократно подтверждалось, что снижение межальвеолярной высоты крайне редко связано с возникновением симптомов дисфункции ВНЧС [26, 29, 36]. Также не

было обнаружено взаимосвязи между отсутствием более пяти боковых зубов и дисфункцией ВНЧС [11]. Не выявлена взаимосвязь дисфункции ВНЧС и количества окклюзионных контактов [18]. При обследовании пациентов, использующих полный съемный протез, низкое качество протеза также не приводило к дисфункции ВНЧС [34].

Таким образом, не прослеживается взаимосвязи между наличием ДВНЧС и снижением межальвеолярной высоты.

ДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОККЛЮЗИИ И ДИСФУНКЦИЯ ВНЧС

Ряд исследований посвящен определению роли динамических показателей окклюзии в формировании дисфункции ВНЧС. Существует гипотеза, что наличие преждевременных контактов зубов при боковых движениях нижней челюсти может усиливать активность жевательной мускулатуры и провоцировать возникновение симптомов дисфункции ВНЧС. Однако при искусственно созданных окклюзионных препятствиях не было выявлено каких-либо значительных изменений ни в активности жевательной мускулатуры, ни в выраженности симптомов дисфункции ВНЧС [9]. При оценке динамических параметров окклюзии обнаружено, что наличие преждевременных контактов зубов на рабочей стороне не связано с симптомами дисфункции ВНЧС, в отличие от их наличия на балансирующей стороне [36].

Выявлена сильная корреляционная связь между наличием дисфункции ВНЧС и несоответствием положения центральной окклюзии (ЦО) с положением максимального контакта зубов более чем на 2 мм [36]. Связь симптомов дисфункции ВНЧС и несовпадения положения максимального контакта зубов и положения ЦО подтверждают [32].

Значительную роль в формировании ДВНЧС играет наличие преждевременных контактов зубов на балансирующей стороне, а также несоответствие максимального контакта зубов и положения ЦО.

ПОЛОЖЕНИЕ ГОЛОВЕК НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ОТНОСИТЕЛЬНО СУСТАВНОЙ ЯМКИ

Идеальная позиция головок нижней челюсти относительно суставной ямки в последние годы была предметом споров. С широким распространением компьютерной томографии и МРТ в современной стоматологической практике стало возможным точнее определить идеальное положение головок нижней челюсти относительно ямок. Данной теме было посвящено множество исследований. Существуют различные мнения о взаимосвязи положения головок нижней челюсти относительно ямок и наличием дисфункции ВНЧС. Было установлено, что у лиц с отсутствием симптомов дисфункции ВНЧС и нейтральным соотношением зубных рядов наиболее

характерно центральное положение головок нижней челюсти в суставной ямке [10].

При проведении мета-анализа было определено, что идеальное внутри-суставное пространство составляет: медиально — 2,94 мм, латерально — 2,16 мм, а верхнее суставное пространство равняется 2,55 мм [28]. При изучении положения головок в ВНЧС у пациентов с симптомами дисфункции не было выявлено различий в величине суставных пространств по сравнению с контрольной группой, однако значимо различались размеры головок нижней челюсти [31].

У пациентов со смещением суставного диска (с вправлением или без вправления) головка чаще занимала заднее положение [3]. Это также подтверждают Wang et al.: при сравнении положения головок у пациентов со смещением суставного диска с контрольной группой было выявлено уменьшение заднего и верхнего суставных пространств. При обследовании пациентов с односторонним и двухсторонним смещением суставного диска (с вправлением или без вправления) было выявлено, что, при наличии двухстороннего смещения диска с вправлением, суставные головки располагались дистальнее по сравнению с контрольной группой [42].

Следовательно, наиболее благоприятным является центральное положение головок нижней челюсти. Для пациентов со смещением суставного диска наиболее характерно заднее положение головок нижней челюсти.

ЛЕЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ ВНЧС

В связи с тем, что терапия дисфункции ВНЧС стала проводиться сравнительно недавно, данные об отдаленных результатах лечения на больших выборках немногочисленны. В таблице представлены данные систематических обзоров и мета-анализа.

Из данных таблицы видно, что уменьшение болевого синдрома достигается при помощи разобщающих капп и низкоинтенсивной лазерной терапии. Для лечения бруксизма использование разоб-

щающих капп не было эффективным. Терапия ботулотоксином приводила к уменьшению выраженности болевого синдрома, а также снижению частоты эпизодов бруксизма.

Исследования, касающиеся других аспектов лечения дисфункции ВНЧС, систематизированы недостаточно. Есть исследования, свидетельствующие об уменьшении симптомов ДВНЧС в ходе лечения при помощи некоторых видов разобщающих капп. Например: при использовании разобщающей каппы на верхнюю челюсть, сообщается об отсутствии всех признаков и симптомов ДВНЧС у 64 % пациентов, у 22 % наблюдалось улучшение, и у 14 % состояние не изменилось [30]. Эффективность подобной терапии подтверждают другие исследователи [14, 27, 43]. При сравнении эффективности верхнечелюстных разобщающих шин, изготовленных в положении центральной окклюзии и в положении максимального контакта зубов, не было выявлено значительных различий между группами. В обеих группах наблюдалось значительное улучшение всех симптомов дисфункции ВНЧС. Улучшение симптоматики ДВНЧС сопровождалось следующими эффектами: по мере использования шины происходило уменьшение количества контактов зубов преимущественно в переднем отделе, нижняя челюсть смещалась кзади в результате расслабления нижнего пучка латеральной крыловидной мышцы; после снятия шины по утрам возникали трудности при достижении максимального контакта зубов [14].

При анализе научных исследований, посвященных лечению ДВНЧС, с помощью стабилизирующих шин, обнаружена значительная вариабельность их надежности (1 – 5 по шкале Jadad) и редкое сравнение с плацебо. В целом данный вид терапии не показал большей эффективности при лечении ДВНЧС по сравнению с использованием короткой внутриротовой каппы, разобщающей верхнечелюстной каппы, физиотерапией и акупунктурой [41]. Эти данные также подтверждают [2].

Методы лечения дисфункции височно-нижнечелюстного сустава по данным систематического обзора/мета-анализа

Предмет исследования, автор исследования	Количество исследований, соответствующих критериям отбора	Результаты систематического обзора/мета-анализа
Мануальная терапия, в т. ч. упражнения (Armijo-Olivo et al., 2015)	48	Не достаточно доказательств эффективности
Низко-интенсивная лазерная терапия (Chen et al., 2015)	14	Увеличение максимального открывания рта
Терапия при помощи различных разобщающих капп (Ebrahim et al., 2008)	11	Уменьшение боли по сравнению с контрольной группой
Акупунктура (Jung et al., 2011)	7	Не достаточно доказательств эффективности
Когнитивно-поведенческая терапия (Liu et al., 2011)	5	Не достаточно доказательств эффективности
Лечение бруксизма при помощи капп (Jagger, 2012)	5	Не показано эффективности (по сравнению с контрольной группой)
Ботулотоксин для лечения бруксизма (Long et al., 2007)	4	Подтверждено уменьшение выраженности болевого синдрома, снижение частоты эпизодов бруксизма
Ортодонтическое лечение (Luther et al., 2012)	0	Не обнаружено исследований соответствующих требованиям

Для лечения боли у пациентов с ДВНЧС традиционно используется медикаментозная терапия (анальгетики, миорелаксанты). В 1967 г. Shane был внедрен метод черезкожной нервной стимуляции (TENS). Данный метод получил широкое распространение в стоматологической практике для снятия болевого синдрома у пациентов с ДВНЧС. Известно, что TENS-терапия уменьшает активность передней части височной мышцы и приводит к увеличению активности *m. masseter* при максимальном сжатии челюстей [35]. Существуют доказательства того, что применение данного метода в сочетании с медикаментозной терапией оказывает более выраженный временный анальгетический эффект, чем изолированное использование медикаментозной терапии ($p=0,019$) [37]. При проведении рандомизированного контролируемого исследования об эффективности TENS-терапии для лечения ДВНЧС у пациентов с бруксизмом не было выявлено улучшения. У данной группы пациентов наиболее характерными симптомами ДВНЧС были щелчки в ВНЧС и болезненность в области латеральных крыловидных мышц [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Научные данные последних лет подтверждают необходимость учитывать состояние ВНЧС при проведении стоматологического лечения, связанного с изменением окклюзии. Особое внимание состоянию ВНЧС следует уделять при лечении пациентов женского пола, пациентов с выраженными формами глубокого и открытого прикуса, а также пациентов с вертикальным типом роста. Взаимосвязь ДВНЧС и морфологии черепа требует дальнейшего изучения. Противоречивость данных о положении головок нижней челюсти относительно суставной ямки говорит о высокой вариабельности данного параметра. Наиболее эффективными методами лечения ДВНЧС являются изменение окклюзии при помощи окклюзионных шин с последующим стоматологическим лечением, способствующим достижению максимального контакта зубов в положении наибольшего мышечного баланса. Изготовление миорелаксационной каппы в положении максимального контакта зубов может привести к снижению экономических затрат и времени лечения. Хороший эффект для увеличения объема движений в ВНЧС показала лазеротерапия. Для купирования болевого синдрома при ДВНЧС возможно использование черезкожной нервной стимуляции в качестве дополнения к медикаментозному лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хватова, В. И. Клиническая гнатология / В. И. Хватова. 2005.
2. Al-Ani, Z. Stabilisation splint therapy for the treatment of temporomandibular myofascial pain: a systematic review / Z. Al-Ani [et al.] // J. Dent. Educ. — 2005. ? Vol. 69, № 11. — P. 1242 — 1250.
3. Almasan, O. C. Disk and joint morphology variations on coronal and sagittal MRI in temporomandibular joint disorders / O. C. Almasan [et al.] // *lin. Oral. Investig.* — 2013. — Vol. 17, № 4. — P. 1243 — 1250.
4. Alvarez-Arenal, A. Effects of occlusal splint and transcutaneous electric nerve stimulation on the signs and symptoms of temporomandibular disorders in patients with bruxism / A. Alvarez-Arenal [et al.] // *J. oral. Rehabil.* — 2002. — Vol. 29, № 9. — P. 858 — 863.
5. Andersen, M. K. Risk factors for low molar bite force in adult orthodontic patients / M. K. Andersen, L. Sonnesen // *Eur. J. Orthod.* — 2013. — Vol. 35, № 4. — P. 421 — 246.
6. Armijo-Olivo, S. Effectiveness of Manual Therapy and Therapeutic Exercise for Temporomandibular Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis / S. Armijo-Olivo [et al.] // *Phys. Ther.* — 2015. — Vol. 20.
7. Burke, C. P. Correlations between condylar characteristics and facial morphology in Class II preadolescent patients / C. P. Burke [et al.] // *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* — 1998. — Vol. 114. — P. 328 — 346.
8. Chen, J. Efficacy of low-level laser therapy in the treatment of TMDs: a meta-analysis of 14 randomised controlled trials / J. Chen [et al.] // *Oral. Rehabil.* — 2015. — Vol. 42, № 4. — P. 291 — 299.
9. Cioffi, I. Short-Term Sensorimotor Effects of Experimental Occlusal Interferences on the Wake-Time Masseter Muscle Activity of Females with Masticatory Muscle Pain / I. Cioffi [et al.] // *J. Oral. Facial. Pain Headache.* — 2015. — Vol. 29, № 4. — P. 331 — 339.
10. Dalili, Z. Assessing joint space and condylar position in the people with normal function of temporomandibular joint with cone-beam computed tomography / Z. Dalili [et al.] // *Dent. Res. J. (Isfahan).* — 2012. — Vol. 9, № 5. — P. 607 — 612.
11. de Sousa, S. T. The role of occlusal factors on the occurrence of temporomandibular disorders / S. T. de Sousa [et al.] // *Cranio.* — 2015. — Vol. 33, № 3. ? 211 — 216.
12. Ebrahim, S. The effectiveness of splint therapy in patients with temporomandibular disorders: a systematic review and meta-analysis / S. Ebrahim [et al.] // *Evid. Based. Dent.* — 2008. — Vol. 9, № 1. — P. 23.
13. Girardot, R. A. Jr. Comparison of condylar position in hyperdivergent and hypodivergent facial skeletal types / R. A. Jr. Girardot [et al.] // *Angle Orthod.* — 2001. — Vol. 71, № 4. — P. 240 — 246.
14. Hamata, M. M. Comparative evaluation of the efficacy of occlusal splints fabricated in centric relation or maximum intercuspation in temporomandibular disorders patients / M. M. Hamata, P. R. Zuim, A. R. Garcia // *J. Appl. Oral. Sci.* — 2009. — Vol. 17, № 1. — P. 32 — 38.
15. Jagger, R. The effectiveness of occlusal splints for sleep bruxism / R. Jagger // *Int. Dent. J.* — 2012. — Vol. 62, № 1. — P. 1 — 5.
16. Jung, A. Acupuncture for treating temporomandibular joint disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized, sham-controlled trials / A. Jung [et al.] // *J. Dent.* — 2011. — Vol. 39, № 5. P. 341 — 350.
17. Lauriti, L. Are Occlusal Characteristics, Headache, Parafunctional Habits and Clicking Sounds Associated with the Signs and Symptoms of Temporomandibular Disorder in Adolescents? / L. Lauriti [et al.] // *J. Phys. Ther. Sci.* — 2013. — Vol. 25, № 10. — P. 1331 — 1334.
18. Lauriti, L. Influence of temporomandibular disorder on temporal and masseter muscles and occlusal contacts in adolescents: an electromyographic study / L. Lauriti [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* — 2014. — Vol. 10, № 15. — P. 123.

19. Liu, H. X. The effectiveness of cognitive-behavioural therapy for temporomandibular disorders: a systematic review / H. X. Liu [et al.] // J. Dent. — 2011. — Vol. 39, №5. — P. 341–350.
20. Long, H. Efficacy of botulinum toxins on bruxism: an evidence-based review / H. Long [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2007. — Vol. 17, № 4.
21. Luther, F. Orthodontics for treating temporomandibular joint (TMJ) disorders / F. Luther, S. Layton, F. McDonald // J. Oral. Rehabil. — 2012. — Vol. 39, № 1. — P. 55–62.
22. Madlena, M. Frequency of signs and symptoms of temporomandibular joint disorders, vertical orthodontic anomalies and their relationships based on screening of a large population / M. Madlena [et al.] // Fogorv. Sz. — 2015. — Vol. 108, № 1. — P. 25–31.
23. Manfredini, D. Orthodontics is temporomandibular disorder-neutral / D. Manfredini [et al.] // Angle orthod. — 2015. — Vol. 29.
24. Manfredini, D. Prevalence of static and dynamic dental malocclusion features in subgroups of temporomandibular disorder patients: Implications for the epidemiology of the TMD-occlusion association / D. Manfredini [et al.] // Quintessence Int. — 2015. — Vol. 46, № 4. — P. 341–349.
25. Manfredini, D. Jaw clenching effects in relation to two extreme occlusal features: patterns of diagnoses in a TMD patient population / D. Manfredini [et al.] // Cranio. — 2014. — Vol. 32, № 1. P. 45–50.
26. Marangoni, A. F. Assessment of type of bite and vertical dimension of occlusion in children and adolescents with temporomandibular disorder / A. F. Marangoni [et al.] // J. Bodyw. Mov. Ther. — 2014. — Vol. 18, № 3. — P. 435–440.
27. Martin, D. The importance of condyle position in the diagnosis, treatment and prevention of TMD / D. Martin [et al.] // Orthod. Fr. — 2015. — Vol. 86, № 2. — P. 125–149.
28. Martins, E. Coronal joint spaces of the Temporomandibular joint: Systematic review and meta-analysis / E. Martins [et al.] // J. Clin. Exp. Dent. — 2015. — Vol. 7, № 3. — P. 435–440.
29. Moreno-Hay, I. Does altering the occlusal vertical dimension produce temporomandibular disorders? A literature review / I. Moreno-Hay, J. P. Okeson // J. Oral. Rehabil. — 2015. — Vol. 42, № 11. — P. 875–882.
30. Mortazavi, S. H. Outcomes of management of early temporomandibular joint disorders: How effective is nonsurgical therapy in the long term? / S. H. Mortazavi [et al.] // Natl. J. Maxillofac. Surg. — 2010. — Vol. 1, № 2. — P. 108–111.
31. Okur, A. Characteristics of articular fossa and condyle in patients with temporomandibular joint complaint / A. Okur [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2012. — Vol. 16, № 15. — P. 2131–2135.
32. Padala, S. Comparative evaluation of condylar position in symptomatic (TMJ dysfunction) and asymptomatic individuals / S. Padala, S. Padmanabhan, A. B. Chithranjan // Indian J. Dent. Res. — 2012. Vol. 23, № 1. — P. 122.
33. Rammelsberg, P. Magnetic resonance imaging-based joint space measurements in temporomandibular joints with disk displacements and in controls / P. Rammelsberg, L. Jager, J. M. Duc // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod. — 2000. — Vol. 90, № 2. — P. 240–248.
34. Ribeiro, J. A. Association between prosthetic factors and temporomandibular disorders in complete denture wearers / J. A. Ribeiro [et al.] // Gerodontology. — 2014. — Vol. 31, № 4. — P. 308–313.
35. Rodrigues, D. Effect of conventional TENS on pain and electromyographic activity of masticatory muscles in TMD patients / D. Rodrigues, A. O. Siriani, F. Berzin // Braz. Oral. Res. — 2004. — Vol. 18, № 4. — P. 290–295.
36. Satheesh, B. Haralur. Digital Evaluation of Functional Occlusion Parameters and their Association with Temporomandibular Disorders / B. Satheesh // J. Clin. Diagn. Res. — 2013. — Vol. 7, №8. — 1772–1775.
37. Shanavas, M. Transcutaneous electrical nerve stimulation therapy: An adjuvant pain controlling modality in TMD patients — a clinical study / M. Shanavas [et al.] // Dent. Res. J. — 2014. — Vol. 11, № 6. — P. 676–679.
38. Sonnesen, L. Temporomandibular disorders and psychological status in adult patients with a deep bite / L. Sonnesen, P. Svensson // Eur. J. Orthod. — 2008. — Vol. 30, № 6. — P. 621–629.
39. Stringert, H. G. Variations in skeletal and dental patterns in patients with structural and functional alteration of the temporomandibular joint: a preliminary report / H. G. Stringert, F. W. Worms // Am. J. Orthod. — 1986. — Vol. 89. — P. 285–297.
40. Thilander, B. Prevalence of temporomandibular dysfunction and its association with malocclusion in children and adolescents: an epidemiologic study related to specified stages of dental development / B. Thilander [et al.] // Angle Orthod. — 2002. — Vol. 72, № 2. — P. 146–154.
41. Turp, J. C. Efficacy of stabilization splints for management of patients with masticatory muscle pain: a qualitative systematic review / J. C. Turp, F. Komine, A. Hugger // Clin. Oral. Investig. — 2004. — Vol. 8, № 4. — P. 179–195.
42. Wang, R. Y. Radiographic study on joint space changes of patients with anterior disc displacement of temporomandibular disorders / R. Y. Wang [et al.] // Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. — 2010. — Vol. 28, № 3. — P. 303–310.
43. Zang, F. Y. Effect of occlusal splints for the management of patients with myofascial pain: a randomized, controlled, double-blind study / F. Y. Zang [et al.] // Chin. Med. J. — 2013. — Vol. 126, № 12. — P. 2270–2275.

РЕЗЮМЕ

К. Ю. Галевская

Современный взгляд на вопросы этиологии и лечения дисфункции височно-нижнечелюстного сустава

Обзор литературы посвящен проблемам взаимосвязи дисфункции височно-нижнечелюстного сустава и таких факторов как: аномалии прикуса, альтерации зубных рядов, динамические показатели окклюзии, техника ортодонтического лечения, положение головок нижней челюсти относительно суставной ямки. Кроме того, рассмотрены некоторые аспекты лечения дисфункции височно-нижнечелюстного сустава.

Ключевые слова: дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, аномалии прикуса, динамические показатели окклюзии, положение головок нижней челюсти.

SUMMARY

K. Yu. Galebskaya

Modern view on etiology and treatment of temporomandibular disorder

The review is dedicated to the interrelationship between temporomandibular disorder and such factors as malocclusion, teeth alteration, dynamic occlusal factors, orthodontic treatment, position of heads of mandibular relative to glenoid fossa. Some aspects of temporomandibular disorder treatment are also discussed.

Key words: TMD, malocclusion, dynamic occlusal factors, position of heads of mandibular relative to glenoid fossa.

© Н. В. Сивас, 2015 г.
УДК 615.825:378.180.6:61(071.1)

Н. В. Сивас

ФИЗИЧЕСКАЯ КУЛЬТУРА КАК НЕОТЪЕМЛЕМАЯ ЧАСТЬ ОБЩЕЙ КУЛЬТУРЫ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ

Кафедра физического воспитания и здоровья с учебно-оздоровительным комплексом Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Профессиональная подготовка врачей, направленная на решение задач здравоохранения и профилактики заболеваний, требует от организации системы высшего профессионального медицинского образования не только фундаментальных медицинских и естественнонаучных знаний о человеке, но и решения проблем, связанных с введением студентов в поле культуры. Повышение эффективности воспитания студентов в медицинских вузах становится важнейшей задачей высшей школы, которая связана с развитием культуры мышления, воображения, чувств, творчества человека. Поэтому содержание и организация образовательного процесса, нацеленного на формирование личности будущего врача, его гражданской ответственности, правовой культуры и правового самосознания, духовности, инициативности, самостоятельности, толерантности, способности к успешной социализации в обществе, профессиональной зрелости, является сегодня одной из актуальных задач высшего медицинского образования и предъявляет высокие требования к личностным качествам человека, к его физическому и психическому здоровью [2].

В сфере физической культуры развитие двигательных возможностей человека неотделимо от развития его личностных качеств, более того — определяется ими. Фактически культура физическая — та же общая культура с преобладанием ее духовной стороны, но реализуемая специфическим образом через сознательно окультуренную двигательную деятельность, где двигательное действие выступает средством удовлетворения многообразных потребностей человека [15].

Отмечая двусторонность процесса обучения (самообучения) и воспитания (самовоспитания) А. Ц. Пуни [16] указывал, что самовоспитание — это процесс постоянной работы человека над своим физическим и духовным совершенствованием, основанный на познании самого себя в многообразных отношениях с условиями жизни, деятельности и общения с людьми. В физкультурной деятельности проявляется единство человека как биологического, социального и культурного существа.

Физическая культура личности — термин, характеризующий образованность, физическую подготовленность и совершенство личности, отраженные в видах и формах активной физкультурно-спортивной деятельности, здоровом образе жизни [20].

Проблеме физической культуры личности уделяется внимание не только специалистами в области теории и методики физической культуры, но и специалистами из других областей знаний, в частности — философии и социологии. По мнению В. В. Становой, процесс социальной адаптации учащейся молодежи может быть существенно улучшен средствами физической культуры, для чего необходимо использовать информационно-образовательные установки на здоровый образ жизни. Адаптационная функция физической культуры заключается в самосохранении и развитии общества, с одной стороны, и в том, что физическая культура определяет способы саморазвития человека — с другой [18]. Феномен физической культуры заключается в том, что она естественным образом соединяет в единое целое в человеке социальное и биологическое, приобщает человека к ее ценностям и, в первую очередь, к здоровому образу жизни [11]. Отмечается важная роль спорта как составляющей физической культуры в сохранении и укреплении здоровья людей, формировании личности, пробуждении в людях ответственности, стремлении к самовыражению. Спорт как социокультурное явление располагает огромным креативным потенциалом формирования физического, нравственного и духовного здоровья человечества [12, 19]. В. А. Баранов отмечает, что в современном обществе в России наблюдается различное восприятие физической культуры: с одной стороны — «телесный негативизм», а с другой — «телесная мускулизация». Оба этих аспекта противоречат социализации личности, процессу ее развития. Автор связывает физическую культуру с понятием качества жизни — человек реализует себя в процессе жизнедеятельности, пользуется своим телом и воспринимает его как ценность [4]. В то же время включение физической культуры в конструкцию личности не может состояться только на основе «модернизации» физического воспитания. Необходимо разработать принципиально новые концепции теории, в основании которых будет представлен индивид в единстве биологического, психического и социального развития [14].

ФГОС третьего поколения (2010) в требованиях к уровню подготовки выпускника медицинского вуза отводит важную роль формированию физической культуры личности будущего врача и знаний в области здорового образа жизни. Физическое здоровье неотъемлемо от культурного образа жизни и является не самоцелью, а органичным компо-

нением развития и совершенствования, как общества, так и отдельного человека. Повышение образовательной направленности физкультурной деятельности молодежи означает процесс не только их телесного развития, но и духовного обогащения знаниями, которые способствуют осознанному отношению к физической культуре как ценности [10]. Без формирования истинно ценностного отношения к телу невозможна никакая подлинно культурная деятельность- практика, направленная на тело [7].

Современный процесс подготовки дипломированного специалиста-медика предъявляет новые требования к организации образования в медицинском вузе, так как в обществе все более возрастает необходимость развития творческого потенциала личности будущего врача [5].

Непосредственно для самих студентов-медиков проблема соблюдения здорового образа жизни стоит очень остро — это залог их будущей профессиональной успешности. Для того чтобы стать врачом мало получить шестилетнее образование, по окончании вуза необходимо пройти обучение в интернатуре и ординатуре, что составляет еще три года. Обучение в медицинском вузе связано с запоминанием большого объема терминов, прочтением огромного количества литературы, необходимостью регулярно готовиться к практическим занятиям, выполняя домашние задания: уровень учебной нагрузки необычайно высок. Пропуск практических занятий не освобождает от выполнения пропущенных тем — существует целая система отработок пропущенных занятий, которая при условии недолжного отношения к учебе, приводит студента к состоянию стресса и нервного перенапряжения. Дома, готовясь к занятиям и выполняя домашние задания, студенты практически все время находятся за компьютером, в течение дня многократно пользуются мобильным телефоном, вредное воздействие которых на организм доказано учеными. Студенты старших курсов, приступая к занятиям на клинических базах, вынуждены перемещаться по городу. Транспортные нагрузки, невозможность получения своевременного полноценного питания приводят к возникновению заболеваний. Студенты-медики находятся во время обучения в условиях клиники, постоянно испытывая психологические нагрузки от соприкосновения с человеческими страданиями, болезнями, смертью. У практикующих врачей часто возникает состояние профессионального выгорания — это нервно-психическое расстройство, связанное с психической и физической усталостью, вызванной тяжелыми условиями труда. «Ничто не является для человека такой сильной нагрузкой и таким сильным испытанием, как другой человек» [21].

Рациональное питание, общая гигиена организма, закаливание, полноценный сон, отказ от вред-

ных привычек, социальные связи, состояние психики и душевное здоровье, плодотворная трудовая деятельность, благополучная экологическая ситуация, личное благополучие и, конечно, физическая активность, оптимальный двигательный режим — эти и другие факторы составляют основу здорового образа жизни.

Важной задачей воспитательного процесса в вузе является создание мотивации ведения здорового образа жизни, мотивации к занятиям физической культурой и спортом. Например, плохая физическая форма — более серьезный фактор риска, чем ожирение. Устойчивость мотивации приобщения к конкретным видам деятельности и участию в оздоровительных мероприятиях зависит не только от условий внешней среды, повседневных нормативных практик проведения досуга, но и от внутренней культуры молодежи, осознающей потребность в реализации гармоничного жизненного сценария, а, следовательно, в активизации как интеллектуальных ресурсов, так и физических возможностей [9].

Пропаганда здорового образа жизни должна идти через активизацию побудительных механизмов, целый ряд других феноменов духовного мира личности. Продуктивность такого подхода состоит, прежде всего, в том, что он обеспечивает главное — активность самого человека в деле сохранения индивидуального и общественного здоровья [3].

Огромный социальный потенциал физической культуры и спорта необходимо в полной мере использовать на благо процветания России, поскольку это — наименее затратный и наиболее результативный импульс форсирования морального и физического оздоровления нации. Однако, в настоящее время физической культурой и спортом в стране занимаются всего 8 — 10 % населения, тогда как в экономически развитых странах мира этот показатель достигает 40 — 60 %. Недостаточное количество регулярно занимающихся физической культурой и спортом в значительной степени обусловлено практически полным отсутствием пропаганды здорового образа жизни и ценностей физической культуры и спорта в средствах массовой информации, особенно на телевидении.

В настоящее время в стране формируется активный интерес к здоровому образу жизни. Можно говорить о том, что в России возникает новый социальный феномен, выражающийся в острой экономической заинтересованности граждан в сохранении здоровья как основы материального благополучия. Включенность человека в активные занятия физической культурой и спортом на протяжении всей жизни во многом определяется его отношением к ценностям физической культуры и осознанной необходимостью в занятиях физической культурой и спортом.

Необходимо повысить эффективность результатов формирования здорового образа жизни учащихся, студентов и учителей за счет построения технологии формирования здорового образа жизни с учетом возрастных, психофизиологических, типологических, половых и других особенностей человека [1].

В связи с решением проблемы общего снижения эффективности механизмов самореализации в живой системе у современного человека — снижением функциональных резервов органов, систем, организма в целом, нарушением реактивности и резистентности, процессов саморегуляции и репродукции, эпидемией хронических неинфекционных заболеваний (атеросклероз, гипертония, рак, сахарный диабет и др.), проявлением новых нозологических форм, возвращением «старых» заболеваний (туберкулез, малярия и др.), распространением полисиндромных состояний (синдром хронической усталости — «болезнь тысячи наименований») необходимо существенно расширить вопросы воздействия физической культуры на образ жизни и профессиональную деятельность будущего специалиста [6].

Деятельность кафедры физического воспитания вуза трудно переоценить в связи с ее многоплановостью: выполнение задач приходится интерпретировать в зависимости от состояния здоровья, физических и других недостатков студентов-первокурсников. Заторможенность механизмов адаптации к вузовским требованиям четко связывается с неуспеваемостью студентов. Физическая культура, ее целенаправленные методы физического и психического воздействия на молодой организм значительно сокращают сроки адаптации, восприимчивости, переработки и усвоения объемного материала вузовских дисциплин, форм и видов обучения [8].

В последнее время разрабатывается большое количество программ, технологий по формированию здорового образа жизни у студентов вузов. Н. А. Рыбачук разработана концептуальная программа «Олимпийское воспитание и педагогика здоровья», обладающая оздоровительной направленностью, выявляющая и развивающая компетентность студента, необходимую для проведения физкультурно-оздоровительной работы [17]. В учебный процесс органично включены задачи, которые наряду с улучшением физической подготовленности должны содействовать овладению студентами валеологическими знаниями, т. е. усвоению ими принципов здорового образа жизни. Кульминационным моментом на завершающем этапе обучения в вузе является формирование у будущего специалиста потребности в здоровом и продуктивном стиле жизнедеятельности, устойчивой мотивации к постоянному физическому самосовершенствованию. Решение таких задач по существу соответствует целям

воспитания гармоничных, т. е. физически, психически и умственно развитых, профессионально хорошо подготовленных, социально адаптированных граждан страны. Для совершенствования системы физического и валеологического воспитания студентов может быть создана в масштабе вуза информационно-управляющая система, в основе которой лежит неформальная интеграция педагогов физической культуры и специалистов с высшим медицинским образованием [13].

Преподавание дисциплины «Физическая культура» в медицинском вузе должно быть нацелено, в том числе, на особое понимание студентами роли здоровья и повышение его уровня средствами физической культуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абаскалова, Н. П. Теория и практика формирования здорового образа жизни учащихся и студентов в системе «школа-вуз»: автореф. дис. ... д. пед. н.: 13. 00. 01/ Абаскалова Надежда Павловна. — Барнаул, 2000. — 48 с.
2. Бабенко, П. А. Проблемы модернизации в вузовской практике системы подготовки врачей [Электронный ресурс] / П. А. Бабенко // Пед. ин-т ЮФУ. — 2006. URL: rspu.edu.ru/rspu/science/conferences/conference_ped/section_1/babenko_p.doc (дата обращения 09. 03. 2012 г.).
3. Бальсевич, В. К. Здоровьеформирующая функция образования в Российской Федерации / В. К. Бальсевич, Л. И. Лубышева // Образовательная политика. — 2007. — № 6. — С. 4—9.
4. Баранов, В. А. Физическая культура: ценностно-гуманистическая основа качества жизни современного общества: автореф. дис. ... д. ф. н.: 09. 00. 11 / Баранов Виктор Алексеевич. — М., 2010. — 42 с.
5. Беляева, Е. С. Творческо-педагогический аспект в профессиональной подготовке студентов-медиков: дис. ... к. пед. н.: 13. 00. 01 / Беляева Екатерина Сергеевна. — М., 2006. — 204 с.
6. Габриелян, К. Г. Программно-методическое обеспечение преподавания основ здоровьесберегающих технологий в неспециализированном вузе / К. Г. Габриелян, Б. В. Ермолаев, И. О. Кутателадзе // Теория и практика физической культуры. — 2003. — № 11. — С. 1—5.
7. Евсеев, С. П. О соотношении валеологии, медицины и адаптивной физической культуры / С. П. Евсеев // Вестник Балтийской педагогической академии. — 2000. — Вып. 29. — С. 18—21.
8. Евсеев, Ю. И. Валеологическое образование: роль физической культуры в формировании личности / Ю. И. Евсеев. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2005. — 382 с.
9. Замятина, Н. В. Формирование культуры здоровьесбережения в додипломной подготовке врачей [Текст]: автореф. дис. ... к. соц. н.: 14. 02. 05 / Замятина Наталья Владимировна. — Волгоград, 2010. — 25 с.
10. Лотоненко, Д. В. Физическая культура и ее виды в реальных потребностях студенческой молодежи / Д. В. Лотоненко, Е. А. Стеблецов // Теория и практика физической культуры. — 1997. — № 6. — С. 26, 39—41.
11. Лубышева, Л. И. Социология физической культуры и спорта: учеб. пособие / Л. И. Лубышева. — М.: Издательский центр «Академия», 2004. — 240 с.
12. Мазов, Н. Ю. Спорт как социокультурное явление: дис. ... д. ф. н.: 09. 00. 11 / Мазов Николай Юрьевич. — Уфа, 2009. — 301 с.

13. Макаров, Г. Г. Валеологическое и физическое воспитание студентов — предпосылки интеграции / Г. Г. Макаров, В. И. Толстов // Вестник Балтийской педагогической академии. — 2007. — Вып. 77. — С. 90—92.

14. Матвеев, А. П. Физическая культура личности как проблема педагогики / А. П. Матвеев // Физическая культура. — 1998. — № 2. — С. 10—12.

15. Николаев, Ю. М. Содержание и виды физкультурно-спортивной деятельности: учеб.-метод. пособие / Ю. М. Николаев. — СПб.: Олимп, 2007. — 100 с.

16. Пуни, А. Ц. О некоторых фундаментальных проблемах перспективного плана научно-исследовательской работы в области физической культуры и спорта / А. Ц. Пуни // Теория и практика физ. культуры. — 1985. — № 6. — С. 10—13.

17. Рыбачук, Н. А. Теория и технология формирования культуры здоровья студентов: дисс. ... д. пед. н. : 13. 00. 08 / Рыбачук Наталья Анатольевна. — Краснодар, 2003. — 436 с.

18. Становов, В. В. Физическая культура как фактор социальной адаптации учащейся молодежи: дис. ... д. пед. н. : 13. 00. 01, 13. 00. 04 / Становов Вячеслав Валентинович. — М., 2002. — 344 с.

19. Столяров, В. И. Спорт и современная культура: методологический аспект / В. И. Столяров // Теория и практика физической культуры. — 1997. — № 7. — С. 1—7.

20. Физическая культура студентов: учебник / под ред. В. И. Ильинича. — М.: Гардарики, 2001. — 448 с.

21. Schmidbauer, W. Die hilflosen Helfer / W. Schmidbauer. — Reinbeck: Rowolt, 1977. — 170 p.

РЕЗЮМЕ

Н. В. Сивас

Физическая культура как неотъемлемая часть общей культуры студентов медицинских вузов

В статье рассматривается проблема воспитания личности через культуру посредством освоения ценностного потенциала физической культуры. Повышение эффективности воспитания студентов в медицинских вузах становится важнейшей задачей высшей школы, которая связана с развитием культуры мышления, воображения, чувств, творчества человека. В сфере физической культуры развитие двигательных возможностей человека неотделимо от развития его личностных качеств. Важной задачей воспитательного процесса в вузе является создание мотивации ведения здо-

рового образа жизни, мотивации к занятиям физической культурой и спортом. Пропаганда здорового образа жизни должна идти через активизацию побудительных механизмов, целый ряд других феноменов духовного мира личности. Продуктивность такого подхода состоит в том, что он обеспечивает активность самого человека в деле сохранения индивидуального и общественного здоровья. В статье раскрывается необходимость разработки программ, способствующих формированию у будущего специалиста потребности в здоровом и продуктивном стиле жизнедеятельности, устойчивой мотивации к постоянному физическому самосовершенствованию. Задача может быть успешно решена в ходе освоения студентами дисциплины «Физическая культура».

Ключевые слова: физическая культура, здоровый образ жизни, студенты-медики.

SUMMARY

N. V. Sivas

Physical Culture as an integral part of general culture of medical students

The problem of education of the individuality through the culture with the help of development of value potential in physical culture is discussed in the article. Improving the efficiency of education of medical students is becoming the leading aim of high school, which is connected with the development of culture of thinking, imagination, feelings and human creativity. Development of human motor capabilities is inseparable from the development of his personal qualities in physical education. One of the most important tasks of the educational process at high school is providing the motivation of a healthy lifestyle, motivation for physical culture and sports. Promotion of a healthy lifestyle should go through the activation of incentive mechanisms and a number of other phenomena of the individual's inner world. Efficiency of this approach is that it provides activity of a person in questions connected with preservation of individual and public health. The article tells us about the need to develop programs that can promote future professionals to form healthy and productive lifestyle, sustained motivation to permanent physical self-improvement. The problem can be successfully solved in the process of learning such course as «Physical education».

Keywords: physical education, healthy lifestyle, medical students.

© А. В. Бабалян, А. О. Карелин, 2015 г.
УДК 616.831:338.242.004.3

А. В. Бабалян, А. О. Карелин

НЕТЕПЛОВЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗЛУЧЕНИЯ МОБИЛЬНОГО ТЕЛЕФОНА НА ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Кафедра общей гигиены с экологией Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

Голова человека подвергается как общему воздействию различных источников электромагнитно-

го излучения радиочастотного диапазона (излучение вышек сотовой связи, точек доступа wi-fi, теле- и радиовещательного оборудования, оборудования радиосвязи и прочего беспроводного оборудования, использующего данный диапазон), так и дополнительному локальному воздействию ЭМИ мобильного телефона (МТ), так как использование последнего подразумевает нахождение аппарата у головы во время разговора и набора номера. Существующие нормативы на излучение, установленные в СанПиН 2.1.8/2.2.4.1190-03, гарантируют отсутствие тепловых эффектов при использовании МТ [1]. Однако в литературе описаны нетепловые эффекты, то есть развивающиеся без регистриру-

емого нагрева тканей и без присущих нагреву патологических процессов. В частности это — воздействие на электрофизиологию головного мозга (ГМ), когнитивные функции, возникновение субъективных жалоб и влияние на проницаемость гематоэнцефалического барьера.

Целью настоящей работы является критический анализ современных данных, посвященных этой проблеме.

Воздействие на электрофизиологию ГМ. Благодаря неинвазивности и относительной простоте регистрации электроэнцефалограммы (ЭЭГ), данный вид воздействия изучался многими исследователями, однако, единого мнения по данному вопросу нет. Согласно исследованиям Baketal и Maganiotietal [9, 30] в 2010 г. излучение МТ приводит к изменениям вызванных потенциалов ГМ. В том же году Croftetal [8] установили, что электромагнитное излучение радиочастотного диапазона (ЭМИ РЧД) меняет амплитуду альфа волн, причем эти изменения частично зависят от поколения стандарта связи: сигнал 2G (второго поколения) вызвал изменения, сигнал 3G (третьего поколения) не оказал эффекта. Другие авторы, в похожем по дизайну исследовании, не обнаружили разницу между поколениями стандартов сотовой связи [11]. Воздействие ЭМИ РЧД может быть не только негативным, в частности Vecchio et al. [22] показали, что излучение МТ улучшает взаимодействие между полушариями, и также вызывает изменения в ЭЭГ. В другом исследовании тех же авторов было обнаружено воздействие излучения на пациентов с эпилепсией, которое может иметь терапевтический потенциал [23, 24]. Однако, часть исследований не подтверждают какое-либо воздействие на ЭЭГ при облучении МТ [6, 27].

Отдельно нужно выделить исследования ЭЭГ во время сна. Их результаты так же противоречивы. Большинство авторов подтверждают наличие воздействия облучения от МТ на ЭЭГ во время сна [16, 31, 32], в то время как другие авторы не обнаружили такового [14].

Предшествующие исследования имеют схожие результаты. В период 1995 — 2008 гг. было опубликовано более сорока различных работ, примерно в половине из которых обнаружено воздействие на ЭЭГ. То есть, факт воздействия на электрофизиологию ГМ на данный момент однозначно не подтвержден. Существует значительное количество исследований, указывающих на наличие эффекта, а исследования, в которых воздействие не обнаружено нельзя считать гарантом его отсутствия.

Воздействие на когнитивные функции. Данному вопросу также посвящено значительное количество публикаций. Наибольший интерес представляют те исследования, объектом которых являлся

человек. Leung et al. сообщили о воздействии ЭМИ РЧД на когнитивные функции в целом, Wiholmetal. описали влияние на пространственное мышление и память [11, 21]. Но значительно большее количество исследований говорит об отсутствии данного эффекта [10, 32]. Таким образом, вновь нельзя говорить о наличии ясности в данном вопросе.

Исследования, проведенные на животных, имеют более однозначные результаты. Только в работе Ammari et al. не было обнаружено влияния излучения МТ на когнитивные функции мышей [7]. В большинстве же работ было установлено воздействие, причем как негативное, так и позитивное. В двух исследованиях авторами наблюдалось позитивное воздействие фактора, когнитивные функции, в частности память, улучшились [5, 13]. Однако, многие авторы получили данные о негативном воздействии на когнитивные функции мышей, в том числе и на память [2, 12, 28, 35]. Более ранние исследования преимущественно подтверждают отрицательное влияние излучения МТ на когнитивные функции животных.

Обращает на себя внимание воздействие ЭМИ РЧД на поведенческие реакции, в частности на повышение уровня тревожности. В недавних исследованиях Narayanan et al. и Sokolovic et al. получены данные о повышении уровня тревожности при хроническом облучении крыс и мышей [3, 34]. Ранние исследования не подтверждают этот эффект, но эти работы разделяет более 10-ти лет, и стандарты связи за это время сильно изменились, что может объяснить противоречивость результатов.

Возникает вопрос — почему в большинстве работ не установлено влияния излучения МТ на когнитивные функции человека, а на животных прослеживается противоположная тенденция? Это может объясняться несколькими причинами. Во-первых, вероятно, крысы и мыши более восприимчивы к ЭМИ РЧД, чем люди. Во-вторых, эксперименты над людьми более сложны в проведении: на животных проще осуществлять контроль и учитывать и/или исключать сторонние (конфаундинговые) факторы. В-третьих, большая часть работ, где объектом был человек, подразумевала контроль показателей во время или сразу после воздействия и часто это было однократное воздействие. На животных воздействие было хроническим и контроль показателей осуществлялся после воздействия многократно. Это говорит о том, что может существовать эффект кумуляции действия излучения, что имеет большое гигиеническое значение. Это может свидетельствовать и о том, что существующие методы исследования когнитивных функций на людях недостаточно чувствительны для выявления минимальных изменений, возникающих при воздействии факторов малой интенсивности, к которым можно отнести излучение МТ.

Воздействие на субъективные ощущения. Достаточно исследований посвящено поиску зависимости между облучением ЭМИ РЧД и частотой предъявления жалоб на здоровье и самочувствие. Самые частые — это жалобы на головные боли, нарушения сна, утомление и ухудшение самочувствия. Kundi и Riddervold в своих работах получили данные об увеличении частоты жалоб на головные боли и нарушения сна, а также на повышенную утомляемость после однократного облучения [4, 17]. Abdel-Rassoul et al. выявили аналогичные эффекты у тех людей, которые живут вблизи базовых станций сотовой связи [26]. Такую же связь обнаруживали в еще более ранних исследованиях, однако, существуют исследования, в которых связь излучения и субъективных жалоб не установлена [33]. В очередной раз следует отметить, что данные носят противоречивый характер. Обращает на себя внимание недостаток современных исследований действующих стандартов беспроводной связи. Кроме того, изучение субъективных жалоб имеет много неопределенностей, влияющих на достоверность получаемых результатов: наличие конфаундинговых факторов, выраженная многофакторность воздействий на человека, правильный подбор выборки анкетированных, выделение контрольной группы и т. д.

Воздействие на проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Данный вопрос очень активно изучался в 70-х и 80-х годах, и достаточно освещен. Любопытно, что в первых исследованиях были получены данные об увеличении проницаемости ГЭБ при воздействии ЭМИ РЧД в экспериментах на лабораторных животных. В частности, Frey et al. и Oscar и Hawksins в середине 70-х годов прошлого века указали на увеличение проницаемости ГЭБ для флуоресцина и маннитола соответственно [15, 29], однако, их современники Merritt et al., повторив исследование вышеупомянутых авторов, не получили подобного результата [25]. Ward et al. в собственном исследовании также не получили данных о повышении проницаемости ГЭБ [19]. Надо учесть, что тогда не было современных МТ и сотовой связи как таковой, источник ЭМИ был иной, хотя интенсивность ЭМИ была сопоставима с интенсивностью излучения МТ. Поэтому, большую ценность представляют современные работы, где источником излучения являлись уже непосредственно МТ или имитирующие их сигнал излучатели. В большинстве таких исследований подтверждения факту воздействия на ГЭБ при нормативных значениях ЭМИ от МТ не обнаружено. Отрицательный результат подтвердился и в последующих исследованиях Finnie et al. и Kuribayashi et al. [5, 18]. Но при воздействии ЭМИ РЧД со значительной интенсивностью, выходящей за пределы нормативов излучения от МТ, проницаемость

ГЭБ может увеличиваться. Однако этот эффект объясняется уже тепловым воздействием ЭМИ РЧД. Поэтому можно сказать, что каких-либо противоречий в этом вопросе нет, и излучение РЧД МТ не меняет проницаемость ГЭБ.

Исходя из вышеописанных данных, можно заключить, что наличие нетепловых эффектов ЭМИ от МТ на ГМ нельзя отрицать. Наоборот, его стоит учитывать при разработке новых, отвечающих современным стандартам сотовой связи, нормативов на уровни излучения от беспроводных устройств связи. Имеющиеся исследования, в которых данные эффекты не обнаружены, не являются гарантом их отсутствия, а лишь доказывают сложность исследуемого фактора и необходимость интенсификации его изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. СанПиН 2. 1. 8/2. 2. 4. 1190-03 «Гигиенические требования к размещению и эксплуатации средств сухопутной подвижной радиосвязи».
2. Aldad, T. S. Fetal radiofrequency radiation exposure from 800-1900 MHz-rated cellular telephones affects neuro development and behavior in mice / T. S. Aldad, G. Gan, X. B. Gao, H. S. Taylor // Sci. Rep. — 2012. — Vol. 2. — P. 312.
3. Analysis of emotionality and locomotion in radio-frequency electromagnetic radiation exposed rats / S. N. Narayanan [et al.] // Neurol. Sci. — 2012. — Vol. 46.
4. Cognitive function and symptoms in adults and adolescents in relation to RF radiation from UMTS base stations / I. S. Riddervold [et al.] // Bioelectromagnetics. — 2008. — Vol. 29, №4. P. 257 — 267.
5. Effect of long-term mobile communication microwave exposure on vascular permeability in mouse brain / J. W. Finnie [et al.] // Pathology. — 2002. — Vol. 34. — P. 344 — 347.
6. Effects of high frequency electromagnetic field (EMF) emitted by mobile phones on the human motor cortex / S. Inomata-Terada [et al.] // Bioelectromagnetics. — 2007. — Vol. 28, №7. — P. 553 — 561.
7. Effect of head-only sub-chronic and chronic exposure to 900-MHz GSM electromagnetic fields on spatial memory in rats / M. Ammari [et al.] // Brain Inj. — 2008. — Vol. 22, №13 — 14. — P. 1021 — 1029.
8. Effects of 2G and 3G mobile phones on human alpha rhythms: Resting EEG in adolescents, young adults, and the elderly / R. J. Croft [et al.] // Bioelectromagnetics. — 2010. — Vol. 31, №6. — P. 434 — 444.
9. Bak, M. Effects of GSM signals during exposure to event related potentials (ERPs) / M. Bak, A. Dudarewicz, M. Zmyslony, M. Sliwinska-Kowalska // Int. J. Occup. Med. Environ. Health. — 2010. — Vol. 23, №2. — P. 191 — 199.
10. Effects of exposure to electromagnetic fields emitted by GSM 900 and WCDMA mobile phones on cognitive function in young male subjects. / C. Sauter [et al.] // Bioelectromagnetics. — 2011. — Vol. 32, №3. — P. 179 — 190.
11. Effects of 2G and 3G mobile phones on performance and electrophysiology in adolescents, young adults and older adults / S. Leung [et al.] // Clin. Neurophysiol. — 2011. — Vol. 122, №11. — P. 2203 — 2216.
12. Effects of long-term electromagnetic field exposure on spatial learning and memory in rats / D. Hao [et al.] // Neurol. Sci. — 2012.
13. Electromagnetic treatment to old Alzheimer's mice reverses β -amyloid deposition, modifies cerebral blood flow, and

provides selected cognitive benefit / G. W. Arendash [et al.] // PLoS One. — 2012. — Vol. 7, №4. — P. e35751.

14. Exposure to radiofrequency electromagnetic fields and sleep quality: a prospective cohort study / E. Mohler [et al.] // PLoS One. — 2012. — Vol. 7, № 5. — P. e37455.

15. Frey, A. H. Avoidance by rats of illumination with low power nonionizing electromagnetic energy / A. H. Frey, S. R. Feld // J. Comp. Physiol. Psychol. — 1975. — Vol. 89. — P. 183–188.

16. Individual differences in the effects of mobile phone exposure on human sleep: rethinking the problem / S. P. Loughran [et al.] // Bioelectromagnetics. — 2012. — Vol. 33, № 1. — P. 86–93.

17. Kundi, M. Mobile phone base stations — Effects on wellbeing and health. / M. Kundi, H. P. Hutter // Pathophysiology. — 2009. — Vol. 16. — P. 123–135.

18. Lack of effects of 1439 MHz electromagnetic near field exposure on the blood-brain barrier in immature and young rats / M. Kuribayashi [et al.] // Bioelectromagnetics. — 2005. — Vol. 26. — P. 578–588.

19. Ward, T. R. Measurement of blood-brain barrier permeation in rats during exposure to 2450-MHz microwaves / T. R. Ward, J. A. Elder, M. D. Long, D. Svendsgaard // Bioelectromagnetics. — 1982. — Vol. 3. — P. 371–383.

20. Mobile phone radiation and the developing brain: behavioral and morphological effects in juvenile rats / T. Kumlin [et al.] // Radiat. Res. — 2007. — Vol. 168, №4. — P. 471–479.

21. Mobile phone exposure and spatial memory / C. Wiholm [et al.] // Bioelectromagnetics. — 2009. — Vol. 30, №1. — P. 59–65.

22. Mobile phone emission modulates event-related desynchronization of β rhythms and cognitive-motor performance in healthy humans / F. Vecchio [et al.] // Clin. Neurophysiol. — 2012. — Vol. 123, №1. — P. 121–128.

23. Mobile phone emission increases inter-hemispheric functional coupling of electroencephalographic alpha rhythms in epileptic patients / F. Vecchio [et al.] // Int. J. Psychophysiol. — 2012. — Vol. 84, №2. — P. 164–171.

24. Mobile phone emissions modulate brain excitability in patients with focal epilepsy / M. Tombini [et al.] // Brain Stimul. — 2012.

25. Merritt, J. H. Studies on blood-brain barrier permeability after microwave radiation / J. H. Merritt, A. F. Chamness, S. J. Allens // Radiat. Environ. Biophys. — 1978. — Vol. 15. — P. 367–377.

26. Neurobehavioral effects among inhabitants around mobile phone base stations / G. Abdel-Rassoul [et al.] // Neurotoxicology. — 2007. — Vol. 28. — P. 434–440.

27. No effects of a single 3G UMTS mobile phone exposure on spontaneous EEG activity, ERP correlates, and automatic deviance detection / A. Trunk [et al.] // Bioelectromagnetics. 2012.

28. Ntzouni, M. P. Short-term memory in mice is affected by mobile phone radiation / M. P. Ntzouni, A. Stamatakis, F. Stylianopoulou, L. H. Margaritis // Pathophysiology. — 2011. — Vol. 18, №3. — P. 193–199.

29. Oscar, K. J. Microwave alteration of the blood-brain barrier system of rats / K. J. Oscar, T. D. Hawkins // Brain Res. — 1977. — Vol. 126. — P. 281–293.

30. Principal component analysis of the P600 waveform: RF and gender effects / A. E. Maganioti [et al.] // Neurosci. Lett. — 2010. — Vol. 478, №1. — P. 19–23.

31. Sleep after mobile phone exposure in subjects with mobile phone-related symptoms / A. Lowden [et al.] // Bioelectromagnetics. — 2011. — Vol. 32, №1. — P. 4–14.

32. Sleep EEG alterations: effects of pulsed magnetic fields versus pulse-modulated radio frequency electromagnetic fields / M. R. Schmid [et al.] // J. Sleep Res. — 2012.

33. Stovner, L. J. Nocebo as headache trigger: evidence from a sham-controlled provocation study with RF fields / L. J. Stovner, G. Oftedal, A. Straume, A. Johnsson // Acta Neurol. Scand. Suppl. — 2008. — Vol. 188. — P. 67–71.

34. The effect of melatonin on body mass and behaviour of rats during an exposure to microwave radiation from mobile phone / D. Sokolovic [et al.] // Bratisl. Lek. Listy. — 2012. — Vol. 113, №5. — P. 265–269.

35. Whole body exposure with GSM 900MHz affects spatial memory in mice / A. F. Fragopoulou [et al.] // Pathophysiology. — 2010. — Vol. 17, №3. — P. 179–187.

РЕЗЮМЕ

А. В. Бабалян, А. О. Карелин

Нетепловые эффекты излучения мобильного телефона на головной мозг

Данная статья представляет обзор экспериментальных исследований, посвященных влиянию излучения мобильного телефона на головной мозг. Для статьи были отобраны наиболее значимые и фундаментальные исследования зарубежных авторов. Проведен анализ имеющихся противоречивых данных о воздействии излучения мобильного телефона на когнитивные функции, электрофизиологию головного мозга, проницаемость гематоэнцефалического барьера и возникновение субъективных жалоб.

Ключевые слова: когнитивные функции, электрофизиология, головной мозг, жалобы, гематоэнцефалический барьер, мобильный телефон, излучение.

SUMMARY

A. V. Babalyan, A. O. Karelin

Non-thermal effects of mobile phone radiation on brain

This article gives a review of major experimental studies devoted to the effect of mobile phone electromagnetic emission on brain. The most relevant and fundamental studies were reviewed. Both positive and negative results were analyzed to give a straight answer, if mobile phone emission affects brain electrophysiology, cognitive function, subjective symptoms and blood-brain barrier permeability.

Keywords: cognitive function, blood-brain barrier, symptoms, brain, electrophysiology, mobile phone, emission.

© Д. В. Васендин, 2015 г.
УДК 616-056.52:616.36

Д. В. Васендин

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ ПРИ МЕТАБОЛИ- ЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Новосибирский государственный медицинский университет;
Сибирский государственный университет геосистем и технологий,
г. Новосибирск

В последние годы значительно возрос интерес специалистов различных областей медицины — эндокринологов, кардиологов, морфологов, представителей профилактической, клинической и доказательной медицины к изучению метаболического синдрома (синдрома инсулинорезистентности) в самых разных аспектах, поскольку решение проблем, связанных с профилактикой, диагностикой и лечением метаболического синдрома (МС) вышло за рамки медицинской академической науки и приобрело выраженную социальную значимость. Метаболический синдром широко распространен в популяции: частота его колеблется от 10,6 % в Китае до 24 % в США [17]. В разное время было предпринято множество попыток систематизировать и разработать единые клинико-диагностические критерии МС. Рабочее определение МС было принято ВОЗ в 1999 г.: для диагностики МС необходимо выявить у больного нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или СД 2-го типа (СД2) и/или инсулинорезистентность, а также два или более из следующих клинико-лабораторных показателей: повышение артериального давления (АД) более 140/90 мм рт. ст., дислипидемию (повышение уровня триглицеридов (ТГ) более или равное 150 мг/дл и/или снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) менее 35 мг/дл у мужчин и менее 39 мг/дл у женщин, центральное ожирение (отношение окружности талии к окружности бедер более 0,9 у мужчин и более 0,85 у женщин) и/или индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м², микроальбуминурию (скорость экскреции альбуминов с мочой больше или равна 20 мкг/мин или соотношение альбумин/креатинин больше или равно 30 мг/г). При этом состояние углеводного обмена необходимо оценивать в строгом соответствии с критериями, предложенными Комитетом экспертов ВОЗ годом раньше [33].

Всероссийским научным обществом кардиологов были одобрены и рекомендованы к применению рабочие критерии экспертов Национального института здоровья США (NCER ATR III, 2001), согласно которым для диагностики МС достаточно выявления трех или более из следующих симпто-

мов: абдоминального ожирения по показателю окружности талии более 102 см у мужчин и более 89 см у женщин, повышенного уровня глюкозы натощак более 6,1 ммоль/л, повышенного уровня ТГ более 1,69 ммоль/л, снижения ХС ЛПВП менее 1,04 ммоль/л для мужчин и менее 1,29 ммоль/л для женщин, а также повышения уровня АД более 135/85 мм рт. ст. В 2005 г. Международный диабетический фонд (IDF) пересмотрел критерии МС, и в Консенсусе IDF был сделан выраженный акцент на центральном ожирении как на основной характеристике МС и были изложены более низкие критерии диагностики центрального ожирения и нарушений углеводного обмена [61]. Согласно критериям IDF, МС — это центральное ожирение (для лиц европеоидной расы окружность талии у мужчин более или равна 94 см, у женщин более или равна 80 см, для представителей других расовых групп используются этнически специфические величины) в сочетании с двумя или более из следующих признаков: повышение систолического АД более 130 мм рт. ст., диастолического АД более 80 мм рт. ст. или проведение антигипертензивной терапии; повышение уровня ТГ более 1,7 ммоль/л или проведение специфического лечения, снижение уровня ХС ЛПВП менее 1,03 ммоль/л для мужчин и менее 1,29 ммоль/л для женщин или проведение специфического лечения; уровень глюкозы плазмы крови натощак более 5,6 ммоль/л или уже диагностированный СД 2.

Выделение метаболического синдрома имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, то есть при соответствующем лечении можно добиться уменьшения выраженности основных его проявлений, с другой — предшествует возникновению сахарного диабета СД2 и болезней, в основе которых лежит атеросклероз (ИБС, инфаркт миокарда, церебральный инсульт), являющихся в настоящее время основными причинами повышенной смертности. Таким образом, все заметнее начинает сказываться влияние метаболического синдрома на показатели общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [14, 23]. Учитывая необходимость более широкого выявления МС, и, принимая во внимание специфическую совокупность объединения в определении МС заболеваний, симптомов и патологических проявлений, проф. Н. А. Беляков с соавт. (2005) считают целесообразным дифференцировать эти компоненты метаболического синдрома на уровни, каждый из которых может быть достаточно четко представлен в патогенезе синдрома: первый (обменный) уровень отражает первичные метаболические нарушения обмена углеводов с развитием ИР, ГИ, НТГ, нарушение липидного обмена с абдоминальным ожирением и высоким уровнем свобод-

ных жирных кислот (СЖК) и ТГ в крови, нарушение белоксинтезирующей функции печени с повышением содержания холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) в крови, нарушения в гормональной регуляции этих видов обменных процессов. Второй уровень (системный) дополняет имеющиеся и потенцирует формирующиеся патологические изменения посредством изменения свойств эндотелия сосудов, изменения ряда показателей гомеостаза (нарушение реологических свойств крови, изменения биологических свойств форменных элементов и химического состава плазмы), нарушение микроциркуляции. Третий — нозологический уровень включает в себя уже ряд заболеваний (гипертоническая болезнь, СД 2 и др.). И, наконец, четвертый уровень, получивший название «уровень вторичных заболеваний и их осложнений», объединяет ИБС, хроническую почечную недостаточность, ишемические нарушения других органов и их систем [2]. В связи с тем, что формирование МС начинается в детском возрасте и задолго до клинической манифестации СД 2, заболеваний сердечно-сосудистой системы и долгое время протекает бессимптомно, МС признается актуальной и педиатрической проблемой, а его частота в детском возрасте колеблется от 17,5 до 50 % [3].

Как показали исследования отечественных и зарубежных авторов, печень играет непосредственную роль в патогенезе как метаболического синдрома в целом, так и отдельных его компонентов: ожирения, ИР, атерогенной дислипидемии, при этом печень сама становится органом-мишенью [11, 42].

Известно, что у взрослых практически каждый компонент МС сопровождается вторичным поражением печени по типу неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [10, 25], когда более 5 % массы органа составляет жир, накапливаемый в гепатоцитах в виде триглицеридов. Количественная оценка степени жировой дистрофии печени у больных с ожирением указывает на разную степень ее поражения: в 6 — 36 % случаев жировые вакуоли не выявляются, в 17 — 40 % жировая дистрофия охватывает менее $\frac{1}{4}$ печеночных клеток, в 11 — 25 % — от $\frac{1}{4}$ до $\frac{1}{2}$, в 17 — 28 % — от $\frac{1}{2}$ до $\frac{3}{4}$, в 15 — 17 % — свыше $\frac{3}{4}$ печеночной паренхимы [34]. Известно также, что если средняя распространенность НАЖБП составляет 23 % и колеблется в интервале от 3 до 58 %, то среди людей с избыточной массой тела она достигает 74 — 100 % [15]. В настоящее время ожирение является одним из самых распространенных метаболических нарушений у взрослого населения, особенно — в экономически благополучных странах, где ожирением страдают 25 — 30 % населения. В России (в среднем) 30 % лиц трудоспособного возраста имеют ожирение и 25 % —

избыточную массу тела. До 1980 г. частота ожирения в индустриально развитых странах не превышала 10 %, а уже в 2005 г. свыше 1,6 миллиардов населения планеты имели избыточный вес, в том числе более 400 миллионов — ожирение. Согласно некоторым прогнозам, к 2016 г. избыточная масса тела будет отмечаться у 2,3 миллиарда человек и более чем у 700 миллионов — ожирение [26]. При ожирении страдают практически все системы организма, при этом уникальным органом, где перекрещиваются все метаболические пути и осуществляются ключевые обменные процессы, является печень. Распространенность заболевания в целом по России у взрослого населения составляет 27 % с колебаниями от 20 % на юге до 32 % в Сибири, у 4,5 % отмечаются признаки неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [30]. В детской популяции у детей с ожирением НАЖБП выявляется у 68 %, а при наличии МС — у 84 % детей [53]. Данные Т. А. Боковой с соавт. [3] и других исследователей свидетельствуют о том, что НАЖБП выявляется у $\frac{2}{3}$ детей с МС (до 70 %) [46, 53]. Тем не менее, до 25 % больных с НАЖБП могут не страдать ожирением, но иметь четкие лабораторные доказательства инсулинорезистентности. Взаимосвязь между ожирением как основным компонентом МС и жировым перерождением печени подтверждается теорией «двух ударов», представляющей собой обобщающую модель патогенеза НАЖБП. Патогенез НАЖБП при ожирении сложный, в нем участвуют ИР, адипоцитокينات, медиаторы воспаления и целый ряд других факторов. Индивидуальный вклад каждого из них в развитие НАЖБП и ее прогрессирование требует дальнейшего изучения. Патогенез НАЖБП включает в себя механизмы, ассоциированные с ожирением и воспалением: ИР, приводящую к оксидативному стрессу, эндотелиальной дисфункции, хроническому воспалению, и изменение секреции адипоцитокinov [32]. Согласно вышеупомянутой теории, «первым ударом» является увеличение поступления СЖК в печень. Накопление жира в гепатоцитах является следствием как повышенного поступления СЖК из жировой ткани, так и снижения скорости их окисления в митохондриях и избыточного синтеза СЖК из ацетилкоэнзима А. Увеличение притока СЖК и снижение скорости их окисления приводит к этерификации СЖК с избыточным образованием ТГ в гепатоцитах и секреции повышенного количества липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), которые, в свою очередь, способствуют усилению свободнорадикального окисления липидов и накоплению продуктов их перекисного окисления — это «второй толчок» [52]. В условиях повышенного поступления СЖК в печень возрастает роль микросомального окисления жирных кислот с участием цитохрома P450 (CYP2E1 и CYP4A), уменьшается

окисление СЖК в митохондриях, что приводит к образованию и накоплению реактивных форм кислорода, обладающих прямым цитопатическим воздействием на гепатоциты и инициирующих процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). На фоне нарастающей секреции провоспалительных цитокинов, в первую очередь ФНО- α , секретлируемым макрофагами жировой ткани, интерлейкином-6 и интерлейкином-8 реактивные формы кислорода способствуют разобщению процесса окислительного фосфорилирования, истощению митохондриальной АТФ и, в конечном итоге, повреждению гепатоцитов и их некрозу. У пациентов с НАСГ установлена повышенная экспрессия мРНК ФНО- α не только в жировой ткани, но и печени [36]. Кроме того, продукты перекисного окисления липидов (альдегиды) при НАЖБП активируют звездчатые клетки печени перекисными альдегидами, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также индуцируют перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Mallory и стимулируют хемотаксис нейтрофилов, что также способствует повреждению гепатоцитов и развитию стеатогепатита. Многочисленные исследования подтверждают чрезвычайную важность оксидативного стресса как критического патофизиологического механизма НАЖБП [47], способствующего развитию дисфункции эндотелия. Следовательно, избыток свободных радикалов и активация системы цитохрома P450, приводящие к хронической активации эндотелия, играют ведущую роль в развитии эндотелиальной дисфункции, разрушении липидов клеточных мембран, повреждении ДНК и других внутриклеточных белков гепатоцитов и в последующем развитии фиброза и цирроза. Это подтверждают опубликованные данные: в биоптатах печени пациентов с ожирением и НАЖБП — более высокие уровни перекиса липидов, чем в норме [32]. В прогрессировании НАЖБП и развитии фиброза печени участвуют различные факторы роста, стимулирующие хроническое воспаление и фиброгенез путем усиления образования коллагена и соединительной ткани в печени: трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [55]. В патогенезе НАЖБП принимают участие гены, участвующие в метаболизме глюкозы, липидов, воспалении и развитии фиброзного процесса [45]. Результаты клинических исследований однозначно подтверждают ассоциацию НАЖБП с ожирением и МС. Так, более чем у 90 % пациентов с НАЖБП и ожирением выявляется хотя бы один из компонентов МС (критерии IDF, 2005). По мере увеличения числа компонентов МС, вероятность наличия НАЖБП возрастает [35]. Полиморфизм гена, кодирующего синтез участвующего в транспорте СЖК

белка адипонутрина (PNPLA3), может способствовать повышению риска развития НАЖБП, независимо от степени тяжести ожирения и СД, посредством не только снижения активности триацилглицеролгидролаз и увеличения концентрации ТГ, но и влияния на дифференцировку адипоцитов через активацию PPAR- γ [45]. Полиморфизм 493 G/T гена MTP, кодирующего белок-переносчик триглицеридов в ЛПОНП, также может ассоциироваться с развитием НАЖБП. Полиморфизм генов ENPP1/PC-1 Lys121GLN и IRS-1 Gly972Arg ассоциируется с повышением риска развития фиброза. Также установлено, что полиморфизм гена MiRNA-10b, регулирующего накопление липидов и уровень ТГ, в культуре клеток подавляет синтез рецепторов PPAR- α , приводя к развитию стеатоза печени [41]. В настоящее время инсулинорезистентность рассматривается как самостоятельный фактор, способный определить развитие и прогрессирование НАЖБП, которая встречается у 34 — 75 % пациентов с различными нарушениями углеводного обмена, а при наличии НАЖБП инсулинорезистентность выявляется в 70 — 100 % случаев. У пациентов с СД2 отмечена более высокая распространенность НАЖБП по сравнению с пациентами с сахарным диабетом 1-го типа, что также свидетельствует о значении инсулинорезистентности в развитии НАЖБП [35]. Мы упомянули о воспалении как одном из важных патогенетических звеньев в формировании НАЖБП. И весьма своевременным представляется вопрос: что же все-таки больше способствует прогрессированию жировой патологии печени — накопление в гепатоцитах жира или же воспалительный процесс? Ряд исследователей небезосновательно придерживаются второй точки зрения, так как именно воспалением провоцируется большая часть регистрируемых при НАЖБП гистологических изменений (от повреждения мембран с некрозом клеток до активации звездчатых клеток перекисными альдегидами [4]. И представляется возможным квалифицировать стеатогепатит как фактор, провоцирующий прогрессирование НАЖБП [12].

До относительно недавнего времени это заболевание расценивалась как патологическое состояние, возникающее и формирующееся почти исключительно у тучных людей, в большинстве случаев — женщин с инсулиннезависимым сахарным диабетом и квалифицировалось как состояние с благоприятным прогнозом для жизни [49]. В работах ряда исследователей показано, что НАЖБП как хронический гепатит неинфекционной этиологии на стадии стеатогепатита неалкогольного генеза может прогрессировать до цирротической стадии в 15 — 50 % случаев [39] и приводить к развитию гепатоцеллюлярной карциномы [59]. Adams L. A. et al. показал, что наличие НАЖБП уменьшает среднюю

продолжительность жизни больных [31]. А по единичным результатам проведенного динамического гистологического контроля более чем у $1/3$ пациентов с НАЖБП наблюдается прогрессирование процесса (развитие цирроза у $1/6$ обследованных) [24].

К настоящему времени доказано, что именно НАЖБП является основной причиной развития хронических заболеваний печени. У лиц с высокой степенью ожирения НАЖБП выявляется в 91 % случаев, при наличии метаболического симптомокомплекса — у 63–70 % пациентов [60]. Согласно современным данным, в современной России, Северной Америке, Японии и Европе распространенность НАЖБП во взрослой популяции варьирует от 10 до 40 % [9].

Впервые жировой гепатоз был описан в 1968 г. [28]. Термин «неалкогольный стеатогепатит», предложенный J. Ludwig с соавторами, используется в настоящее время и определяется как совокупность клинических проявлений, характерных для пациентов, не злоупотребляющих алкоголем в анамнезе, но имеющих патогистологические изменения в печеночной ткани, подобные изменениям при алкогольном гепатите [50]. Американская ассоциация гастроэнтерологов, Комитет Клинической Практики и Американская Ассоциация по изучению заболеваний печени [58] рекомендуют использовать термин «неалкогольная жировая болезнь печени». В соответствии с Международной классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра [48], для использования в Российской Федерации рекомендован термин «жировая дистрофия печени», объединяющий две возможные морфологические формы или стадии болезни: стеатоз и стеатогепатит, но у морфологов и до сих пор широко применяются термины «жировая дистрофия», «жировое перерождение печени», «жирная печень» и некоторые другие. Но все эти медико-биологические определения совершенно справедливо имеют право на существование как объединяющие две возможные морфологические формы как стадии болезни: стеатоз и стеатогепатит. В настоящее время исследователи выделяют 4 морфологические формы жировой дистрофии — очаговая диссеминированная без клинических проявлений, выраженная диссеминированная, зональная (в различных отделах дольки) и диффузная, по сути, отражают стадийность НАЖБП как динамически прогрессирующего дисметаболического процесса: развиваясь от центра, накопление жировых включений в гепатоцитах постепенно полностью охватывает дольки печени. Мелкокапельный стеатоз в гепатоцитах без видимых нарушений структуры клеток постепенно трансформируется в крупнокапельные изменения со смещением ядер к периферии гепатоцитов. При разрыве мембран гепатоцитов происходит слияние несколь-

ких жировых капель с образованием жировых кист, в цитоплазме часто обнаруживаются не сливающиеся, окруженные тонкой мембраной капли жира, характеризующие хронический процесс — жировую дегенерацию печени [24]. Последовательными этапами, определяющими структурные изменения в печени, являются: стеатоз — преобладание жировой дистрофии гепатоцитов над всеми другими морфологическими изменениями; стеатогепатит с характерными для него выраженными воспалительными инфильтратами как в строме, так и в паренхиме с наличием очаговых некрозов; стеатотуберкулез с преобладанием фиброза портальной стромы, но без нарушения дольковой структуры и, наконец, стеатотуберкулез, характеризующий нарушение дольковой структуры печени [8].

Установлена четкая корреляция между НАЖБП и нарушениями углеводного обмена, обусловленными инсулинорезистентностью [20]. Как известно, основным энергетическим источником энергии в организме являются триглицериды, синтез и депонирование которых осуществляется в адипоцитах — жировых клетках. Ключевым звеном в системе регуляции количества жировой ткани в организме являются сами адипоциты, выделяющие ряд биологически активных веществ, регулирующих аппетит, в первую очередь — специфического белка лептина. Выявлен четкий параллелизм между количеством лептина в крови и содержанием жировой ткани; также было показано, что экспрессия гена определяется не только количеством жировой ткани, но и содержанием ТГ в адипоцитах [43]. Экспрессия гена лептина возрастает под влиянием инсулина, глюкокортикоидных гормонов, эстрогенов. Помимо этого, участие адипоцитов в контроле массы жировой ткани может зависеть от количества непосредственно вырабатываемого ими тепла [19]. Механизмы, определяющие количество клеток, тесно связаны с липидным обменом. Ген ADD1/SREBP контролирует не только превращение фибробластов в адипоциты, но также синтез жирных кислот и холестерина. Вероятно, экспрессия этого гена в значительной мере определяет гиперхолестеринемию, но, с другой стороны, уровень холестерина, связанного с ЛПВП, в плазме у страдающих ожирением лиц часто снижен.

Морфологическим субстратом стеатоза является накопление в гепатоцитах липидов с различной выраженностью жировой дистрофии от мелкокапельной до развития жировых кист. Жировая дистрофия может быть диффузной или локализованной, прежде всего, в центральных зонах долек и сопровождается формированием жировых кист [24]. Жировые включения могут локализовываться в любых зонах печеночной дольки. Наряду с жировой дистрофией гепатоцитов наблюдаются некроз и/или воспалительная инфильтрация, что и

позволяет диагностировать стеатогепатит [22]. Исследование биоптатов печени в экспериментальной модели НАСГ обнаруживает апоптоз гепатоцитов. Причем активность апоптотического процесса в клетке коррелирует с выраженностью заболевания [57]. Обращает на себя внимание выраженное изменение структуры и формы гепатоцитов, особенно — при алкогольной болезни печени (явление полиморфизма). Согласно мнению Х. Мансурова и С. Кучак [18], выраженный полиморфизм гепатоцитов наблюдается при активных дистрофических изменениях и является признаком регенерации. Дискомплексация печеночных балок как признак воспалительно-некротических изменений коррелирует с выраженностью воспалительного процесса [13]. Дискомплексация печеночных балок может быть очаговой или диффузной, может быть сочетанной. Состав клеточных инфильтратов зависит от многих факторов; у больных НАЖБП чаще определяется лимфомакрофагальная инфильтрация. Интересно отметить, что при алкогольной болезни печени инфильтрация портальных трактов лейкоцитами встречается в 3 раза чаще, чем при НАЖБП [22]; Kh. Kh. Mansurov, G. K. Mirodzhov et al. в 2005 г. показали, что при НАСГ инфильтрация синусоидов преимущественно лимфомакрофагальная, в то время как проникновение лейкоцитов более типично для алкогольного стеатогепатита [51]. Выраженность инфильтрации при алкогольной болезни печени больше, нежели при неалкогольной, причем существует взаимосвязь между инфильтрацией портального тракта с выраженностью его фиброза.

Не все морфологи считают важным критерием для постановки диагноза НАСГ наличие телец Mallory [37], другие квалифицируют их наличие как морфологический признак поражения печени алкогольного генеза [1].

Морфологические и биохимические маркеры интенсивности фиброзообразования при НАЖБП указывают на его наличие уже на этапе стеатоза, хотя депонирование жировых включений в гепатоцитах нередко носит хронический характер. Некоторые исследователи отмечают, что степень стеатоза часто соответствует выраженности фиброза, но все же жировая дистрофия печени без воспаления наблюдается все же чаще, чем стеатогепатит, а у многих пациентов стеатоз в течение жизни так и не успевает прогрессировать в цирроз [40]. Тем не менее имеются предположения, что сочетание высокого ИМТ с пониженным уровнем активности аланинаминотрансферазы сыворотки крови можно расценивать как признак прогрессирующего фиброза при НАЖБП [56]. Уже на стадии СГ зарегистрированы существенные изменения метаболизма компонентов внеклеточного матрикса: усиление интенсивности синтеза коллагена, гликоза-

миногликанов, острофазовых белков на фоне достоверного снижения интенсивности процессов коллагенолиза и биосинтеза гликопротеинов. Избыточное коллагенообразование, повышенный синтез цитокинов, сопровождающие активность патологического процесса в печени, стимулируют тромбоциты в системе внутривенных вен к выбросу тромбоцитарного фактора роста- α и трансформирующего фактора роста- β , что способствует дальнейшему развитию фиброза. О. С. Хухлиной показано, что индекс фиброза возрастает по мере увеличения активности СГ [29]. Интересно, что и ИР чаще отмечается у пациентов с СГ, чем с печеночным стеатозом [54], а по мнению некоторых авторов, сочетание инсулинорезистентности и абдоминального ожирения обладает триггерным влиянием на активность и стадию развития НАСГ и его переход в цирроз [7].

Пожалуй, главной особенностью фиброза печени как типовой реакции на хроническое поражение является наличие так называемых «точек роста» соединительной ткани (портальная зона, центральная зона дольки и пространства Диссе), в соответствии с которыми формируются соответственно портальный, центральный и перигепатоцеллюлярный фиброз — последний прогностически наиболее неблагоприятен, так как сопряжен с нарушениями транссинусоидального обмена и метаболической функции гепатоцитов, а известная резорбция коллагеновых фибрилл гепатоцитами за счет их макрофагальных свойств [27] при НАЖБП «сглаживается», и перигепатоцеллюлярный фиброз имеет тенденцию к дальнейшему прогрессированию. В условиях СГ дополнительно активируются фиброзирующие механизмы других матрикс-продуцирующих клеток (фибробластов и миофибробластов портальных трактов, гладкомышечных клеток сосудов и миофибробластов вокруг центральных вен). Этому также способствует активация метаболических нарушений, сопряженная с воспалительным процессом [54]. Окислительный стресс и TNF/эндотоксин-опосредованное повреждение, согласно известной теории «двух ударов», реализуют переход от стеатоза печени к стеатогепатиту. Окислительный стресс ведет к компенсаторной гиперинсулинемии, активирующей симпатическую нервную систему и усиливает дальнейшее избыточное образование продуктов свободнорадикального окисления. Последние при истощении многоступенчатой системы антиоксидантной защиты срывают механизмы адаптации и способствуют развитию уже нерегулируемого оксидативного стресса, который, опосредуя высвобождение фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкина-1 β , также приводит к дефициту секреции и дефектам действия инсулина [20]. И если длительное время пытались определить первопри-

чину воспаления, то исследования последних лет показали, что само ожирение способствует провоспалительному выделению цитокинов и формированию, поддержанию воспалительного процесса в печени. Установлено, что цитокины адипоцитов («адипокины») и лептин могут играть ключевую роль в прогрессировании НАЖБП, так как TNF- α и ряд других приводят не только к повреждению гепатоцитов, но и к развитию ИР [16, 38, 44].

Конечной стадией дистрофических и некробиотических процессов является некроз гепатоцитов, который стимулирует фиброгенез, характеризующийся формированием септ, играющих, в свою очередь, ведущую роль в развитии фиброзного процесса. Образованию фиброзной ткани в печени способствует и инфильтрация свободными жирными кислотами, приводя опосредованно, через влияние продуктов перекисного окисления липидов, к запуску каскада фиброгенеза. У больных с АЖБП процессы фиброзирования более выражены [22]. Фиброз печени, как правило, развивается при длительно протекающих, хронических процессах. Большая активность процессов фиброзирования при алкогольной болезни печени объясняется тем, что повреждение гепатоцитов и воспалительная реакция, значительно более выраженная при алкогольном стеатогепатите, являются мощными стимуляторами фиброгенеза. Не менее важным механизмом повреждения клеток печени является образование свободных радикалов и реактивных метаболитов (СЖК как источники ПОЛ) [58]. ПОЛ являются также стимуляторами коллагенообразования. Кроме того, они способны активировать звездчатые клетки печени. Эффектами ПОЛ представляется возможным объяснить многие наблюдаемые при стеатогепатите патогистологические эффекты. Помимо активации звездчатых клеток, при ожирении происходит экспрессия маркера апоптоза Bcl-2. В процессе активации звездчатые клетки приобретают способность к продукции цитокина TGF- β , делению и дифференцировке в миофибробласты (продуцирующие преимущественно коллаген 3 типа), стимулирующие синтез фиброзной ткани во внеклеточный матрикс печени и ингибирующие его деградацию — в этих условиях TGF- β представляет собой важный фактор поддержания процессов фиброгенеза [16]. При длительном персистировании процесса, стимуляция звездчатых клеток сопровождается цирротическими изменениями в клетках печени [5].

TNF-R1, являющийся рецептором клеточной гибели, играет важную роль в процессах апоптоза гепатоцитов. Имеются данные об экспрессии TNF-R1 при неалкогольном стеатогепатите. Также известно, что через туморонекротизирующий фактор-альфа (TNF- α) осуществляется передача сигналов TNF-R1, что важно в регулировании пролиферации гепатоцитов [49].

Как установлено проф. С. В. Мичуриной с соавт., при ожирении в патологический процесс вовлекается не только сама печень, но и весь ее тканевой микрорайон. Так, установлено, что структурные изменения в паренхиматозных клетках сопровождаются функциональным напряжением капилляро-соединительнотканых структур, нарушением кровообращения и лимфотока в печени. Ожирение приводит к увеличению емкости синусоидных капилляров на фоне нарушений в системе оттока, что ведет к увеличению давления в синусной системе (это в итоге приводит к нарушению гемато-паренхиматозного барьера), ухудшению трофики паренхиматозных клеток органа, развитию тканевой (гистотоксической) гипоксии, создавая условия к инициации процессов фиброгенеза и некроза [6, 21]. Расширение лимфатических пространств Малла — щелей между паренхимой печени и соединительной тканью, окружающей ветви воротной вены, свидетельствует о напряженном состоянии путей тканевой внесосудистой микроциркуляции, затруднении продвижения жидкостных составляющих, отводимых от печеночной дольки. При этом по расширенным тканевым щелям и лимфатическим сосудам происходит интенсивная миграция лимфоидных элементов и макрофагов.

Таким образом, научно доказанная тесная связь НАЖБП с развитием МС и отдельных его компонентов предполагает заключение, что среди органов-мишеней при этом тяжелом синдромологическом состоянии, даже независимо от степени тяжести ожирения, печень занимает главенствующую позицию как орган, первым претерпевающий характерные для НАЖБП изменения, сопровождающиеся нарушением метаболизма во всем организме. Дислипидотеинемия (нарушение соотношения атерогенных и антиатерогенных липопротеинов) играет важную роль в формировании метаболического симптомокомплекса при ожирении и других ассоциированных с ожирением заболеваниях. Многие исследователи обоснованно придерживаются мнения, что измененные функции печени являются первопричиной нарушений процессов липидного обмена, следовательно, измененное патологическое функционирование печени может быть самостоятельным, дополнительным и независимым фактором риска развития дислипидемий и ожирения, облигатного для метаболического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бабак, О. Я.* Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы / О. Я. Бабак // *Сучасна гастроентерологія*. — 2006. — Т. 36, № 4. — С. 4–9.
2. *Беляков, Н. А.* Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника) / Н. А. Беляков. — СПб.: Издательский дом СПб МАПО, 2005. — 440 с.
3. *Бокова, Т. А.* Метаболический синдром у детей: учебное пособие / Т. А. Бокова. — М.: Форте принт, 2013. — 36 с.

4. Буеверов, А. О. Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит / А. О. Буеверов // Врач. — 2006. — №7. — С. 33–37.
5. Буеверов, А. О. Неалкогольный стеатогепатит / А. О. Буеверов, М. В. Маевская, Е. Н. Широкова. — М.: Изд-во МГМА им. И. М. Сеченова, 2005. — 17 с.
6. Васендин, Д. В. Морфологические особенности печени крыс Вистар при экспериментальном ожирении / Д. В. Васендин, С. В. Мичурина, И. Ю. Ищенко // Труды VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения». Т. 8, ч. II. — СПб., 2013. — С. 663–665.
7. Вахрушев, Я. М. Жировой гепатоз / Я. М. Вахрушев, Е. В. Сучкова // Терапевтический архив. — 2006. — Т. 78, № 11. — С. 83–86.
8. Голощапов, А. В. Характеристика основных параметров метаболического сердечно-сосудистого синдрома и морфо-функциональное состояние печени у молодых мужчин: автореф. дис. . . . канд. мед. наук / А. В. Голощапов. — СПб, 2004. — 22 с.
9. Драпкина, О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени — современный взгляд на проблему / О. М. Драпкина, В. И. Смирин, В. Т. Ивашкин // Лечащий врач. — 2010. — № 5. — С. 57–60.
10. Егорова, Е. Г. Печень и метаболический синдром / Е. Г. Егорова, Л. Ю. Ильченко // Гепатология. — 2005. — № 4. — С. 28–35.
11. Захарова, И. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени у детей: современные возможности патогенетической терапии / И. Н. Захарова, Л. А. Звенигородская, С. В. Яблочкова // Эффективная фармакотерапия. — 2012. — № 2. — С. 32–36.
12. Ильченко, Л. Ю. Повреждение клеточных мембран при алкогольном и неалкогольном стеатогепатитах и их коррекция / Л. Ю. Ильченко, Е. В. Винницкая // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2002. — №1. — С. 64–65.
13. Комаров, Д. В. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени: практическое рук-во / Д. В. Комаров, В. А. Цинзерлинг. — СПб.: СОТИС, 1999. — 245 с.
14. Липиды крови, ожирение и уровень осложнений гипертонической болезни в зависимости от психосоматических особенностей пациента и лечения / Г. А. Усенко [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. Серия 11: Медицина. — Вып. 1. — С. 133–141.
15. Маев, И. В. Патогенетические механизмы формирования патологии гепатобилиарной системы у больных с метаболическим синдромом и пути их коррекции / И. В. Маев, Д. Т. Дичева // Consilium Medicum. — 2008. — № 2. — С. 33–36.
16. Маевская, М. В. Алкогольная болезнь печени / М. В. Маевская // Consilium Medicum. — 2001. — Т. 3, № 6. — С. 2–10.
17. Мамедов, М. Н. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома / М. Н. Мамедов, Р. Г. Оганов // Кардиология. — 2004. — № 9. — С. 15.
18. Мансуров, Х. Х. Биопсия печени. Атлас гистологических исследований / Х. Х. Мансуров, С. Н. Кучак. — Душанбе: Изд-во АМН СССР, 1964. — 40 с.
19. Метаболический сердечно-сосудистый синдром / В. А. Алмазов [и др.]. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1999. — 208 с.
20. Метаболический синдром у больных с заболеваниями органов пищеварения: значение для теории и практики / В. Б. Гриневич [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2003. — Т. 39, № 1. — С. 74–79.
21. Мичурина, С. В. Структурно-функциональные изменения в печени крыс Вистар с экспериментальным ожирением и коррекцией мелатонином / С. В. Мичурина, Д. В. Васендин, И. Ю. Ищенко // Известия Тульского государственного университета. Серия: Естественные науки. — Вып. 1, ч. 1. — С. 291–299.
22. Мухтар, А. А. Клинико-морфологическая характеристика жировой болезни печени невирусной этиологии: автореф. дис. . . канд. мед. наук / А. А. Мухтар. — М., 2007. — 17 с.
23. Оганов, Р. Г. Сочетание компонентов метаболического синдрома связано с высоким риском атеросклеротических заболеваний / Р. Г. Оганов, Н. В. Перова, В. А. Метельская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — № 1. — С. 56–59.
24. Подымова, С. Д. Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (эволюция представлений о клинико-морфологических особенностях, прогнозе, лечении) / С. Д. Подымова // Терапевтический архив. — 2006. — Т. 78, № 4. — С. 32–38.
25. Роль метаболического синдрома и его компонентов в патогенезе и прогрессировании неалкогольного стеатогепатита / Г. Е. Ройтберг [и др.] // Гепатология. — 2005. — № 5. — С. 30–36.
26. Романцова, Т. И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины / Т. И. Романцова // Ожирение и метаболизм. — 2011. — № 1. — С. 5–19.
27. Ультразвуковое и иммуногистохимическое исследование звездчатых клеток печени в динамике фиброза и цирроза печени инфекционно-вирусного генеза / Г. И. Непомнящих [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины — 2006. — Т. 142, № 12. — С. 681–686.
28. Хазанов, А. И. Функциональные пробы в диагностике заболеваний печени / А. И. Хазанов. — М.: Медицина, 1968. — 404 с.
29. Хухлина, О. С. Особенности патоморфологических и метаболических параметров фиброза печени у больных с алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени / О. С. Хухлина // Сучасна гастроентерология. — 2005. — Т. 25, №5. — С. 34–40.
30. Цуканов, В. Н. Неалкогольная болезнь печени у взрослого населения России (распространенность и факторы риска) / В. Н. Цуканов, Ю. А. Тонких, Э. Р. Каспаров // Врач. — 2010. — № 9. — С. 1–4.
31. Adams, L. A. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease / L. A. Adams, J. A. Talwalkar // J. Clin. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 40 (3 Suppl. 1). — P. S34–38.
32. Adipocyte fatty acid binding protein levels relate to inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease / K. Milner [et al.] // Hepatology. — 2009. — Vol. 49, № 6. — P. 1926–1934.
33. Alberti, K. For the WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation / K. Alberti, P. Zimmet // Diabet. Med. — 1998. — Vol. 15. — P. 539–553.
34. Andersen, T. Liver morphology in morbid obesity: a literature study / T. Andersen, C. Gluud // Int. J. Obes. — 1984. — N 8. — P. 97–106.
35. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance / G. Marchesini [et al.] // Am. J. Med. — 1999. — Vol. 107, № 5. — P. 450–455.
36. Browning, J. D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury / J. D. Browning, J. D. Horton // J. Clin. Invest. — 2004. — № 114. — P. 147–152.
37. Brunt, E. M. Nonalcoholic steatohepatitis / E. M. Brunt // Sem. Liver Dis. — 2001. — Vol. 21, № 1. P. 3–20.
38. Calabro, P. Obesity, inflammation, and vascular disease: the role of the adipose tissue as an endocrine organ / P. Calabro, E. T. Yeh // Subcell. Biochem. — 2007. — Vol. 42. — P. 63–91.

39. Day, C. P. From fat to inflammation / C. P. Day // *Gastroenterology*. — 2006. — № 30. — P. 207–210.

40. Day, C. P. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis / C. P. Day // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 129, №1. — P. 375–378.

41. Effect of mi-RNA-10b in regulating cellular steatosis level by targeting PPAR- α expression, a novel mechanism for the pathogenesis of NAFLD / L. Zheng [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 25, № 1. — P. 156–163.

42. Fan, J. G. Effects of nonalcoholic fatty liver disease on the development of metabolic disorders / J. G. Fan [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — № 22. — P. 1086–1109.

43. Friedmann, J. M. The alphabet of weight control / J. M. Friedmann // *Nature*. — 1997. — V. 385. — P. 119–120.

44. Gene expression of tumor necrosis factor and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients / J. Crespo [et al.] // *Hepatology*. — 2001. — Vol. 34. — P. 1158–1163.

45. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease / P. Dongiovanni [et al.] // *Gut*. — 2010. — № 59. — P. 267–273.

46. Gupta, R. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in obese children / R. Gupta // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 24, № 11–12. — P. 907–911.

47. Importance of cytokines, oxidative stress and expression of BCL-2 in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis / N. Torer [et al.] // *Scand. J. of Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 42, № 9. — P. 1095–1101.

48. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. — Geneva: WHO, 1995.

49. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death / S. Dam-Larsen [et al.] // *Gut*. — 2004. — Vol. 53. — P. 750–755.

50. Ludwig, J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease / J. Ludwig // *Mayo Clin. Proc.* — 1980. — Vol. 55, № 3. — P. 434–438.

51. Mansurov, Kh. Kh. Clinical and morphological features of alcoholic steatohepatitis / Kh. Kh. Mansurov, G. K. Mirodzhov, F. Kh. Mansurova // *Clin. Med.* — 2005. — Vol. 83, № 4. — P. 37–40.

52. Musso, G. Nonalcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader // *Obesity Reviews*. — 2010. — Vol. 11, № 6. — P. 430–445.

53. Nonalcoholic fatty liver disease: An early mediator predicting metabolic syndrome in obese children? / J. F. Fu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17, № 6. — P. 735–742.

54. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects / P. M. Gholam [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102, № 2. — P. 399–408.

55. Plasma trans-forming growth factor- β level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study / T. Hasegawa [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 15, № 10. — P. 1667–1672.

56. Predictors reflecting the pathological severity of non-alcoholic fatty liver disease: comprehensive study of clinical and immunohistochemical findings in younger Asian patients / J. W. Park [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 22, № 4. — P. 491–497.

57. Reddy, J. K. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis III. Peroxisomal β -oxidation, PPAR- α and steatohepatitis / J. K. Reddy // *Am. J. Physiol.* — 2005. — Vol. 22, № 10. — P. G1333–1339.

58. Sanyal, A. J. American Gastroenterological Association, AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease / A. J. Sanyal // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 123, № 5. — P. 1705–1726.

59. Targher, G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? / G. Targher, F. Marra, G. Marchesini // *Diabetologia*. — 2008. — Vol. 51. — P. 1947–1963.

60. Targher, G. Non-alcoholic fatty liver disease, the metabolic and the risk of cardiovascular disease: the plot thickens / G. Targher // *Diabet. Med.* — 2007. — № 24. — P. 1–6.

61. Zimmet, P. A new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and results / P. Zimmet, G. Alberti, J. Shaw // *Diabetes Voice*. — 2005. — Vol. 50. — P. 31–33.

РЕЗЮМЕ

Д. В. Васендин

Структурные изменения в печени при метаболическом синдроме

Научно доказанная тесная связь неалкогольной жировой болезни печени с развитием метаболического синдрома и отдельных его компонентов предполагает заключение, что среди органов-мишеней при метаболическом симптомокомплексе, даже независимо от степени тяжести ожирения, печень занимает главенствующую позицию как орган, первым претерпевающий характерные для неалкогольной жировой болезни печени изменения, сопровождающиеся нарушением метаболизма во всем организме. Дислипотеинемия играет важную роль в формировании метаболического синдрома при ожирении и других ассоциированных с ожирением заболеваниях. Измененные функции печени являются первопричиной нарушений процессов липидного обмена, следовательно, патологическое функционирование печени может быть самостоятельным, дополнительным и независимым фактором риска развития дислипидемий и ожирения как основного компонента метаболического синдрома.

Ключевые слова: ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром.

SUMMARY

D. V. Vasendin

Structural changes in the liver in metabolic syndrome

Scientifically proven close relationship of nonalcoholic fatty liver disease with development of metabolic syndrome and its individual components involves the conclusion that the target organ in metabolic symptom, even regardless of the severity of obesity, the liver occupies a dominant position, as the body undergoes the first characteristic of non-alcoholic fatty liver disease changes, involving violation of metabolism in the body. Dislipoproteinemia plays an important role in the formation of metabolic syndrome in obesity and other obesity-associated diseases. Altered liver function are the root cause of violations of processes of lipid metabolism and, consequently, abnormal functioning of the liver may be a separate, additional and independent risk factor for development of dyslipidemia and obesity as the main component of the metabolic syndrome.

Keywords: obesity, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 159.99:612.821

**А. В. Старков, В. В. Юсупов,
Б. В. Овчинников, В. А. Корзунин,
П. А. Порожников**

МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ И ПСИХО- ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭКСПЕР- ТИЗА СПЕЦИАЛИСТОВ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ВИДОВ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Медико-психологическое сопровождение специалистов экстремальных видов деятельности (далее специалистов) в процессе их профессиональной работы — система организационных и медико-психологических мероприятий, направленных на оценку и прогнозирование профессиональной адаптации, коррекцию психического состояния и профессиональной работоспособности организма, своевременной и превентивной реабилитации специалистов для поддержания высокой боеспособности частей и подразделений.

Сущностью медико-психологического сопровождения является непрерывный мониторинг функционального и психического состояний специалистов и система соответствующих вмешательств психологического и медицинского плана, направленных на поддержание оптимального уровня работо-боеспособности [1]. Научной основой данного направления является представление о целостной системе профессиональной (военно-профессиональной) психологической и физиологической адаптации в условиях нормы, предпатологии и патологии [2, 5, 7]. Таким образом, научная проблематика медико-психологического сопровождения включает следующие основные компоненты [9]:

а) профессиональное психическое здоровье специалистов, его компоненты, способы его экспресс-оценки и прогнозирования;

б) профессиональная (военно-профессиональная) адаптация, ее общая динамика и кризисные моменты, способы оптимизации;

в) медико-психологическая коррекция и реабилитация как система путей и техник активного немедикаментозного вмешательства с целью стабилизации состояния, обеспечения адекватного поведения, восстановления утраченных профессиональных качеств;

г) психофармакология (военная психофармакология) — профилактическое, регулирующее и кор-

рекционное применение лекарственных препаратов, повышающих стрессоустойчивость и функциональные резервы организма (преимущественно в экстремальных условиях);

д) профессионально-психологическая (психофизиологическая) экспертиза — всесторонняя и углубленная оценка психологических и физиологических особенностей специалистов с целью уточнения или обоснования его профессионально-должностного предназначения (включая разработку соответствующих диагностических техник изучения эмоционального выгорания, профессиональной деформации личности и др.).

С целью эффективного осуществления мероприятий медико-психологического сопровождения в Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова была разработана система четырех групп медико-психологического сопровождения [4, 9]:

— 1 группа: специалист имеет оптимальный уровень развития профессионально важных качеств, нервно-психической устойчивости и профессиональной (военно-профессиональной) адаптации к особым условиям профессиональной деятельности;

— 2 группа: специалист обладает средней степенью склонности к расстройствам адаптации, хорошим уровнем нервно-психической устойчивости, нуждается в развитии профессиональных (военно-профессиональных) навыков общения в коллективе и дополнительных занятиях по физической подготовке;

— 3 группа: специалист обладает высокой степенью склонности к расстройствам адаптации, удовлетворительным уровнем нервно-психической устойчивости, нуждается в динамическом наблюдении и психофизиологической коррекции, направленной на развитие адаптационных способностей личности и занятиях по физической подготовке по индивидуальному плану;

— 4 группа: специалист имеет признаки расстройств адаптации, неудовлетворительную нервно-психическую устойчивость; необходима консультация психиатра. При отсутствии психического расстройства нуждается в динамическом наблюдении, включающем медико-психологическую помощь, педагогическое воздействие и занятия по оздоровительной физической культуре.

Разработана математическая модель прогноза степени склонности специалистов к расстройствам адаптации, учитывающая два психологических показателя и три показателя физического развития. Она отличается практической простотой и обеспечивает распределение специалистов по группам медико-психологического сопровождения, которые идентичны группам профессиональной (военно-профессиональной) адаптации с высокой степенью надежности.

Медико-психологическое сопровождение специалистов в процессе профессиональной деятельности в районе чрезвычайной ситуации целесообразно осуществлять на трех этапах [3, 6]:

- 1 этап. Выявление лиц со сниженным уровнем работоспособности и высокой степенью склонности к расстройствам адаптации (по психофизиологическим показателям) проводится непосредственно в расположении частей силами специалистов групп психического здоровья и психологами частей. На данном этапе возможно оказание элементов медико-психологической помощи (фармакологическая коррекция и релаксационные методики с элементами суггестии, рациональная психотерапия и др.);

- 2 этап. Мероприятия медико-психологической коррекции и реабилитации специалистов (со сроком лечения до 5–7 суток) с последующим возвращением в часть осуществляются на базе подвижных пунктов оказания медико-психологической помощи;

- 3 этап. Оказание квалифицированной и специализированной психиатрической помощи (со сроком лечения более 5–7 суток) осуществляется в лечебных учреждениях (эвакогоспиталь, психиатрические отделения госпиталей округа и глубокого тыла страны).

Профессионально-психологическая (психофизиологическая) экспертиза специалистов является составной частью медико-психологического сопровождения и представляет комплекс мероприятий, направленный на углубленное изучение индивидуально-психологических характеристик личности и оценку функциональных резервов организма специалистов в процессе выполнения ими профессиональных обязанностей с целью определения соответствия их профессионально важных качеств требованиям профессиональной деятельности по конкретной специальности [8].

Профессионально-психологическую (психофизиологическую) экспертизу рекомендовано проводить:

- при установлении степени годности специалистов к службе, в том числе и к службе в особых условиях по психологическим и психофизиологическим показателям;

- при распределении пополнения из числа специалистов, проходящих службу по контракту, по должностям в зависимости от состояния нервно-психического здоровья, физиологических резервов организма, социально-психологических, психологических и психофизиологических качеств;

- при заключении специалистом очередного контракта на дальнейшее продолжение службы;

- при наличии признаков дезадаптационных нарушений (снижение уровня профессиональной работоспособности, нарушение поведенческой ре-

гуляции, повышенная конфликтность с окружающими, склонность к аддитивному и делинквентному поведению);

- при наличии частых ошибочных действий в процессе профессиональной деятельности, предпосылок к авариям (поломкам техники) и возникновение предпосылок к чрезвычайным происшествиям;

- после аварий и чрезвычайных происшествий с реальной витальной угрозой;

- при направлении в зоны стихийных бедствий и катастроф и по возвращении из них (независимо от сроков пребывания);

- при переучивании на новую технику;

- при поступлении в учебные заведения;

- при решении кадровых вопросов при назначении на вышестоящие должности;

- при возвращении специалиста к исполнению служебных обязанностей после стационарного лечения по поводу ранений, травм и заболеваний;

- при проведении профилактических мероприятий с целью сохранения психического здоровья.

Профессионально-психологическая (психофизиологическая) экспертиза специалистов, осуществляющих профессиональную деятельность в обычных условиях, проводится в связи с решением вопроса о возможности исполнения ими служебных обязанностей или в связи с профессиональными срывами и (или) расстройствами здоровья, характер которых позволяет предположить их связь с нарушениями психической адаптации человека, влияющими на профессиональную работоспособность.

Профессионально-психологическую (психофизиологическую) экспертизу специалистов могут проводить работники кабинетов медико-психологической коррекции госпиталей во время периодических освидетельствований личного состава в подразделениях (во время ежегодных диспансеризаций), а также в отношении специалистов, находящихся на стационарном лечении в госпиталях после завершения курса лечения.

Процедура профессионально-психологической (психофизиологической) экспертизы состоит из социально-психологического изучения, психофизиологического обследования (тестирования) и включает в себя:

- оценку профессиональной направленности, особенностей взаимоотношения в коллективе;

- оценку уровня развития познавательных психических процессов (памяти, внимания, мышления и др.);

- оценку психомоторных качеств;

- выявление признаков нервно-психической устойчивости;

- оценку адаптационных возможностей личности специалиста и переносимость им стандартных нагрузочных проб.

Профессионально-психологическая (психофизиологическая) экспертиза специалистов проводится с использованием стандартных бланковых (компьютерных) психологических опросников, личностных методик, прошедших экспертизу в соответствующих учреждениях ГВМУ МО и МЗ РФ, а также методом социометрии, сбором экспертных оценок, наблюдения, беседы и стандартных нагрузочных проб.

Оценка качеств внимания, памяти, мышления, психомоторных качеств и резервных возможностей организма осуществляется с использованием стандартных психодиагностических бланковых (компьютерных) тестов и серийной психофизиологической и физиологической аппаратурой.

По результатам профессионально-психологической (психофизиологической) экспертизы специалистов выносятся следующие заключения [8]:

- 1 категория профессиональной пригодности: полностью соответствует требованиям, предъявляемым данной специальностью;
- 2 категория профессиональной пригодности: в основном соответствует требованиям, предъявляемым данной специальностью;
- 3 категория профессиональной пригодности: минимально соответствует требованиям, предъявляемым данной специальностью;
- 4 категория профессиональной пригодности: не соответствует требованиям, предъявляемым данной специальностью.

Результаты профессионально-психологической (психофизиологической) экспертизы являются рекомендательными, учитываются при вынесении заключения о степени годности специалиста к службе, при решении вопроса о рациональном использовании специалиста, для планирования мероприятий медико-психологической коррекции и являются основой для выработки рекомендаций командирам подразделений.

Таким образом, медико-психологическое сопровождение является дальнейшим развитием идей и практики профессионального психологического отбора в качестве фактора непрерывной активной поддержки должных психологических качеств, психического и физического здоровья специалистов экстремальных видов деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексанин, С. С. Концепция и принципы медико-психологического сопровождения профессиональной деятельности спасателей МЧС России / С. С. Алексанин // Вестник психотерапии. — 2006. — № 19. — С 8–12.
2. Белоусова, Г. И. Формирование психической устойчивости к факторам чрезвычайной ситуации: методические рекомендации / Г. И. Белоусова. — Пермь: «МИГ», 2006. — 108 с.
3. Гончаров, С. Ф. Профессиональная и медицинская реабилитация спасателей / С. Ф. Гончаров [и др.]. — М.: ПАРИТЕТ ГРАФ, 1999. — 320 с.

4. Костин, Д. В. Экспресс-диагностика расстройств адаптации у военнослужащих (клинические и психофизиологические аспекты) : дис. ... к-та. мед. наук / Д. В. Костин. — СПб.: ВМедА, — 2015. — 177 с.

5. Ларцев, М. А. Психофизиологическое обеспечение профессиональных контингентов, участвующих в ликвидации ЧС / М. А. Ларцев, М. Г. Багдасарова. — М.: ВЦМК «Защита», 2003. — 230 с.

6. Овчинников, Б. В. Профессиональный стресс и здоровье / Психология профессионального здоровья : учебное пособие / Б. В. Овчинников, А. И. Колчев; под ред. Г. С. Никифорова. — СПб.: Речь, 2006. — С. 204–213.

7. Силкин, Н. Н. Формирование психологической подготовленности у сотрудников МВД к служебной деятельности в экстремальных условиях: автореф. дис. ... докт. пед. наук / Н. Н. Силкин. — СПб., 2002. — 37 с.

8. Чермянин, С. В. Избранные лекции по клинической, экстремальной и военной психиатрии: учебное пособие / С. В. Чермянин, В. К. Шамрей, В. В. Юсупов; под ред. В. К. Шамрея. — СПб., 2007. — 544 с.

9. Юсупов, В. В. Психофизиологическое сопровождение обучающихся в системе военного образования : дис. ... д-ра. мед. наук / В. В. Юсупов, — СПб.: ВМедА, 2013. — 371 с.

РЕЗЮМЕ

А. В. Старков, В. В. Юсупов, Б. В. Овчинников, В. А. Корзунин, П. А. Порожников

Медико-психологическое сопровождение и психофизиологическая экспертиза специалистов экстремальных видов деятельности

Сущностью медико-психологического сопровождения является непрерывный мониторинг функционального и психического состояний специалистов и система соответствующих вмешательств психологического и медицинского плана, направленных на поддержание оптимального уровня работоспособности. Научной основой данного направления является представление о целостной системе профессиональной психологической и физиологической адаптации в условиях нормы, предпатологии и патологии. Психофизиологическая (профессионально-психологическая) экспертиза специалистов является составной частью медико-психологического сопровождения и представляет комплекс мероприятий, направленный на углубленное изучение индивидуально-психологических характеристик личности и оценку функциональных резервов организма специалистов в процессе выполнения ими профессиональных обязанностей с целью определения соответствия их профессионально важных качеств требованиям профессиональной деятельности по конкретной специальности.

Ключевые слова: медико-психологическое сопровождение, психофизиологическая экспертиза, экстремальная деятельность.

SUMMARY

A. V. Starkov, V. V. Yusupov, B. V. Ovchinnikov, V. A. Korzunin, P. A. Porozhnikov

Medical and psychological support and psycho-physiological examination of extreme activities specialists

The essence of medical and psychological support is a continuous monitoring of functional and mental state of specialists and the system of mental health interventions aimed at maintaining the optimal level of occupational performance. The scientific basis of this direction is the idea of an integrated system of professional psychological and physiological adaptation in normal conditions,

in condition of pre-pathology and pathology. Psychophysiological (professional and psychological) examination of specialists is an integral part of medical and psychological support, and presents a set of measures aimed at in-depth study of individual psychological characteristics of personality and evaluation of the specialists' organism functional reserves in the process of their

occupational duties implementation to determine the conformity of their professionally important qualities to the requirements of specific occupational activity.

Keywords: medical and psychological support, psychophysiological examination, extreme activities.

© Т. Н. Кетова, 2015 г.
УДК 614.253:177.7

Т. Н. Кетова

БИОЭТИКА КАК ЭТАП РАЗВИТИЯ ГУМАНИЗМА

Кафедра философии и биоэтики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

В середине XX в. сложились условия не только для реформирования традиционной медицинской этики, но и для ее радикального преобразования. В результате развития научно-технического прогресса в биомедицине произошли качественные изменения. Возникли принципиально новые биомедицинские технологии, фармацевтические препараты, диагностические установки и лечебные приборы. В развитии биомедицины и медицинской этики наступил новый этап, который предполагает возрастание роли медицинских работников и ученых. Биоэтику можно рассматривать как рефлексию на проблемные ситуации, провоцируемые прогрессом биомедицины.

Биоэтика возникла в США и далее получила распространение в европейских странах. Впервые термин «биоэтика» прозвучал в статье американского онколога-исследователя Ван Ренселлера Поттера «Биоэтика — наука выживания». Исследователь отмечал, что биоэтику следует понимать «как название новой дисциплины, которая соединяет знание и размышление. Биоэтику следует рассматривать как кибернетический подход к постоянному поиску мудрости человечеством. Под мудростью я понимаю знание того, как использовать знания для выживания человечеством и для улучшения условий жизни человечества. В заключение, я прошу вас понимать биоэтику как новое этическое учение, объединяющее смирение, ответственность и компетентность, как науку, которая по своей сути является междисциплинарной, которая объединяет все культуры и расширяет значение слова «гуманность»» [5].

Разрыв между развитием науки и этическими императивами угрожает существованию жизни на Земле, и поэтому биоэтика приобретает экологиче-

ское звучание. Биоэтика, понимаемая в широком смысле как этика жизненного процесса, предполагает расширение границ этического дискурса, обращая его ко всему живущему на Земле, а следовательно, ее задачей является поиск адекватного и оптимального соотношения биоцентрического и антропологического принципов.

Человек может двояко воздействовать на природу: грубо вторгаться в нее и наносить непоправимый вред, но может и охранять ее, сберегать природные ресурсы при помощи современных технологий. Однако, и сам человек может быть подвергнут радикальной трансформации, что может привести к размытию границ его ответственности как субъекта влияния на окружающую среду и коренным образом изменить биологические и социальные потребности человека в аспекте личностной идентификации и безопасности существования.

Биоэтика, в отличие от медицинской деонтологии, обладает универсальным моральным статусом и имеет глубокие философские основания. В проблемном пространстве биоэтики обозначается новое антропологическое измерение: пределы жизни утрачивают естественное содержание и приобретают отчетливо выраженные аксиологические характеристики.

Начало и конец жизни человека можно рассматривать как многоэтапный процесс, обусловленный культурными детерминантами, что неизбежно приводит к этическим коллизиям в сфере биомедицины. Тема пределов возникает в дискуссиях о допустимости искусственного аборта, о моральном статусе эмбрионов и плода, а в спорах о применении вспомогательных репродуктивных технологий поднимается проблема «лишних» эмбрионов. Вопрос о конечном пределе жизни встает в связи с необходимостью установления критериев смерти, и это имеет значение для проведения мероприятий по трансплантации, а также для определения личностного статуса в процессе обсуждения проблемы эвтаназии.

Биоэтика изучает спорные и неоднозначные проблемы и предлагает проведение гуманитарной экспертизы, которая призвана оценить аргументы как в пользу развития творческого потенциала человека, укрепления его здоровья и упреждения

преждевременной смерти, так и доводы в пользу сохранения идентичности человека в его духовно-телесной целостности. Биоэтические принципы, выдвинутые Поттером — смирения, ответственности и компетентности, а также принципы «ненанесения вреда», «благодеяния», «справедливости», «уважения автономии» могут рассматриваться как основания процесса контроля развития биотехнологий, они могут ограничить чрезмерные риски, не закрывая путь человечества к сохранению здоровья.

Наряду с широким пониманием биоэтики как глобальной этики жизни, существует и другое, более узкое. Американский гинеколог и эмбриолог Андре Хеллегерспредложил рассматривать биоэтику как диалог биомедицины, философии и права, и таким образом она была позиционирована как междисциплинарное исследование моральных, социальных и юридических проблем, вызванных развитием новых биомедицинских технологий. Смысловым центром биоэтики становится проблема защиты прав и достоинства пациента.

Развитие правозащитного движения выступает как важная причина появления биоэтики. Во второй половине XX в. возникла необходимость этического анализа событий, связанных с мировыми войнами, унесшими жизни миллионов людей. В концлагерях нацистской Германии и Японии проводились чудовищные эксперименты на людях с сомнительными медицинскими целями. Необходимо было ответить на вопрос: могут ли быть оправданы человеческие жертвы, даже если они принесли ради политических и научных целей.

Большую роль в осмыслении последствий Второй Мировой войны сыграл Нюрнбергский процесс, по итогам которого в 1947 г. был принят Нюрнбергский кодекс. В этом документе впервые были выдвинуты принципы проведения медицинских экспериментов на человеке.

Биоэтика получила мощный импульс для развития и стала ответом на угрозу использования человека как средства для достижения новых высот в биомедицине. К сожалению, находились такие врачи-исследователи, которые считали такое положение допустимым и после Второй Мировой войны. Известны случаи, когда в США пациентов без их согласия заражали сифилисом или воспитанникам интерната для психически неполноценных детей вводили вирус гепатита. Обсуждение этих и других нарушений прав человека проводилось в средствах массовой информации, затем состоялись общественные слушания, и в результате был выдвинут важнейший для биоэтики принцип «автономии личности пациента». Этот принцип обосновывает право пациента или испытуемого быть информированным о риске и последствиях проведения диагностических процедур, лечебных мероприятий и испытаний лекарственных средств. Правило информированно-

го согласия подкрепляет принцип автономии личности пациента, который в идеале должен стремиться участвовать в процессе принятия жизненно важных решений. Предполагается, что принимать участие в процессе обсуждения диагноза и лечения может компетентный пациент — личность, способная рационально мыслить, принимать автономное решение и нести за него ответственность.

С целью создания этических стандартов проведения научных экспериментов на человеке были приняты декларации: Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации (1965), Токийская декларация (1975), Венецианская декларация (1983). В 1978 г. Американская Национальная комиссия по защите прав субъектов биомедицинских и поведенческих исследований опубликовала Бельмонтский доклад, в котором были выдвинуты основные этические принципы и предложены рекомендации по защите прав участников исследований. В 1996 г. была опубликована Конвенция Совета Европы «О правах человека и биомедицине».

В этих документах подчеркивается, что необходимо четко осознавать фундаментальные различия между исследованием, основные цели которого — диагностические и терапевтические, и медицинским исследованием, цель которого является чисто научной. Утверждается, что особые предосторожности должны быть приняты при проведении экспериментов, которые могут воздействовать на окружающую среду и состояние животных.

В биомедицинском исследовании важность цели должна быть соотнесена с возможным риском для испытуемого. Интересы индивида должны преобладать над научными или общественными интересами. В Конвенции Совета Европы подчеркнута необходимость уважения права индивида быть информированным и сохранять свою целостность.

Биоэтика как «системное исследование человеческого поведения в области наук о жизни и здравоохранения в той мере, в какой это поведение рассматривается в свете моральных ценностей и принципов» [4], нуждается в концептуальных основаниях, на которых могут строиться различные модели биоэтики.

По-видимому, единая модель биоэтики вряд ли может быть создана и востребована. Американский этик Хьюго Тристрам Энгельгардт считает, что вызов XXI в. «состоит в том, чтобы формировать публичную политику и практику клинической медицины в контексте жестких моральных противоречий и серьезных разногласий по вопросам биоэтики» [3]. Энгельгардт употребляет понятие «культурные войны», когда разворачиваются дискуссии по вопросам надлежащего распределения медицинских ресурсов, моральной оценки абортов, клонирования человека, допустимости самоубийства при участии врача, отношения к гомосексуальным бракам, изме-

нению пола и другим сложным проблемам. По мнению известного российского биоэтика П. Д. Тищенко «аутентичной формой существования биоэтики может быть только множественность, связанная в некий оркестр без дирижера...» [2].

Биоэтику можно рассматривать в качестве среза современного общества, она сочетает в себе тенденции как консолидации позиций, так и расхождения по важным вопросам биомедицины, затрагивающих ценностные основания мировоззрения. Так, в рамках биоэтического дискурса часто проводится сопоставление религиозных и светских концепций жизни, смерти и прав человека [1].

Общество создает социальные институты с целью этического обсуждения и контроля противоречивого влияния достижений научно-технического прогресса на здоровье человека и биосферу. Осмысление и выработка решений формируется на трех уровнях: самом обширном — гражданского общества, на уровне общественных организаций и на уровне этических комитетов.

Этические комитеты выступают в роли аналитико-консультативных и контролирующих органов. Этические комитеты проводят этическую экспертизу и дают рекомендации в конфликтных ситуациях, возникающих в процессе биомедицинских исследований, а также в практической деятельности лечебных учреждений.

Этические комитеты возникли в США, Канаде и далее распространились в странах Европы и Японии. В США существуют три вида этических комитетов: комитеты по этике исследований, больничные комитеты и Национальная консультативная комиссия по биоэтике при президенте США (была создана в 1996 г.). В США этические комитеты наделены регулятивно-санкционирующими функциями и их деятельность контролируется федеральным законодательством.

Деятельность европейских этических комитетов характеризуется многообразием в постановке целей и организации работы. Европейские этические комитеты функционируют на национальных и региональных уровнях. Национальные комитеты разрабатывают общие этические принципы, на региональном уровне проводится этическая экспертиза биомедицинских исследований. Важной составляющей работы комитетов является обеспечение прав субъектов, участвующих в исследованиях, рассмотрение методов получения информированного согласия, соотношения риска и пользы от участия в инновационных программах. Могут быть затронуты вопросы распределения дефицитных ресурсов, разрешения моральных конфликтов в лечебном процессе, этического и правового образования медицинского персонала, пациентов и их родственников. Этические комитеты должны руководствоваться в своей работе принципами и правилами биоэтики.

Этические комитеты в России функционируют на национальном, региональном и локальном уровнях. Комитеты на национальном уровне действует при Российской Академии наук, при Российской медицинской ассоциации. Успешно функционирует Совет по этике при Минздраве РФ. Деятельность Совета направлена на защиту здоровья и прав пациентов, участвующих в клинических исследованиях лекарственных препаратов. В 2006 г. сформирован комитет по этике при Правительственной комиссии РФ по делам ЮНЕСКО. Национальный этический комитет осуществляет контроль за соблюдением прав человека по критериям биомедицинской этики, утверждает принципы гуманизма и нравственности, содействует усилению взаимопонимания между медицинскими работниками и пациентами через проведение процедур анализа сложных правовых и моральных ситуаций, способствует организации этических комитетов в медицинских учреждениях.

Можно сделать вывод, что биоэтика — это принципиально новая синкретическая дисциплина и парадигма, которая сложилась в результате качественного сдвига в развитии науки, техники и технологий в сфере биомедицины, имеющая философские ценностные основания. Биоэтика не «надстраивается» над медицинской этикой, она действительно является «мостом в будущее», но будущего нет без сохранения ценностей прошлого, и поэтому в биоэтике так важна проблема сохранения идентичности человека и его гармоничных отношений с природной средой. Биоэтика как сочетание интеллектуальных, нравственных, правовых аспектов становится ответом на вызовы современной цивилизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Силуянова, И. В. Проблемы биоэтики в «Конвенции о правах человека и биомедицине» и «Основах социальной концепции»: сравнительный анализ / И. В. Силуянова // Биоэтика. — 2015. — № 2. — С. 26–30.
2. Тищенко, П. Д. На гранях жизни и смерти: философские исследования оснований биоэтики / П. Д. Тищенко. — СПб.: Изд. Дом «Миръ», 2011. — С. 226.
3. Энгельгардт, Х. Т. Почему не существует глобальной биоэтики? / Х. Т. Энгельгардт // Человек. — 2008. — №1. — С. 76.
4. Encyclopedia of Bioethics. Basic Writing on the Key Ethical Questions That Surround the Major Modern Biological Possibilities and Problems // ed. by W. Th. Reich. — N. Y. — L., 1995. — P. 102.
5. Potter, V. R. Global Bioethics / V. R. Potter. — Michigan, 1988. — P. 34.

РЕЗЮМЕ

Т. Н. Кетова

Биоэтика как этап развития гуманизма

В статье раскрывается гуманистическое содержание биоэтики — дисциплины, возникшей в шестидесятые годы XX в. Биоэтика имеет междисциплинарный характер

и предстает как рефлексия на проблемные ситуации, возникающие в результате прогресса биомедицины. Биоэтику в широком смысле можно рассматривать как этику жизни, выделяя тем самым ее экологическое содержание. В статье поставлена проблема последствий радикальной трансформации человека и показано значение ведущего принципа биоэтики — «автономии личности пациента». В статье рассматриваются функции и задачи этических комитетов, действующих в разных странах. В заключение выделяется специфика биоэтики как синкретической дисциплины, способствующей развитию гуманизма и отвечающей на вызовы современной цивилизации.

Ключевые слова: биоэтика, гуманизм, автономия личности пациента, этический комитет.

SUMMARY

T. N. Ketova

Bioethics as a stage in development of humanism

This article uncovers humanistic substance of bioethics — a discipline which originated in 1960's. Bioethics has an interdisciplinary character and presents itself as a reflection on problematic situations, which can appear as a result of biomedical progress. Bioethics in a wider sense can be viewed as ethics of life, which highlights its ecological substance. This article analyses the problem of consequences of radical human transformation and also the article shows significance of leading principle of «personal autonomy of the patient». In the article functions and goals of ethical committees, existing in various countries, are highlighted. In conclusion, the article highlights specifics of bioethics as a syncretic discipline, which assists development of humanism and responds to modern civilization's challenges.

Keywords: bioethics, humanism, personal autonomy of the patient, ethical committee.

© Ю. Г. Крылова, В. И. Трофимов, А. А. Потапчук, 2015 г.
УДК 616.24-036.12-036.865

**Ю. Г. Крылова, В. И. Трофимов,
А. А. Потапчук**

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОГРАММЫ ЛЕГОЧНОЙ РЕА- БИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУК- ТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

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

Легочная реабилитация — это комплексная программа, основанная на пациент-ориентированной терапии, необходимая для решения проблем, которые не могут быть разрешены с помощью медикаментозной терапии — понижение толерантности к физической нагрузке, физическая детренированность, нарушение настроения, потеря мышечной массы и снижение массы тела, а также для улучшения физического и эмоционального состояния больных с ХОБЛ и обеспечения длительной приверженности пациента к поведению, направленному на сохранение здоровья и, соответственно, уменьшение симптомов заболевания [9, 4].

Комплексная легочная реабилитация постепенно становится «золотым стандартом» в лечении хронических респираторных заболеваний, особенно ХОБЛ, а также важным компонентом комплексной терапевтической программы для больных, ранее считавшихся некурабельными, поскольку новые терапевтические методы (например, операции

редукции и трансплантации легкого) требуют определенной подготовки пациентов [1].

Кроме того, реформирование системы здравоохранения подразумевает уменьшение сроков пребывания пациентов в стационаре и сокращение количества коек, в связи с чем роль реабилитационных мероприятий в настоящее время значительно возрастает.

Надо заметить, что вопросы применения программы легочной реабилитации весьма актуальны для пациентов, проживающих в Санкт-Петербурге и Северо-Западном регионе в целом, так как неблагоприятные погодные условия, длительное воздействие холодного воздуха на органы дыхания и далеко не везде благополучная экологическая обстановка способствуют более быстрому развитию дыхательной недостаточности у пациентов с ХОБЛ.

По мнению отечественных и зарубежных исследователей, основные принципы программы реабилитации больных ХОБЛ — ее раннее начало, комплексность и непрерывность, а программа физических тренировок должна быть индивидуальной для каждого пациента и учитывать толерантность пациента к физическим нагрузкам, патоморфологические изменения в органах дыхания, нарушение механики дыхания.

В соответствии с рекомендациями ERS/ATS 2013 г. курс реабилитации должен продолжаться в течение 6—12 недель (не менее 12 занятий, 2 раза в неделю, длительностью 30 минут и больше) и содержать физические тренировки, коррекцию нутритивного статуса, обучение пациентов, психо-социальную поддержку [9]. В большинстве исследований доказано, что более длительные программы дают больший эффект, чем короткие [21].

Сначала реабилитационная программа проводится под наблюдением медицинского персонала в стационаре, затем в амбулаторных и домашних

условиях, с самостоятельным выполнением упражнений после обучения специалистами [5].

Основным компонентом программы являются физические тренировки, способные увеличивать эффективность длительно действующих бронхолитаторов. Особенно важен комплексный подход, сочетающий упражнения на силу и выносливость: ходьбу, тренировки мышц верхних и нижних конечностей, упражнения на велоэргометре [9].

Тренировки большей интенсивности ($>60\%$ максимального VO_2) дают лучшие результаты. Упражнения проводятся под контролем показателей сатурации крови кислородом, частоты дыхания, пульса, артериального давления, ЭКГ-мониторирования. В рекомендациях особо отмечается, что групповое обучение пациентов ХОБЛ менее эффективно, чем индивидуальное [9].

Выполнение упражнений комплекса лечебной физкультуры (ЛФК) должно сочетаться с дыхательной и звуковой гимнастикой, направленной на выработку правильного паттерна дыхания, тренировку респираторной мускулатуры, уменьшение последствий дисфункции скелетных мышц с использованием специальных тренажеров, дифференцированно вовлекающих в работу инспираторные и экспираторные мышцы.

Добавление в ЛФК тренировок верхней группы мышц и силовых упражнений увеличивает силу, но не влияет на качество жизни и переносимость физических нагрузок [12]. Бывает, что пациенты с ХОБЛ прекращают тренировки из-за утомления мышц ног, в основе чего лежит дисфункция скелетной мускулатуры. В исследовании S. Bernard et al. [12] оценивались сила мышц туловища и квадрицепсов у пациентов с ХОБЛ. Выяснилось, что сила всех оцениваемых мышц была значительно снижена, причем изменения больше касались квадрицепсов (снижение силы на 28% по сравнению с контрольной группой), в то время как снижение силы мышц туловища было более умеренным (на $15-16\%$). Данные показывают зависимость выживаемости пациентов от силы квадрицепсов, и можно говорить о том, что мышечная сила служит показателем состояния пациентов с ХОБЛ и прогнозом на дальнейшее течение заболевания [6, 10].

Одним из важнейших критериев дозирования нагрузки является частота сердечных сокращений (ЧСС). Максимальная ЧСС при выполнении физических тренировок определяется по формуле: $(220 - \text{возраст}) \times \% \text{ максимальной аэробной производительности}$. Для поддержания хорошей физической работоспособности достаточны нагрузки, составляющие $50-75\%$ от индивидуальной толерантности к нагрузке.

Для поддержания и улучшения деятельности сердечно-сосудистой системы применяются упражнения для дистальных отделов конечностей и трениров-

ки на велоэргометре в аэробном режиме с нагрузкой $0,5 \text{ Вт/кг}$ в течение $5-10$ мин. (60 об./мин.). ЧСС может возрастать не более чем на $8-10$ ударов/мин.

При составлении программы физических тренировок необходимо определить степень двигательных возможностей пациента. Наиболее простым и информативным методом ее оценки является велоэргометрический тест: начальная нагрузка — $25-50 \text{ Вт}$ с ее последующим ступенчатым увеличением на $25-50 \text{ Вт}$; длительность каждой ступени нагрузки и интервалов отдыха между ступенями — $4-5$ мин. Если при велоэргометрической пробе толерантность к физической нагрузке $<50 \text{ Вт}$, тренировки противопоказаны.

Физические упражнения при ХОБЛ оказывают заметное влияние на кровообращение и лимфоотток в покровных тканях грудной клетки, в тканях легких и дыхательных путей, на состояние тонуса скелетных мышц, на рефлексы и на тонус гладких мышц бронхов. Кроме того, воздействие на мышечно-связочную систему позвоночника и реберно-позвоночные суставы повышает подвижность грудной клетки [7].

Также физические тренировки побуждают пациентов к активному образу жизни, улучшают эмоциональный фон и состояние сердечно-сосудистой системы, уменьшают симптомы заболевания [8, 17]. Улучшение функции скелетных мышц повышает переносимость физической нагрузки даже несмотря на отсутствие изменений со стороны легочной функции [3]. Кроме того, возрастающая окислительная емкость скелетных мышц приводит к снижению альвеолярной вентиляции при той же мощности работы. Это может уменьшить динамическую гиперинфляцию и, следовательно, одышку при физической нагрузке [11].

По мере возможности, должны практиковаться пешие прогулки на свежем воздухе по ровной и пересеченной местности длительностью не менее 30 мин $5-6$ раз в неделю, подъемы и спуски по лестнице в медленном и (или) среднем темпе $1-2$ раза в день [2]. Тренировочная ходьба зависит от погодных условий. При неблагоприятных условиях нужно снижать скорость ходьбы и продолжительность тренировки, либо выполнять ходьбу по лестнице, при этом следить за дыханием: на два шага — вдох, на три — четыре шага — выдох [11].

По рекомендациям GOLD, даже при легкой степени тяжести ХОБЛ, рекомендуется физическая активность. Тренировки могут быть непрерывными или с перерывами, когда та же суммарная работа делится на короткие периоды высокоинтенсивных нагрузок. Это может быть полезно, когда работоспособность ограничена сопутствующими заболеваниями [18, 28].

При обучении пациентов основное внимание направляется на коррекцию поведения с помощью навыков самостоятельной оценки изменений в те-

чение заболевания и методов их коррекции. Для пациентов важны базовая информация о ХОБЛ, общие подходы к терапии заболевания и специальные аспекты медицинской помощи, приемы самостоятельной коррекции, стратегия минимизации одышки, рекомендации по обращению к специалистам, принятие решений при развитии обострения, отдаленные перспективы. Важное звено в процессе обучения составляет программа отказа от курения, которая реализуется в рамках выполнения Федеральной антисмокинг-программы.

Хотя в целом процесс обучения не оказывает влияния на переносимость физической нагрузки и функцию легких, он позволяет закрепить навыки, повысить сопротивляемость болезни и улучшить общее состояние [21]. Больные с ХОБЛ, прошедшие обучение принципам самоведения, реже нуждались в госпитализации, реже посещали отделения неотложной помощи и имели меньше незапланированных визитов к врачу [11].

Коррекция нутритивного статуса должна быть направлена на поддержание мышечной силы с помощью достаточного содержания белка и витаминов в пищевом рационе. Проблемой может быть как избыточная, так и недостаточная масса тела [13]. Примерно у 25 % больных со степенью GOLD 2–4 (среднетяжелая – крайне тяжелая ХОБЛ) наблюдается уменьшение индекса массы тела и тощей массы [23, 30], причем менее выражено снижение жировой массы тела. У больных с ХОБЛ, имеющих дефицит веса, качество жизни снижено в гораздо большей степени, чем у больных ХОБЛ с нормальным весом [26]. Была выявлена взаимосвязь между снижением веса тела и повышением летальности вне зависимости от степени обструкции дыхательных путей, и показано, что уменьшение индекса массы тела является независимым фактором риска смертности больных ХОБЛ [16, 22].

Повышенное поступление калорий должно сопровождаться физической нагрузкой, имеются определенные доказательства, что это помогает даже тем пациентам, у которых нет тяжелого нутритивного истощения [27]. При этом анаболические стероиды повышают массу тела и свободную от жира массу тела, но обладают незначительным эффектом или вообще не эффективны в отношении физических возможностей у пациентов с ХОБЛ [20, 31], а специальные пищевые добавки (такие, например, как креатин) не оказывают существенного влияния на результаты реабилитации [25].

Вопросы психологической реабилитации решаются как в рамках обучения пациентов, когда на отдельные занятия приглашаются специалисты кабинета психотерапии, так и при личном контакте с лечащим врачом. С момента постановки диагноза врач старается выявить эмоционально-психологические особенности пациента, возможность

стрессовых ситуаций на работе, в быту, вселяет веру в выздоровление и правильность назначенного лечения. В необходимых случаях проводятся индивидуальные консультации врача-психотерапевта.

Установлено, что легочная реабилитация приводит к уменьшению количества обострений ХОБЛ, требующих госпитализации, но в случае их возникновения количество дней госпитализации остается примерно одинаковым по сравнению с пациентами, получающими только базисную фармакотерапию. Также у пациентов, включенных в программу легочной реабилитации, менее выражено нарушение толерантности к физической нагрузке [11].

Вместе с тем одышка, усталость ног, болезненность и слабость становятся заметными препятствиями в занятиях по программе реабилитации. В рекомендациях [9] даны основные положения, учитываемые при отборе пациентов. Так, успех возможен у больных с разным уровнем инвалидизации, но у тех, кто не может ходить, эффект значительно меньше, даже если программа реабилитации осуществляется на дому [6]. С помощью вопросника mMRC можно выбрать больных по интенсивности одышки: улучшение скорее всего не будет достигнуто у больных с 4-й степенью одышки [6]. И, наконец, особенно важным является выбор больных с высоким уровнем мотивации [32]. Для оценки состояния здоровья и качества жизни используются различные вопросники, например, St. George Respiratory Questionnaire [19], Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test [5], Medical Outcomes Study Short Form (SF-36) [29].

Итак, из вышеизложенного материала можно сделать вывод, что применение программы легочной реабилитации, подразумевающей своевременное изменение образа жизни, отказ от курения, поддержание необходимой тренированности организма, оптимального веса и мышечной массы, обучение пациентов и психосоциальную поддержку, представляет значительный потенциал для всестороннего влияния на функциональное состояние, скорость снижения легочной функции и качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белевский, А. С. Реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких / А. С. Белевский; ред. А. Г. Чучалина // Хроническая обструктивная болезнь легких. — М.: Атмосфера, 2008. — 407 с.
2. Будневский, А. В. Клиническая эффективность применения комплексной программы легочной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с метаболическим синдромом / А. В. Будневский, А. В. Чернов, Я. В. Исаева, Е. Ю. Малыш // Пульмонология. — 2015. — Т. 25, № 4. — С. 447–454.
3. Василенко, Л. В. Эффективность легочной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях дневного стационара / Л. В. Василенко, Е. К. Бельтюков // Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2010. — Vol. 30, № 2. — С. 37–39.

4. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011) / пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. — М. : Российское респираторное общество. — 2012. — 80 с.
5. Игнатова, Г. Л. ХОБЛ и профессиональные вредности / Г. Л. Игнатова // под ред. А. Г. Чучалина — М. : Атмосфера, 2007. — С. 109–113.
6. Илькович, М. М. ХОБЛ: нозологическая форма или группа заболеваний? / М. М. Илькович // Пульмонология и аллергология. — М. : Атмосфера, 2002 — Vol. 1, №4. — С. 27–28.
7. Овчаренко, С. И. Легочная реабилитация: стратегия при хронической обструктивной болезни легких / С. И. Овчаренко, Я. К. Галецкайте, А. А. Долецкий // Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum. — 2013. — № 1. — С. 6–10.
8. Сычева, М. Г. Комплексные программы реабилитации больных хронической болезнью легких / М. Г. Сычева, Ф. Ю. Мухарлямов, М. А. Рассулова // Сборник трудов конгресса. XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания / под ред. акад. А. Г. Чучалина. — М. : Ди-зайн Пресс. — 2013. — С. 22.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких 2014 / А. Г. Чучалин [и др.].
10. Шмелёв, Е. И. Свежий взгляд на ХОБЛ / Е. И. Шмелёв // Пульмонология и аллергология. — М. : Атмосфера. — 2011. — № 4. — С. 51–54.
11. Эргешева, Л. А. Легочная реабилитация больных обструктивной болезнью легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. А. Эргешева. — М., 2015.
12. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease / S. Bernard [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 159. — P. 896–901.
13. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation / L. Nici [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 173. — P. 1390–1413.
14. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease / R. Shoup [et al.] // Eur. Respir. J. — 1997. Vol. 10. — P. 1576–1580.
15. Development and first validation of the COPD / P. W. Jones [et al.] // Assessment Test. Eur. Respir. J. — 2009. — Vol. 34. — P. 648–654.
16. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia / D. Gorecka [et al.] // Thorax. — 1997. — № 52. — P. 674–679.
17. Emery, C. F. Psychological and cognitive outcomes of a randomized trial of exercise among patients with chronic obstructive pulmonary disease / C. F. Emery, R. L. Schein, E. R. Hauck, N. R. MacIntyre // Hlth. Psychol. — 1998. — Vol. 17. — P. 232–240.
18. Interval versus continuous high intensity exercise in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial / M. A. Puhan [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2006. — Vol. 145. — P. 816–825.
19. Jones, P. W. The St George's Respiratory Questionnaire / P. W. Jones, F. H. Quirk, C. M. Baveystock // Respir. Med. — 1991. — Vol. 85. — Suppl. B. — P. 2531.
20. Megestrol acetate stimulates weight gain and ventilation in underweight COPD patients / J. Weisberg [et al.] // Chest. — 2002. — Vol. 121. P. 1070–1078.
21. Metaanalysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease / Y. Lacasse [et al.] // Lancet. — 1996. Vol. 348. — P. 1115–1119.
22. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease / K. Graydonald [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1996. — Vol. 153. — P. 961–966.
23. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in outpatients with COPD / M. P. Engelen [et al.] // Eur. Respir. J. — 1994. — Vol. 7. — P. 1793–1797.
24. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease / Y. Lacasse [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2002. — CD003793.
25. Randomized controlled trial of dietary creatine as an adjunct therapy to physical training in chronic obstructive pulmonary disease / S. J. Deacon [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 178. — P. 2339.
26. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale / J. A. Wedzicha [et al.] // Eur. Respir. J. — 1998. — Vol. 12. — P. 363–369.
27. Steiner, M. C. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial / M. C. Steiner, R. L. Barton, S. J. Singh, M. D. Morgan // Thorax. — 2003. — Vol. 58. — P. 745–751.
28. Vogiatzis, I. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD / I. Vogiatzis, S. Nanas, C. Roussos // Eur. Respir. J. — 2002. — Vol. 20. — P. 129.
29. Ware, J. E. The MOS 36-item short-form health survey (SF36). I. Conceptual framework and item selection / J. E. Ware, C. D. Jr., Sherbourne // Med. Care. — 1992. — Vol. 30. — P. 473–483.
30. Wilson, D. O. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive Pressure Breathing Trial / D. O. Wilson, R. M. Rogers, E. C. Wright, N. R. Anthonisen // Am. Rev. Respir. Dis. — 1989. — Vol. 139. — P. 1435–1438.
31. Yeh, S. S. Reversal of COPD-associated weight loss using the anabolic agent oxandrolone / S. S. Yeh, B. DeGuzman, T. Kramer // Chest. — 2002. — Vol. 122. — P. 421–428.
32. Young, P. Improvements in outcomes for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) attributable to a hospital-based respiratory rehabilitation programme / P. Young, M. Dewse, W. Fergusson, J. Kolbe // Aust. N. Z. J. Med. — 1999. — Vol. 29. — P. 596–598.

РЕЗЮМЕ

Ю. Г. Крылова, В. И. Трофимов, А. А. Потанчук

Особенности применения программы легочной реабилитации у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Комплексная легочная реабилитация постепенно становится «золотым стандартом» в лечении ХОБЛ. Она включает в себя физические тренировки, коррекцию нутритивного статуса, обучение пациентов, психосоциальную поддержку.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, легочная реабилитация.

SUMMARY

Yu. G. Krylova, V. I. Trofimov, A. A. Potapchuk

Peculiarities of application of pulmonary rehabilitation program in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Comprehensive pulmonary rehabilitation is gradually becoming the «gold standard» in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. It includes physical training, correction of nutritional status, patient education, psychological and social support.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary rehabilitation.

© С. Б. Улитовский, В. А. Григорьев, Е. В. Волокитина, 2015 г.
УДК 616.31-082-053.32

**С. Б. Улитовский, В. А. Григорьев,
Е. В. Волокитина**

НУЖДАЕМОСТЬ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ МЕГАПОЛИСА

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

Среди населения России отмечается высокая интенсивность заболеваемости кариесом зубов. Заболеванию подвержены как взрослые, так и дети. Чем старше, тем выше распространенность и интенсивность кариозного процесса. Для оценки его интенсивности применяют индекс КПУ. Наиболее информативной возрастной группой для оценки поражения кариесом постоянных зубов является возраст 12 лет. ВОЗ предложило различать 5 уровней интенсивности кариеса зубов в зависимости

от индекса КПУ: для возраста 12 лет — очень низкая (0 — 1,1), низкая (1,2 — 2,6), средняя (2,7 — 4,4), высокая (4,5 — 6,5), очень высокая (6,6 и выше) [2 — 4].

В различных регионах России распространенность и интенсивность кариеса неодинакова. У 12-летних детей, которые проживают в районах с оптимальным или высоким содержанием фтора в питьевой воде (1 — 3 мг/л) (отдельные регионы Московской, Нижегородской областей, Удмуртии и др.) уровень интенсивности кариеса был очень низким (КПУ менее 1,1) и низким (КПУ в пределах 1,2 — 2,6). В большинстве регионов средний уровень интенсивности кариеса (КПУ) находится в пределах 2,7 — 4,4 (Иркутская, Пермская, Сахалинская, Тюменская области и др.). В Хабаровском крае отмечена высокая интенсивность кариеса (КПУ 4,5 — 6,5) [1].

Распространенность заболеваний определяет уровень профилактической работы. Ее анализ, представленный в отчетах стоматологических учреждений Санкт-Петербурга за 2009 — 2014 гг. показал, что основными профилактическими мероприятиями являются: покрытие зубов фторлаком, герметизация фиссур, профессиональная гигиена полости рта, обучение гигиене полости рта. Число

Таблица 1

Показатели работы по профилактическим осмотрам дошкольников

Показатель	Период исследования (годы)						
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Осмотрено (детей)	32556	44617	45300	48483	39789	54967	49485
Интактных из числа осмотренных	17277	24538	24861	26018	22701	32838	21486
Ранее санированных	4077	5191	5489	5663	3886	5742	6641
Нуждается в санации	11202	14888	14912	16380	13202	16772	18934
Нуждалось в санации, % от осмотренных	34,4	33,4	32,9	33,8	33,1	30,4	39,9
Санировано	4551	7040	6456	5456	4730	д/о	д/о
Санировано, % от нуждающихся	40,6	47,3	43,3	33,3	35,8	д/о	д/о
Индекс кп	д/о	д/о	д/о	д/о	д/о	3,25	2,4

Примечание: д/о — данные отсутствуют.

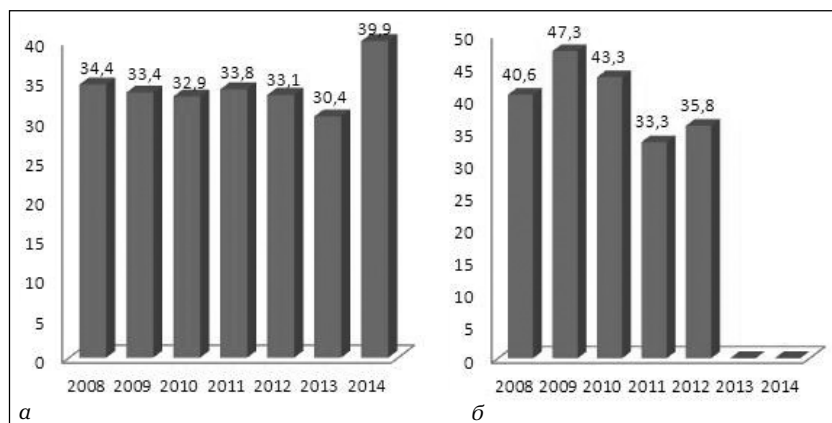


Рис. 1.

а — распределение нуждающихся в санации; б — санировано от числа нуждающихся дошкольников

посещений по ОМС на 100 000 детского населения Санкт-Петербурга 116 303 (2013), что явно недостаточно. Согласно порядкам оказания стоматологической помощи детям, осмотр детей врачом-стоматологом детским осуществляется: на первом году жизни 2 раза, в последующем в зависимости от степени риска и активности течения стоматологических заболеваний, но не реже 1 раза в год. Таким образом, цифра только профилактических осмотров должна превышать цифру общего количества детей, без учета лечебной работы (при высоком уровне КПУ и КП у детского населения). Число удаленных постоянных зубов на 1 000 000 детского населения — 853 (2013). Показатель значительный, т. к. удаления постоянных зубов по поводу осложненного кариеса не должно быть.

Планирование программ по профилактике и оказанию стоматологической помощи осуществляется на основании изучения стоматологической заболеваемости населения.

В табл. 1 представлены показатели профилактических осмотров среди дошкольников за семилетний период.

Таблица 2

Показатели работы по профилактическим осмотрам школьников

Показатель	Период исследования (годы)						
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Осмотрено (детей)	101434	87330	104256	111482	96417	62080	107993
Интактных из числа осмóренных	26669	24334	38164	28293	25709	16239	30649
Ранее санированных	26102	22684	33566	29699	24607	16649	28056
Нуждается в санации	48663	40312	49428	51702	46101	29192	48394
Нуждалось в санации, % от осмóренных	48,0	46,2	47,4	46,4	47,8	47,1	44,9
Санировано	27954	22212	27129	27517	25414	д/о	д/о
Санировано, % от нуждающихся	57,4	55,1	54,9	53,2	26,4	д/о	д/о
Интенсивность (ПУ, 12 лет)	д/о	д/о	д/о	д/о	д/о	4,0	3,6
Распространенность (12 лет)	д/о	д/о	д/о	д/о	д/о	76%	78,5%

Примечание: д/о – данные отсутствуют.

Из данных табл. 1 видно, что, несмотря на увеличивающуюся динамику нуждающихся в санации, число прошедших санацию уменьшается.

На рис. 1 представлены данные о нуждающихся в санации, а также прошедших санацию от числа нуждающихся дошкольников за исследуемый период.

Из данных рис. 1 видно, что за исследуемый период наблюдалось колебание распространенности нуждающихся в лечении кариеса зубов от 30,4 % (2013) до 39,9 % (2014). В тоже время количество санированных из числа нуждающихся составляло от 47,3 % (2009) до 33,3 % (2011). В последние годы наблюдалось снижение уровня санаций по поводу кариеса.

В табл. 2 представлены показатели профилактической работы осмотра школьников за семилетний период.

Из данных табл. 2 видно, что количество нуждающихся в санации остается на достаточно высоком уровне, и составляет практически половину от общего числа осмóренных. При этом количество прошедших санацию осмóренных продолжает падать.

На рис. 2 представлены сведения о нуждающихся в санации, а также прошедших санацию от числа нуждающихся школьников за исследуемый период.

Из данных рис. 2 видно, что присущему колебанию распространенности нуждающихся в лечении кариеса зубов от 48,0 % (2008) до 44,9 % (2014), прослеживается общее увеличение числа нуждающихся в санации осмóренных (в сравнении с данными представленными на рис. 1, а). В тоже время наблюдается снижающаяся тенденция прошедших санацию школьников из числа нуждающихся от 57,4 % (2008) до 26,4 % (2012).

В 2013 г. в Санкт-Петербурге был принят предварительный медико-экономический стандарт «Первичные профилактические мероприятия у детей», который является первым городским стандартом такого типа, разработанным для амбулаторных стоматологических учреждений. В рамках этого стандарта предусматривается проведение детским врачом-стоматологом профилактических осмотров, профессиональной гигиены полости рта, местной флюоризации зубов, а также обучение индивидуальной гигиене полости рта. Дополнительно, при наличии показаний, предусматривается проведение герметизации фиссур.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с данными профилактических осмотров дошкольников и школьников прослеживается растущая зависимость нуждающихся в санации от увеличения возраста осмóренных.

Наблюдается высокий уровень распространенности кариеса на фоне низкого процента прошедших санацию. На основании этого можно сделать вывод о необходимости повсеместного внедрения профилактических программ обучения гигиеническим навыкам и предупреждения кариеса зубов с подбором надлежащих средств личной гигиены полости рта с учетом стоматологического и гигиенического статусов среди школьников младших классов и воспитанников детских садов. Эти мероприятия представляют собой первый этап повышения стоматологического здоровья населения путем внедрения профилактических программ среди детского населения.

Таким образом, подтверждается необходимость дальнейшего внедрения и расширения профилактических программ среди всего детского населения и подростков.

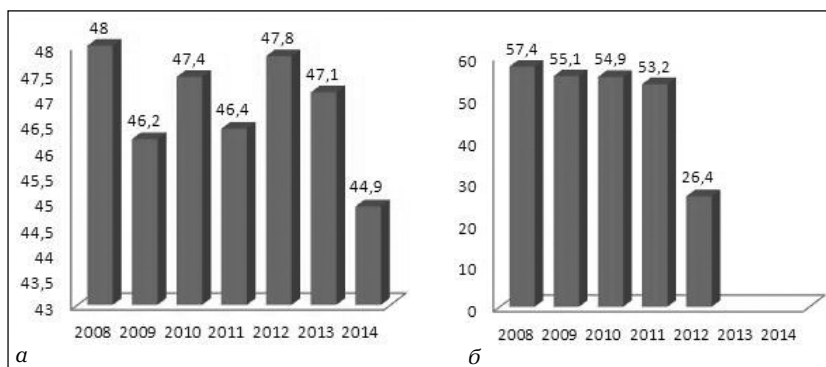


Рис. 2.

а – нуждающиеся в санации; б – санировано от числа нуждающихся школьников

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьмина, Э. М. Профилактика стоматологических заболеваний / Э. М. Кузьмина [и др.]. — Москва, 2001. — С. 58—61.
2. Улитовский, С. Б. Основы стоматологических заболеваний: кариес зубов. Методические рекомендации / С. Б. Улитовский [и др.]. — Изд. СПбГПМА, 2011. — 16 с.
3. Улитовский, С. Б. Стоматология: профилактика как образ жизни / С. Б. Улитовский. — СПб., Изд-во Человек, 2009. — 128 с.
4. Улитовский, С. Б. Ситуационная гигиена полости рта. Учебное пособие / С. Б. Улитовский. — СПб., Изд-во Человек, 2013. — 596 с.

РЕЗЮМЕ

С. Б. Улитовский, В. А. Григорьев, Е. В. Волокитина

Нуждаемость стоматологической помощи детского населения мегаполиса

На основании данных отчетов осмотров детей дошкольного и школьного возрастов за 2008—2014 гг. можно сделать вывод, что на сегодняшний день актуальным является вопрос профилактики стоматологических заболеваний среди осматриваемой группы детей.

Ключевые слова: интенсивность, распространенность кариеса, индекс КПУ, герметизация фиссур, профилактические осмотры.

SUMMARY

S. B. Ulitovskiy, V. A. Grigoriev, E. V. Volokitina
Dental care needs in the child population of a megapolis

Based on the reports of examination preschool and school-aged children for the 2008—2014 year we can conclude that nowadays the issue of prevention of dental diseases among the inspected groups of children is actually

Keywords: intensity, prevalence of dental caries, the index of dental caries, fissure sealing, preventive examinations.

© Л. Г. Заславский, А. Б. Хуршилов, 2015 г.
УДК 616.74-009.17-036.2(471.23)

Л. Г. Заславский, А. Б. Хуршилов

ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИАСТЕНИИ В ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург

Миастения гравис (МГ) — хроническое, прогрессирующее, аутоиммунное заболевание, обусловленное нарушением синаптической передачи в никотиновых ацетилхолиновых рецепторах, главной клинической чертой которого является патологическая утомляемость мышц, приводящая к парезам и параличам [1].

Этиология миастении, как и многих других аутоиммунных заболеваний, до конца неизвестна. В литературе встречаются данные, свидетельствующие о факторе бактериального и вирусного воспаления как пускового механизма каскада аутоиммунных реакций. Однако убедительные данные, свидетельствующие о конкретных этиологических причинах миастении, на сегодняшний день отсутствуют. Патогенез миастении считается классическим примером аутоиммунного заболевания, при котором основной мишенью для аутоантител является постсинаптическая мембрана никотинового, ацетилхолинового рецептора поперечнополосатой мускулатуры [2].

Наиболее значимым аргументом, определяющим актуальность проблемы, является увеличение

заболеваемости миастенией: за последние 50 лет она прогрессивно увеличилась с 3,1 до 14,2—20,3 на 100 000 населения [7].

В настоящее время вопросы эпидемиологии миастении остаются слабо изученными, в том числе в Ленинградской области (ЛО), отсутствуют данные о распространенности и ежегодной заболеваемости, распределении по полу, возрасту, территориальному признаку. Проведение таких исследований и создание электронного регистра больных является основой задачей для оптимизации помощи больным с подобными заболеваниями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы стационарные и амбулаторные карты всех больных миастенией, находившихся на лечении в неврологическом отделении Ленинградской областной клинической больницы (ЛОКБ) с 2003 по 2012 г. Учитывая настоящий порядок организации помощи больным неврологического профиля в ЛО, все больные с подозрением на МГ оказываются в данных учреждениях для подтверждения диагноза. Следовательно, полученные данные можно использовать для объективного клинко-эпидемиологического исследования миастении в ЛО. На момент исследования ни один из больных не находился в стационаре, а также отсутствие личных данных исследуемых, информированное согласие (в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации) от них не требуется. Обработка и статистический анализ информации проводился с использованием программы Statistica 6.0 стандартного пакета Microsoft Office 2007. Учитывая дизайн исследования, достоверность различий показателей оценивали с помощью критерия Хи-кват (χ²) при уровне значимости р<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За период с января 2003 по декабрь 2012 г. в неврологическом отделении ЛОКБ проходили диагностику и лечение 82 пациента с МГ, к настоящему времени на активном учете находятся 78 больных. Из 4 выпавших из наблюдения двое больных умерли от причин, вероятно, не связанных с миастенией, двое переехали из ЛО в другие регионы.

С учетом численности населения области распространенность МГ среди жителей старше 18 лет составила 5,4 случая на 100 000 населения. Из них женщины составили 68,8 %, а мужчины — 31,2 %, средний возраст мужчин больных МГ составил — 47,7 лет, а женщин 50,2 года. Нами был проведен сравнительный анализ распространенности миастении для мужчин и женщин в зависимости от возраста. Для этих целей больные были распределены на 5 возрастных групп, согласно классификации ВОЗ. Во всех группах, кроме группы пожилого возраста (60 — 74), преобладали женщины, в среднем соотношение составляло 1:2. В группе пожилого возраста соотношение составляло 1:1, в целом в данной возрастной группе отмечается наибольшая распространенность заболевания — 7,9 на 100 000 населения. Наименьшая распространенность отмечается в молодом возрасте (18 — 29 лет) и составляет 3,9. Однако при статистической обработке, не было выявлено значимых отличий между группами, что, скорее всего, обусловлено малым количеством больных, более подробная информация представлена в таблице.

Среди заболевших миастенией дебют в молодом возрасте (до 29 лет) зафиксирован у 25 (32 %) больных, в зрелом возрасте (30 — 44 года) — у 19 (24,4 %) больных, в среднем возрасте (45 — 59 лет) — у 22 (28,2 %) больных, в пожилом и старческом (60 лет и более) — у 12 (15,4 %) больных. Средний возраст дебюта для женщин составил — 41,1 лет, для мужчин — 40,5. Среди больных МГ в ЛО средняя длительность болезни составила 9,8 лет, а максимальная — 47 лет.

Географически (по административным округам) отмечается выраженная диспропорция распространенности заболевания. Больше всего больных миастенией проживает во Всеволожском районе (11 человек), однако в виду высокой населенности района распространенность на 100 000 населения не превышает 4,5. Наибольшая распространенность заболевания зафиксирована в Волосовском районе и составляет 14,1 на 100 000 населения. Крайонам с высокой распространенностью миастении можно также отнести Подпорожский район — 9,5 случаев. Наименьшая распространенность миастении отмечается в Сосновоборском городском округе и составляет 1,5 на 100 000 населения, а также в Гатчинском районе — 2,1 на 100 000 населе-

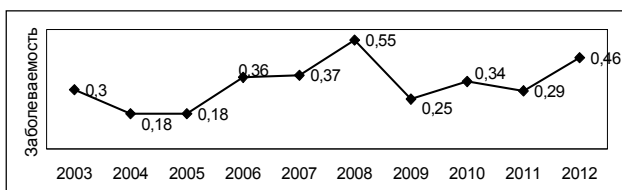
Распространенность миастении в зависимости
от пола и возраста

Возраст	Количество больных			Распространенность на 100 тыс.		
	М	Ж	всего	М	Ж	всего
18–29	4	8	12	2,3	5,3	3,6
30–44	7	14	21	3,8	7,8	5,7
45–59	6	16	22	3,2	7,0	5,3
60–74	7	12	19	7,8	7,9	7,9
≥75	0	4	4	0	5,0	5,0

ния. В целом больные миастенией проживают в 17 из 18 административных районов области, исключение составил Тихвинский район.

Анализ заболеваемости миастенией показал, что за последние 10 лет данный показатель составил 0,29 случаев на 100 000 населения в год, при этом отмечалось увеличение заболеваемости в 2008 г. и 2012 г., когда она достигала максимальных значений и составляла 0,55 и 0,46 случаев соответственно, однако статистически достоверных отличий в отдельные годы не выявлено. Наглядно полученные данные отражены на рисунке.

В среднем заболеваемость МГ (с учетом численности населения за последние пять лет) составляла 0,34 случая на 100 000 населения в год. Наибольшая заболеваемость отмечена в Подпорожском (6,3 случая) и Волховском (4,2 случая) районах. За период с 2007 по 2012 г. не зарегистрировано ни одного случая заболевания миастенией в Тихвинском, Приозерском, Киришском районах и Сосновоборском городском округе. Основными причинами госпитализации больных в неврологическое отделение ЛОКБ являлись ухудшение состояния и верификация диагноза. При оценке клинической картины на момент поступления, согласно классификации MGFA, легкая степень тяжести (I класс) отмечалась у 9 (11,3 %) больных, к 2а и 2b классу были отнесены 24 (30 %) пациента. Умеренные миастенические расстройства наблюдались у 42 больных, что составляет 52,4 % (38,7 % — 3а класс, 13,7 % — 3b класс) от всех больных. У 5 (6,3 %) обследованных было выявлено тяжелое течение миастении — 4b класс. Миастенические кризы с нарушением функции дыхания, требующие ИВЛ поддержки, за последние 5 лет отмечались у 6 (7,5 %) больных.



Ежегодная заболеваемость миастенией
на 100 тыс. населения

Одним из наиболее эффективных методов лечения миастении является тимэктомия. Выраженный положительный эффект объясняется удалением источника антигенов к АХР в миоидных клетках тимуса и устранением воздействия тимических гормонов, которые негативно воздействуют на структуры нервно-мышечного синапса.

В ЛО оперативное лечение миастении (тимэктомия) проводится в отделении торакальной хирургии ЛОКБ, при этом (в зависимости от показаний) используется как открытый доступ, так и современные малоинвазивные видеоэндоскопические методики. Гистологическая верификация проводится всем прооперированным больным.

Среди больных миастенией оперативному лечению было подвергнуто 27 больных, что составило 32,9 % от всех случаев данного заболевания в ЛО. Из них у 11 больных выявлена тимомы, а у 14 гиперплазия тимуса, у 2 больных при гистологическом исследовании патологии не выявлено.

Для миастении характерна высокая степень коморбидности с различными заболеваниями. Сопутствующие, клинически значимые соматические заболевания выявлены у 51 человека, что составляет 65,3 % случаев. Наиболее часто встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы и патологии щитовидной железы.

Анализ факторов, провоцирующих миастению, показал, что наиболее частыми из них являются простудные заболевания — 21 случай (26,2 %), психологический стресс — 19 (23,8 %) обострение сопутствующих заболеваний — 17 (21,2 %), беременность и роды 5 (6,3 %). У оставшихся 22,7 % больных четкие провоцирующие факторы отсутствовали.

Несмотря на то обстоятельство, что в нашей стране нет единой статистики по количеству больных миастенией, даже на основании немногочисленных эпидемиологических исследований можно сделать вывод о значительной распространенности данного заболевания. По данным А. Т. Ишмухаметовой (2006), в Республике Башкортостан распространенность составила 6,6, а заболеваемость — 0,36 на 100 000 населения в год [3]. По данным Т. В. Романовой (2012), в Самарской области распространенность миастении в области составила 9,7, а заболеваемость 0,73 в год на 100 000 населения, при этом доля больных старше 60 лет составляла 35,1 % от общего количества больных [4]. В республике Коми распространенность миастении составила 5,03 на 100 000 населения [5], а в Московской области 7,79 на 100 000 [6]. В зарубежной литературе данные о распространенности миастении на 100 000 населения сильно разнятся от 0,5 в Гонконге до (примерно) 20,0 в штате Виржиния, США [7]. В большинстве исследований отмечается рост заболеваемости миастенией в последние годы, а также увеличение количества больных старше 40 лет,

что объясняется улучшением диагностики и лечения миастении и в связи с этим увеличением продолжительности жизни больных. С другой стороны растет число больных с дебютом миастении в зрелом и пожилом возрасте.

ВЫВОДЫ

Как показывает проведенное исследование, заболеваемость и распространенность МГ в ЛО ниже, чем в большинстве других регионов России. Среди больных преобладают женщины в возрастной группе 45 — 59 лет, а также отмечается значительное число больных с дебютом заболевания в пожилом и старческом возрасте. Полученные данные позволяют запланировать ресурсы системы здравоохранения ЛО и определить пути оптимизации помощи больным МГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лайсек, Р. П. Миастения / Р. П. Лайсек, Р. А. Барчи. — М.: Медицина, 1984. — С. 272.
2. Санадзе, А. Г. Миастения и миастенические синдромы / А. Г. Санадзе. — М.: Медицина, 2012. — 256 с.
3. Ишмухаметова, А. Т. Эпидемиологическое исследование миастении гравис в Республике Башкортостан / А. Т. Ишмухаметова [и др.] // Неврологический журнал. — 2006. — № 6. — С. 16-21
4. Романова, Т. В. Эпидемиологическое исследование миастении гравис в Самарской области / Т. В. Романова // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2012. — Т. 8, № 1. — С. 91 — 95.
5. Бондаренко, Л. А. Эпидемиология, клиникофункциональные характеристики и качество жизни больных миастенией жителей европейского севера / Л. А. Бондаренко, Г. О. Пенина // Международный неврологический журнал. — 2009. — № 1. — С. 71-75.
6. Котов, С. В. Популяционные исследования миастении в Московской области / С. В. Котов // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. — 2006. — Т. 106, № 5. — С. 52-55.
7. Phillips, L. H. The epidemiology of myasthenia gravis / L. H. Phillips // Semin. Neurol. — 2004. — Vol. 24, № 1. — P. 17 — 20.

РЕЗЮМЕ

Л. Г. Заславский, А. Б. Хуришилов

Основные клинико-эпидемиологические показатели миастении в Ленинградской области

Цель исследования — провести исследование основных эпидемиологических и клинических показателей миастении в Ленинградской области. Проанализированы стационарные и амбулаторные карты всех больных миастенией, находившихся на лечении в неврологическом отделении Ленинградской областной клинической больницы (ЛОКБ) с 2003 по 2012 г. Проведена оценка заболеваемости и распространенности заболевания на 100 000 населения, определены основные гендерно-возрастные характеристики и клинические особенности течения миастении в Ленинградской области. Согласно полученным данным, миастения не является редким заболеванием, распространенность миастении в целом по области составляет 4,6 случаев, а средняя заболеваемость составила 0,29 случаев на 100 000 населения. Распространенность миастении в Ленинградской области ниже,

чем в большинстве других регионов России. Среди больных преобладают женщины в возрастной группе 45–59 лет, а также отмечается значительное число больных с дебютом заболевания в пожилом и старческом возрасте.

Ключевые слова: миастения, эпидемиология, заболеваемость, распространенность.

SUMMARY

L. G. Zaslavsky, A. B. Hurshilov

Main clinic and epidemiological factors of myasthenia in Leningrad region

Objective: to conduct a study of the basic epidemiological and clinical data of myasthenia in Leningrad region. The analysis

of inpatient and outpatient charts of all patients with myasthenia, who were treated at the neurology department of the Leningrad Regional Clinical Hospital (LOKB) from 2003 to 2012. The estimation of incidence and prevalence of the disease per 100 000 population, the basic gender-age characteristics and clinical features of myasthenia in Leningrad region. According to the findings myasthenia gravis is not a rare disease, the prevalence of myasthenia gravis in the whole area is 4.6 cases, the average incidence was 0.29 cases per 100 000 population. The prevalence of myasthenia gravis in Leningrad region is lower than in other regions of Russia. Among patients women predominate in the age group 45–59 years, and there is a significant number of patients with disease onset in middle and old age.

Keywords: myasthenia, epidemiology, incidence, prevalence.

Издательство СПбГМУ

имени академика И. П. Павлова

специализируется на издании медицинской, научной
и учебной литературы

Имея в своем составе квалифицированных художественных и научных редакторов, располагая современной полиграфической базой, издательство СПбГМУ может подготовить к печати и издать монографии, брошюры, медицинские журналы, буклеты и другую полиграфическую продукцию, подготовить оригинал-макет любой сложности.

Издательство СПбГМУ принимает заказы на публикацию рекламных объявлений в медицинских журналах и книгах, выпускаемых издательством.

Выпускаемая литература реализуется через магазин и киоск издательства.

Предварительную информацию об условиях оформления, выполнения
и оплаты заказов можно получить по адресу:

197089, Санкт-Петербург,
улица Льва Толстого, 6/8

Издательство СПбГМУ имени академика И. П. Павлова

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 612-119-089.843-06-08.276.2

**И. С. Моисеев, Е. А. Бурмина,
Ю. А. Тараканова, Ю. Р. Залялов,
А. Г. Смирнова, О. В. Пирогова,
С. Н. Бондаренко, Б. В. Афанасьев**

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕФРАКТЕРНОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ–ПРОТИВ– ХОЗЯИНА» ПОСЛЕ ТРАНСПЛАН- ТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С ПО- МОЩЬЮ НИЗКИХ ДОЗ ИНТЕР- ЛЕЙКИНА-2

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Институт детской гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) — эффективный метод лечения широкого спектра онкогематологических и наследственных заболеваний, тем не менее ее применение ограничено иммунологическими осложнениями, возникающими после трансплантации, в первую очередь острой и хронической реакцией «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ) [14]. ХрРТПХ возникает после 100-го дня трансплантации, и чаще всего, после отмены иммуносупрессивной терапии приблизительно у 30–50 % пациентов в зависимости от источника трансплантата и типа донора [4, 6].

Развитие хронической РТПХ часто ассоциировано со значительной морбидностью из-за поражения органов мишеней, частыми госпитализациями и снижением качества жизни. Тяжелые формы хрРТПХ могут приводить к летальным исходам [3, 8]. Стандартом лечения хронической РТПХ является длительная терапия глюкокортикостероидными гормонами (ГКС) в высоких дозах [13]. Тем не менее, часть пациентов не отвечают на ГКС, либо отмечается возврат хрРТПХ после их отмены. Данная группа пациентов представляет наибольшие трудности для практического гематолога, так как возможности лечения таких пациентов крайне ограничены, а риск смерти от РТПХ высокий.

В основе развития хрРТПХ лежит нарушение центральной иммунологической толерантности, смещение баланса Т-клеточных популяций в сторону цитотоксических лимфоцитов, сокращение популяции Т-регуляторных клеток (Трег) и дисба-

ланс В-клеточного звена иммунитета [2, 15]. В пре-клинических моделях было показано, что низкие дозы интерлейкина-2 (ИЛ-2) при использовании в течение не менее 8 недель приводили к экспансии популяции Трег-клеток, что приводило к подавлению аллореактивной цитотоксичности и коррекции дисбаланса популяций Т-клеток [11].

В пилотном исследовании в Dana-Farber Cancer Institute было показано, что использование доз ИЛ-2 в дозе от 0,3 до 3 млн. МЕ/м² ежедневно у пациентов с ГКС-рефрактерной формой хрРТПХ позволило снизить дозы ГКС на 60 % в среднем, а у некоторых полностью их отменить [9, 10]. Однако, остается неизвестной оптимальная дозировка, частота применения и необходимая длительность терапии, поэтому в нашем центре мы провели исследование новой схемы назначения ИЛ-2 в небольшой группе пациентов с рефрактерной хрРТПХ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 16 пациентов после алло-ТГСК с рефрактерной формой РТПХ в возрасте от 16 до 51 года (медиана 22 года). Все пациенты или их законные представители дали информированное согласие на терапию ИЛ-2. Терапия проводилась в соответствии нормативами приказа Министерства Здравоохранения РФ об оказании медицинской помощи, пациентам которым выполняется трансплантация костного мозга. Классификация тяжести хрРТПХ проводилась в соответствии с консенсусом Национального Института Здоровья (NIH) [7]. У 11 пациентов перед началом лечения имела место тяжелая хрРТПХ, у 5 — средней степени тяжести. 6/16 пациентов на момент включения продолжали получать ГКС, у 4 была возвратная форма хрРТПХ. Не считая системных ГКС, 25 % пациентов ранее получали 1 системный препарат для лечения хрРТПХ, 62,5 % — 2 препарата, 12,5 % — 3 препарата. Этими препаратами были ингибиторы кальциневрина, ингибиторы mTOR, ингибиторы тирозин-киназ, микофенолатамофетил, анти-CD20 моноклональные антитела. Вовлечение кожи имелось у 100 % пациентов, слизистых — у 62,5 %, глаз — у 68,7 %, желудочно-кишечный тракт — у 50 %, печень — у 37,5 %, суставы — у 31,2 %, половые органы — у 12,5 %. У 8 наблюдался облитерирующий бронхолит (ОБ) со средним процентом объема форсированного выдоха — 54 % от должного (диапазон 25–77 %). Медиана индекса Карновского составляла 80 %, т. е. «нормальная активность с усилием» (диапазон 60–90 %). Полная характеристика группы представлена в таблице. Степень тяжести хрРТПХ и частота вовлечения систем и органов представлены на рис. 1.

Пациенты получали ИЛ-2 (Ронколейкин, Биотех, Россия) по 1 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю, минимум 2 месяца, либо до констатации прогрес-

Характеристика группы пациентов

Пациент	Возраст	Д-з	Донор	Длительность хрРТПХ до ИЛ-2, мес.	Тяжесть хрРТПХ	Тип хрРТПХ	ГКС до ИЛ-2	ОБ	Кол-во вовлеченных органов	Длительность терапии ИЛ-2, мес.
1. В.У.	26	ОМЛ	нерод	8	Тяж.	возвратная	Да	Да	5	1,2
2. Г.И.	20	ОЛЛ	нерод	9	Тяж.	рефрактерная	Нет	Нет	5	1,7
3. .З.	17	ОЛЛ	нерод	11	Сред. тяж.	рефрактерная	Нет	Нет	4	2
4. Н.Д.	16	АФанк	нерод	34	Сред. тяж.	возвратная	Нет	Да	5	3
5. А.В.	22	ТАА	гапло	77	Тяж.	рефрактерная	Нет	Да	2	6
6. П.М.	51	ОМЛ	нерод	12	Тяж.	возвратная	Да	Да	5	6
7. К.К.	20	ОМЛ	нерод	1	Сред. тяж.	рефрактерная	Да	Нет	3	4,7
8. С.М.	22	ХМЛ	гапло	26	Сред. тяж.	рефрактерная	Нет	Да	3	5,3
9. Б.В.	51	ОМЛ	нерод	3	Сред. тяж.	рефрактерная	Да	Нет	5	2
10. П.О.	34	ХМЛ	нерод	2	Тяж.	рефрактерная	Нет	Нет	4	1
11. Н.М.	16	ОМЛ	нерод	0	Тяж.	рефрактерная	Нет	Да	2	1,3
12. М.Н.	40	ММ	нерод	16	Тяж.	рефрактерная	Да	Нет	3	2
13. К.А.	18	ОМЛ	нерод	24	Тяж.	рефрактерная	Да	Да	8	1,5
14. К.М.	23	ОЛЛ	нерод	14	Тяж.	возвратная	Нет	Да	7	4,7
15. П.О.	43	ОМЛ	нерод	9	Тяж.	рефрактерная	Нет	Нет	2	3
16. Ч.М.	20	ОМЛ	нерод	6	Тяж.	рефрактерная	Нет	Нет	3	8

Примечание: Д-з – диагноз; ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ХМЛ – хронический миелолейкоз; ТАА – тяжелая апластическая анемия; ММ – множественная миелома; Афанк – анемия Фанкони; нерод – неродственный донор; гапло – гаплоидентичный донор; ОБ – облитерирующий бронхиолит.

сирования хрРТПХ и необходимости другой терапии. Медиана длительности терапии составила 2,5 месяца (диапазон 1 – 8 месяцев).

Ответ на лечение оценивался на основании клинической оценки лечащего врача (частичный ответ, полный ответ или отсутствие ответа) и критериям NIH (объективный ответ) [10]. Параметрами объективного ответа по NIH было уменьшение суммы баллов тяжести хронической РТПХ или улучшение индекса Карновского. «Любым объективным ответом» считалось либо уменьшение суммы баллов тяжести хрРТПХ, либо улучшение индекса Карновского. Статистическая обработка данных проводилась в программном пакете SPSSv.17. Для оценки достоверности различий использовалась непараметрическая статистика – тесты Манна-Уитни и Крускал-Уоллиса. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Для оценки общей выживаемости, трансплантационной летальности и частоты рецидивов использовался метод Каплан-Майера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана наблюдения за пациентами после начала лечения составила 14 месяцев (диапазон 2,5 – 31 месяц). За время наблюдения частичный клинический ответ по заключению лечащего врача наблюдался у 5 пациентов, полный ответ у 2 пациентов. Таким образом, частота клинического ответа составила 44 %. Важно отметить, что у двух пациентов с полным ответом удалось отменить все системные и топические препараты для лечения хрРТПХ, и возврата клинической симптоматики не отмечалось.

Уменьшение суммы баллов тяжести хрРТПХ наблюдалось у 37,5 % пациентов, медиана изменения –

0 баллов (диапазон от – 8 до + 5 баллов). Улучшение индекса Карновского отмечалось у 25 % пациентов, медиана изменения 0 % (диапазон от – 20 до + 20 %). «Любой объективный ответ» наблюдался у 44 % (7) пациентов, что совпало с клинической оценкой ответа. Уровень функции легких в исследуемой группе показал разнонаправленную динамику: среднее изменение – 2 %, диапазон от – 22 % до + 17 %. Ни у одного пациента с ОБ не отмечалось уменьшение степени тяжести РТПХ легких, хотя у 3/8 пациентов отмечалось улучшение по другим вовлеченным органам, что можно объяснить отсутствием регресса фиброза в легких после его возникновения. В 3 из 6 случаев на фоне терапии удалось полностью отменить системные ГКС с медианой отмены в 2,5 месяца. Результаты лечения отдельных пациентов представлены в схематической форме на рис. 2.

За время лечения в исследуемой группе наблюдались в среднем – 1 эпизод оппортунистической

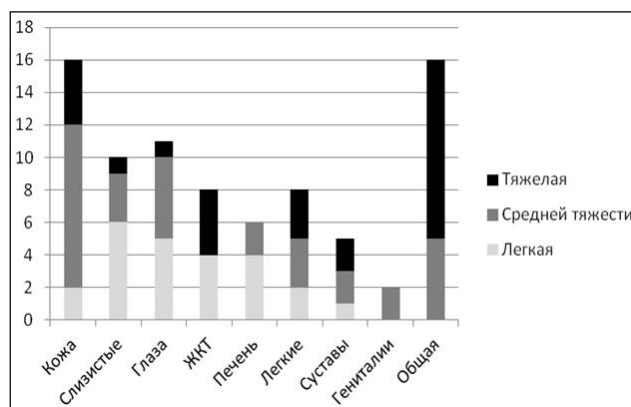


Рис. 1. Степень тяжести хрРТПХ и частота вовлечения систем и органов (по количеству пациентов)

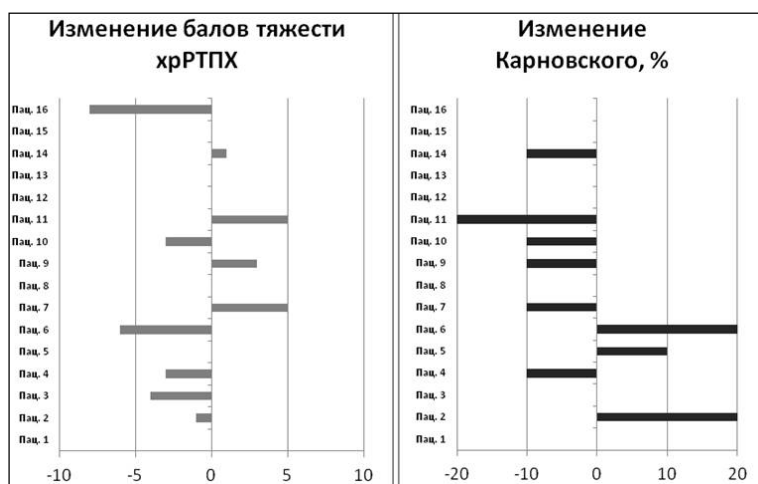


Рис. 2. Объективный ответ на лечение по пациентам: уменьшение количество баллов тяжести хрРТПХ и увеличение Карновского — положительный ответ на лечение

бактериальной инфекции (диапазон 0 — 3), требующей системного назначения антибиотиков, от 0 до 2 эпизодов оппортунистической вирусной инфекции (медиана 0), от 0 до 1 эпизода оппортунистической инвазивной грибковой инфекции (медиана 0). Подобная частота инфекционных осложнений является характерной для больных с тяжелой хрРТПХ, которая сама по себе ассоциирована со значительным иммунодефицитом. Из побочных эффектов самым частым была болевая реакция на введение (у 88 % пациентов). Эпизодов клинически значимой органной токсичности не зафиксировано.

Учитывая небольшой размер исследуемой группы, клинических предикторов ответа на терапию выявлено не было. В анализе оценивались изначальная тяжесть хрРТПХ, количество вовлеченных органов, предшествующая длительность течения

РТПХ, вовлеченные органы, длительность терапии ($p > 0,05$). Однако, наблюдалась статистическая тенденция, что пациенты без системных ГКС на момент начала ИЛ-2 отвечали лучше ($6/10$ ответов), чем пациенты, получавшие ГКС ($1/6$ ответов, $p = 0,08$).

Общая выживаемость в исследуемой группе с медианой наблюдения 14 месяцев составила 62,5 %, 12,5 % пациентов составили группу трансплантационной летальности и 25 % умерли в рецидиве основного заболевания (рис. 3).

Несмотря на невысокий процент ответа, результаты нашего предварительного исследования являются крайне обнадеживающими, учитывая, что пациенты в данной группе до ИЛ-2 получили несколько типов терапии и имели сохраняющиеся проявления хрРТПХ средне-

тяжелой степени. В целом, эффективность терапии была сопоставима с ранее опубликованным исследованием [9]. Важным результатом было то, что использование более низких доз и меньшая кратность введения (3 раза в неделю по сравнению с ежедневным введением) не приводило к уменьшению вероятности ответа.

Обращает на себя внимание, что часть пациентов отвечает на терапию ИЛ-2 значительно лучше, в то время как у других пациентов отмечается прогрессия РТПХ. Однако отсутствие клинических предикторов ответа требует проведения скрининга потенциальных биомаркеров РТПХ, которые позволили бы выделить группу пациентов с наибольшей вероятностью ответа. Перспективным может быть определение базового уровня ИЛ-2 [5], других биомаркеров, например, В-клеточного активирующего маркера (BAFF), CXCL10 и CXCL11 [1]. Также возможно, что информативным будет исследование перед началом терапии уровня фосфорилированного STAT5, так как именно через этот сигнальный путь происходит сдвиг в сторону обычных (Tcon) CD4+ и деплеция Трег-клеток [11].

Исследование было проведено на небольшой группе пациентов, поэтому отмечалась только статистическая тенденция увеличения вероятности ответа у пациентов, которые не получали системные ГКС. Необходимо с осторожностью относиться к этим данным, так как пациенты на терапии ГКС могли иметь более агрессивное течение РТПХ, хотя у этого наблюдения есть и биологическое обоснование. ГКС угнетают пролиферацию одновременно всех популяций Т-клеток, включая как цитотоксические Т-лимфоциты, так и Трег-клетки [12]. В свете этих данных перспективным является проведение терапии ИЛ-2 в первой линии терапии у пациентов в группе высокого риска развития тя-

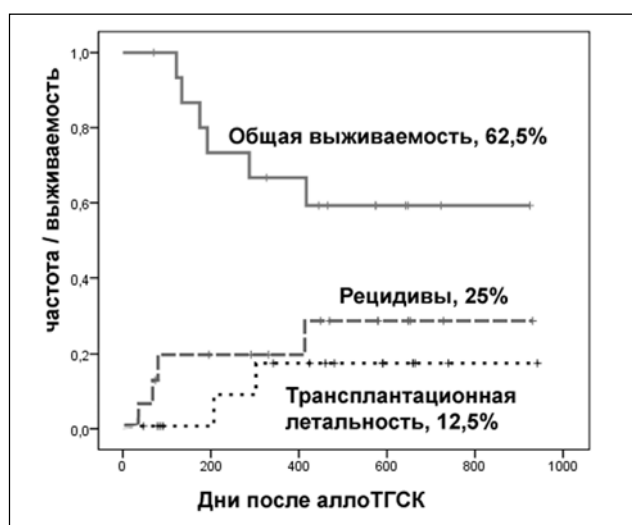


Рис. 3. Выживаемость пациентов с рефрактерной хрРТПХ на фоне терапии ИЛ-2

желой хрРТПХ и трансплантационной летальности [3], в комбинации с препаратами, которые не угнетают экспансию Трег, как ГКС или ингибиторы кальциневрина, а наоборот усиливают, как, например, сиролимус [16]. Хотя подобный подход требует проверки в проспективных исследованиях.

Таким образом, в данном исследовании мы показали, что часть пациентов с рефрактерной хронической РТПХ может иметь хороший ответ на терапии низкими дозами ИЛ-2, однако иммунологическая характеристика этой группы и оптимальная комбинация с другими препаратами требует проведения дальнейших проспективных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahmed, S. S. Identification and validation of biomarkers associated with acute and chronic graft versus host disease / S. S. Ahmed [et al.] // Bone Marrow Transplant. — 2015. — Sep 14. [doi: 10.1038/bmt.2015.191].
2. Allen, J. L. B cells from patients with chronic GVHD are activated and primed for survival via BAFF-mediated pathways / J. L. Allen [et al.] // Blood. — 2012. — Vol. 120 (12). — P. 2529–36.
3. Ayuk, F. Prognostic factors for survival of patients with newly diagnosed chronic GVHD according to NIH criteria / F. Ayuk [et al.] // Ann. Hematol. — 2015 — Vol. 94 (10). — P. 1727–32.
4. Bensinger, W. I. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers / W. I. Bensinger [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344, № 3. — P. 175–81.
5. Brkic, S. Cellular interactions in marrow-grafted patients. III. Normal interleukin 1 and defective interleukin 2 production in short-term patients and in those with chronic graft-versus-host disease / S. Brkic [et al.] // Transplantation. — 1985 — Vol. 39 (1). — P. 30–5.
6. Eapen, M. Peripheral blood grafts from unrelated donors are associated with increased acute and chronic graft-versus-host disease without improved survival / M. Eapen [et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. — 2007. — Vol. 13, № 12. — P. 1461–8.
7. Filipovich, A. H. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report / A. H. Filipovich [et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. — 2005. — Vol. 11, № 12. — P. 945–56.
8. Fiuza-Luces, C. Physical function and quality of life in patients with chronic GvHD: a summary of preclinical and clinical studies and a call for exercise intervention trials in patients / C. Fiuza-Luces [et al.] // Bone Marrow Transplant. — 2015. — Sep 14. [doi: 10.1038/bmt.2015.195].
9. Koreth, J. Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease / J. Koreth [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 365, № 22. — P. 2055–66.
10. Lee, S. J. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report / S. J. Lee [et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. — 2015 — Vol. 21, № 6. — P. 984–99.
11. Matsuoka, K. Low-dose interleukin-2 therapy restores regulatory T cell homeostasis in patients with chronic graft-versus-host disease / K. Matsuoka [et al.] // Sci. Transl. Med. — 2013. — Vol. 5, № 179. — P. 179ra43.
12. Miroux, C. Corticosteroids do not reverse the inhibitory effect of cyclosporine on regulatory T-cell activity in contrast to mycophenolate mofetil / C. Miroux [et al.] // Transplant Proc. — 2012. — Vol. 44, № 9. — P. 2834–9.
13. Ruutu, T. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice / T. Ruutu [et al.] // Bone Marrow Transplant. — 2014. — Vol. 49, № 2. — P. 168–73.
14. Vigorito, A. C. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GVHD / A. C. Vigorito [et al.] // Blood. — 2009. — Vol. 114, № 3. — P. 702–8.
15. Vogtenhuber, C. Constitutively active Stat5b in CD4+ T cells inhibits graft-versus-host disease lethality associated with increased regulatory T-cell potency and decreased T effector cell responses / C. Vogtenhuber [et al.] // Blood. — 2010. — Vol. 116, № 3. — P. 466–74.
16. Zhang, P. Induced regulatory T cells promote tolerance when stabilized by rapamycin and IL-2 in vivo / P. Zhang [et al.] // J. Immunol. — 2013. — Vol. 191, № 10. — P. 5291–303.

РЕЗЮМЕ

И. С. Моисеев, Е. А. Бурмина, Ю. А. Тараканова, Ю. Р. Залялов, А. Г. Смирнова, О. В. Пирогова, С. Н. Бондаренко, Б. В. Афанасьев

Лечение хронической рефрактерной реакции «трансплантат–против–хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с помощью низких доз интерлейкина-2

Хроническая реакция «трансплантат – против – хозяина» (хрРТПХ) – тяжелое осложнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Пациенты с рефрактерной формой хрРТПХ имеют ограниченные опции лечения и плохой прогноз. В пилотном исследовании мы оценили эффективность терапии интерлейкином-2 (ИЛ-2) по 1 млн. МЕ 3 р/неделю у 16 пациентов с этим осложнением после аллоТГСК. Согласно критериям Национального Института Здоровья (НИН), 11 пациентов имели тяжелую хрРТПХ, 5 – средней степени тяжести, и до начала терапии они получили от 1 до 3 линий лечения хрРТПХ. Медиана длительности лечения ИЛ-2 составила 2,5 месяца (диапазон 1–8). Частота клинического ответа составила 44 %, у двух пациентов отмечен полный регресс РТПХ. Улучшение индекса Карновского или уменьшение суммы баллов хрРТПХ, т. е. объективный ответ, также наблюдалось у 44 % пациентов. Общая выживаемость в исследуемой группе с медианой наблюдения в 14 месяцев составила 62,5 %, 12,5 % пациентов составили группу трансплантационной летальности и 25 % умерли в рецидиве основного заболевания.

Ключевые слова: аллогенная ТГСК, хроническая реакция трансплантат-против-хозяина, облитерирующий бронхолит, интерлейкин-2.

SUMMARY

I. S. Moiseev, E. A. Burmina, Y. A. Tarakanova, Y. R. Zalyalov, A. G. Smirnova, O. V. Pirogova, S. N. Bondarenko, B. V. Afanasyev

Treatment of refractory chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with low-dose interleukin-2

Refractory chronic graft-versus-host disease (cGVHD) is the complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HCT) that significantly impacts quality of life, may be associated with morbidity and mortality and has limited

treatment options. 16 adult pts (median age 22, range 16–51 y.o.) with refractory cGVHD were enrolled. 6 pts were on steroids upon inclusion. 11 patients had severe (NIH) cGVHD, 6 – moderate, and have received 1–3 anti-cGVHD treatments before IL-2. Pts received IL-2 sc injections 1 MIU 3 times a week. Median duration of treatment was 2.5 months (range 1–8 months). Partial clinical response was observed in 5 pts, complete response in 2 pts with overall response of 44 %. There

was an improvement of Karnofsky in 25 % of pts, reduction in NIH severity scores in 37.5 % of and any objective response also in 44 % of pts. With median follow-up of 14 months overall survival was 62.5 %, non-relapse mortality was 12.5 % (2 pts), 25 % of patients had a relapse of underlying disease.

Keywords: allogeneic HSCT, chronic graft-versus-host disease, bronchiolitis obliterans, interleukin-2.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 616-006.446-036.11:616.419

**И. М. Бархатов, Н. Ю. Цветков,
А. И. Шакирова, Д. С. Романюк,
О. Г. Смыкова, Л. С. Зубаровская,
Б. В. Афанасьев**

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

Кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, основной причиной развития онкогематологических заболеваний является наличие генетических aberrаций, обуславливающих морфологические и функциональные особенности опухолевой популяции. Вместе с тем имеются данные о выявлении опухолевых маркеров в популяции стромальных клеток костного мозга [1–3].

Таким образом, современное понимание лейкемогенеза может включать не только изучение роли специфических генетических мутаций, но и влияние клеточного окружения, в котором происходит пролиферация и развитие гемопоэтических стволовых клеток, так называемых костно-мозговых ниш [4, 5], представленных клетками стромального микроокружения. Роль стромальных клеток костного мозга в регуляции гемопоэза была впервые описана в 60-х годах XX в. в ходе оригинальной работы А. Я. Фриденштейна [6]. Клетки стромы костного мозга представлены несколькими типами, среди которых наиболее изученной и перспективной с клинической точки зрения является популяция мезенхимных стволовых клеток (МСК), обладающих способностью подавлять иммунные конфликты при

аллогенной, трансплантации [8]; замещать и восстанавливать функции поврежденных негемопоэтических тканей [7], поддерживать кроветворение при котрансплантации с гемопоэтическими стволовыми клетками (ГСК) [9], что выражается в воздействии на пролиферацию и дифференцировку ГСК различных ростков, включая миелоидные и лимфоидные предшественники.

Таким образом, изучение функции стромальных клеток в аспекте возможного участия в патогенезе онкогематологических заболеваний представляется актуальным.

Целью работы явилась сравнительная оценка пролиферативного потенциала стромальных клеток костного мозга (СККМ) от пациентов с острыми лейкозами и здоровых доноров при культивировании *in vitro*, их способности к поддержанию нормального гемопоэза и к дифференцировке клеток, а также анализ генно-экспрессионного профиля стромальных клеток костного мозга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование был включен материал 10 пациентов с диагнозом острый лейкоз (7 пациентов с острым миелоидным лейкозом, 1 пациент с острым лимфобластным лейкозом и 1 пациент с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом) в возрасте от 0 до 45 лет острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), а также 7 здоровых доноров в возрасте от 23 до 45 лет. После проведения миелоэкспузии проводилась селекция ядро-содержащих клеток с последующей эксплантацией на культуральную поверхность с культуральной средой αMEM, содержащей 20 % сыворотки, а также антибиотики (пенициллин (100 U/ml), стрептомицин (100 mg/ml) («Gibco»). Культивирование проводили в стерильных закрытых чашках при температуре 37 °C в условиях абсолютной влажности и 5 % CO₂ в воздухе. Все варианты культур исследовались в 2-х повторях. Для оценки пролиферативных характеристик СККМ проводился анализ колониеобразующих единиц фибробластов (CFU-f) — колонии на 10 суток в чашке фиксировали 96° этиловым спиртом в течение 30 минут и окрашивали краской Романовского в разведении 1:10 в течение 30–40 минут. При анализе колонии дифференцировали как большие (более 20 клеток) и малые (менее 20 клеток).

С целью индукции остеогенной и адипогенной дифференцировки МСК-подобных клеток монослойной культуры ПК через 7–10 дней удаляли кондиционную среду и к прилипшей фракции клеток добавляли новую полную питательную среду (в качестве контроля), либо полную среду с индукторами дифференцировки. Индукция остеогенной дифференцировки достигалась добавлением в культуральную среду β -глицерофосфата 7×10^{-3} М; дексаметазона 1×10^{-8} М; аскорбиновой кислоты 2×10^{-4} М. Адипогенная дифференцировка мезенхимальных предшественников индуцировалась добавлением дексаметазона 1×10^{-7} М; инсулина 1×10^{-9} М. С целью выявления клеток, способных к дифференцировке в остециты, прилипшую фракцию клеток окрашивали по методу фон Косса или ализарином красным. Остециты выявляли по характерным включениям кальция черного или красного цвета соответственно. Для визуализации клеток монослойной культуры ПК, дифференцировавшихся в адипогенном направлении, клетки прилипающей фракции фиксировали в парах формалина в течение 10 минут и инкубировали в рабочем растворе судана красного О в течение 1 часа при комнатной температуре. Адипоциты выявляли по липидным включениям, окрашивающимся в ярко-оранжевый цвет.

Оценка гемостимулирующей активности проводилась в культуральной среде «агаровая капля-жидкая среда» [10]. В качестве источника колоние-стимулирующих факторов использовали монослой культуры прилипающих клеток костного мозга. В качестве клеток-мишеней были использованы ядросодержащие клетки здорового донора. Колонии подсчитывали на 7 день культивирования. Колониеобразующую способность (КОС) и кластерообразующую способность (КЛОС) оценивали по числу колоний (малые колонии, содержащие 20–40 клеток; средние колонии — 41–100 клеток; большие колонии — более 100 клеток) и кластеров (большие кластеры — 10–19 клеток; малые кластеры — 5–9 клеток).

Помимо этого проводилась оценка экспрессии генов факторов адгезии SELECTIN, CXCR4, VCAM и PECAM относительно гена ABL. При постановке реакции использовался мастер-микс производства компании «Синтол» (Россия), адаптированный для ПЦР с детекцией продуктов в режиме реального времени.

Статистическая обработка данных была проведена с использованием пакета программ для статистического анализа «Statistica», версия 6.0. В случае обнаружения статистически значимых различий проводилось последующее попарное сравнение вариационных рядов исследуемых групп с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни для двух независимых выбо-

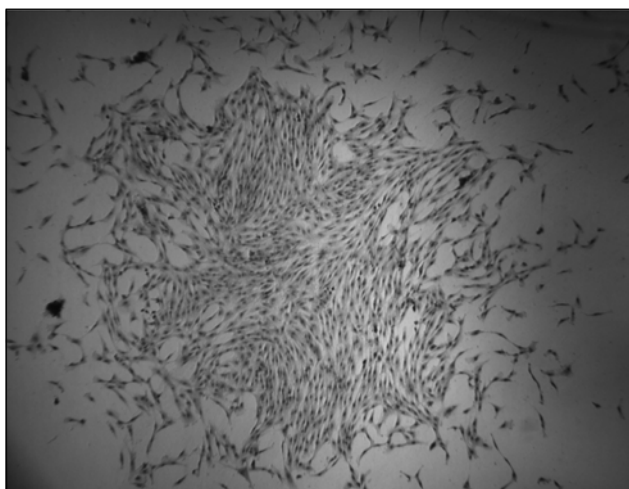


Рис. 1. Колониеобразующая единица фибробластов (КОЕ-Ф)

рок. Корреляции между вариационными рядами оценивали с использованием коэффициента корреляции Спирмана (r). Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке пролиферативных характеристик стромальных клеток было выявлено увеличение пролиферативной активности клеток стромальной популяции костного мозга пациентов по сравнению со здоровыми донорами, выражающейся в увеличении числа как больших ($p = 0,02$), так и малых колоний ($p = 0,01$) СККМ (рис. 1).

Изменения пролиферативной активности могут быть обусловлены как воздействием опухолевого клона, так и предшествующими курсами химиоте-

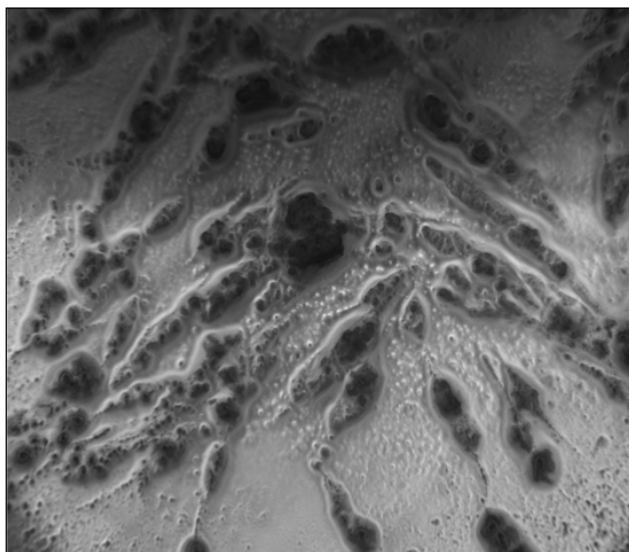


Рис. 2. Структура КОЕ-Ф остеогенных предшественников. Окраска ализарином красным. Увеличение $\times 100$

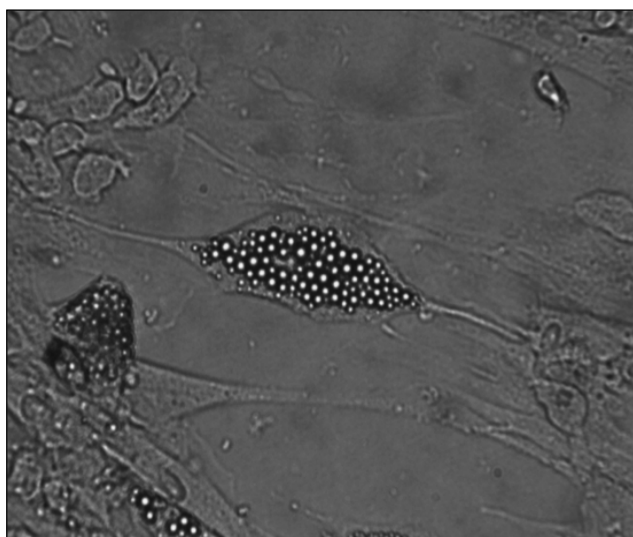


Рис. 3. Структура КОЕ-Ф адипогенных предшественников. Окраска суданом красным О. Увеличение $\times 100$

рапии, что требует более детального изучения в выявлении ключевого фактора.

При оценке гемостимулирующей активности СККМ нами были получены данные об более выраженной способности к поддержке гемопоэза стромальных клеток у пациентов с острыми лейкозами. Было отмечено увеличение количества больших ($p=0,02$) и малых ($p=0,01$) колоний гранулоцитарно-макрофагальных предшественников при использовании в качестве фидера стромальных клеток, выделенных у пациентов с острым лейкозом. Это, в свою очередь, может указывать на возможную роль стромального микроокружения в поддержке клеток опухолевого клона, описанную ранее [11].

Сравнение способности к «ортодоксальной» дифференцировке выявило повышение как остеогенных ($p=0,03$), так и адипогенных ($p=0,03$) КОЕ-Ф (рис. 2; 3) при лейкозах.

Это подтверждает данные группы Brentani [12], указывающей на изменения в экспрессии маркеров остеогенеза и на активность щелочной фосфатазы в стромальных клетках. Вместе с тем, нам не удалось найти описания изменений в способности к адипогенезу у пациентов с острыми лейкозами, что, по всей видимости, требует более детального изучения данного феномена.

Также были выявлены значимые различия в экспрессии генов, являющихся факторами адгезии гемопоэтических клеток в костном мозге. Нами было установлено, что у пациентов с острым лейкозом медиана уровня относительной экспрессии генов SELECTIN и VECAM в стромальной популяции была выше по сравнению со таковой у здоровых доноров ($p=0,008$ и $p=0,04$ соответственно). Следует также отметить, что при исследовании экспрессионного профиля генов PECAM и CXCR4 выявить

схожую закономерность на исследуемой выборке не удалось. Нами было выявлено снижение уровня относительной экспрессии гена CXCR4 у пациентов старшей возрастной группы ($p=0,05$). Следует отметить, что изменение профиля экспрессии адгезионных факторов имеет важное значение в течение посттрансплантационного периода и обуславливает как кинетику приживления гемопоэтических клеток донора, так и функционирование трансплантата [13].

ВЫВОДЫ

СККМ пациентов с острым лейкозом в сравнении с группой здоровых доноров характеризуются более высокой пролиферативной активностью и экспрессией молекул, опосредующих хоуминг гемопоэтических стволовых клеток, что можно объяснить реакцией стромы на предшествующие курсы химиотерапии и миелосупрессию. Клетки стромальной популяции костного мозга пациентов с острыми лейкозами характеризуются более выраженной способностью к остеогенной и адипогенной дифференцировке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gonsilious, E. Evidence from a leukaemia model for maintenance of vascular endothelium by bone-marrow-derived endothelial cells / E. Gonsilious [et al.]. // *Lancet*. — 2000. — Vol. 9216, № 355. — P. 1688–91.
2. Flores-Figueroa, E. Mesenchymal stem cells in myelodysplastic syndromes: phenotypic and cytogenetic characterization / E. Flores-Figueroa [et al.]. // *Leuk. Res.* — 2005. — Vol. 29, № 2. — P. 215–24.
3. Blau, O. Chromosomal aberrations in bone marrow mesenchymal stroma cells from patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloblastic leukemia / O. Blau [et al.]. // *Exp. Hematol.* — 2007. — Vol. 35, № 2. — P. 221–9.
4. Scadden, D. T. The stem cell niche in health and leukemic disease / D. T. Scadden // *Best Pract Res Clin Haematol.* — 2007. — Vol. 206 № 1. — P. 19–27.
5. Konopleva, M. Therapeutic targeting of microenvironmental interactions in leukemia: mechanisms and approaches / M. Konopleva [et al.]. // *Drug. Resist. Updat.* — 2009. — Vol. 12, № 4–5. — P. 103–13.
6. Friedenstein, A. J. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning in vitro and retransplantation in vivo / A. J. Friedenstein [et al.]. // *Transplantation.* — 1974. — Vol. 17, №4. — P. 331–40.
7. Prockop, D. J. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues / D. J. Prockop // *Science.* — 1997 — Vol. 276, № 5309. — P. 71–4.
8. Le Blanc, K. Mesenchymal stromal cells: Tissue repair and immune modulation / K. Le Blanc [et al.]. // *Cytherapy.* — 2006. — Vol. 8, № 6. — P. 559–61.
9. Le Blanc, K. Transplantation of mesenchymal stem cells to enhance engraftment of hematopoietic stem cells / K. Le Blanc [et al.]. // *Leukemia.* — 2007. — Vol. 21, № 8. — P. 1733–8.
10. Афанасьев, Б. В. Клонирование кроветворных клеток больных с различными формами гемопоэтических дисплазий в агаре (клинико-культуральные сопоставления) / Б. В. Афанасьев [идр.]. // *Терапевт. арх.* — 1982. — № 8. — С. 97–103.

11. Podar, K. The malignant clone and the bone-marrow environment / K. Podar [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Haematol. — 2007. — Vol. 20, № 4. — P. 597–612

12. Borojevic, R. Bone marrow stroma in childhood myelodysplastic syndrome: composition, ability to sustain hematopoiesis in vitro, and altered gene expression / R. Borojevic [et al.] // Leuk Res. — 2004. — Vol. 28, № 8. — P. 831–44.

13. Chamberlain, G. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing / G. Chamberlain, J. Fox, B. Ashton, J. Middleton // Stem. Cells. — 2007. — Vol. 25, № 11. — P. 2739–49.

РЕЗЮМЕ

И. М. Бархатов, Н. Ю. Цветков, А. И. Шакирова, Д. С. Романюк, О. Г. Смыкова, Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев

Функциональные характеристики стромальных клеток костного мозга у пациентов с острыми лейкозами

Патогенез острых лейкозов связан с наличием генетических и, как следствие, функциональных aberrаций в гемопоэтических стволовых клетках. Вместе с тем, в качестве одного из факторов, способствующих прогрессии заболевания, могут рассматриваться также и клетки стромального пула костного мозга. В данной работе была проведена оценка основных функциональных характеристик стромальных клеток: пролиферативная активность, способность к поддержке гемопоэза и дифференцировке, а также анализ экспрессии факторов адгезии гемопоэтических стволовых кле-

ток. Стромальные клетки пациентов с острым лейкозом в сравнении с группой здоровых доноров характеризуются более высокой пролиферативной активностью и выраженной способностью к остеогенной и адипогенной дифференцировке с выраженной экспрессией молекул, опосредующих хоуминг гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: стромальные клетки костного мозга, острые лейкозы, функциональные характеристики.

SUMMARY

I. M. Barhatov, N. Y. Tsvetkov, A. I. Shakirova, D. S. Romanyuk, O. G. Smykova, L. S. Zubarovskaya, B. V. Afanasyev

Functional characteristics of bone marrow stromal cells in patients with acute leukemia.

Pathogenesis of acute leukemia is associated with the presence of genetic and functional aberrations in hematopoietic stem cells. However, as one of the possible factors contributing to the progression of disease could be regarded as the pull of the stromal cells of bone marrow. In this paper we evaluated the major functional characteristics of stromal cells: proliferative activity, hematopoiesis supportive and differentiation ability, as well as analysis of the expression of adhesion molecules. Stromal cells derived from acute leukemia patients in comparison with healthy donors are characterized by a high proliferative activity and a pronounced ability to osteogenic and adipogenic differentiation with prominent expression of hematopoietic stem cells homing mediating molecules.

Keywords: bone marrow stromal cells, acute leukemia, functional characteristics.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 378.180.6:61(071.1):613.86

О. В. Тюсова, А. М. Шапоров,
О. В. Павлова, Г. Г. Лебедева,
Е. Р. Исаева

СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ НАПРАВЛЕННОСТЬ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

Кафедра общей и клинической психологии, отдел содействия трудоустройству выпускников Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Изучение личностных ресурсов и формирование профессиональных интересов студентов высшего учебного заведения (вуза) являются актуальными задачами в условиях современного учебного и воспитательного процесса [1, 2, 5, 6]. Разработка программ профессионального развития на основе ин-

дивидуального психологического профиля студентов может помочь нынешнему поколению молодежи быстрее адаптироваться к обучению в вузе, осознать свои профессиональные цели и возможности, а преподавателям — облегчить решение задач обучения, воспитания и социализации студентов [3, 4]. Результаты проведенного исследования являются важным шагом в изучении профессиональной направленности и создании программы комплексного психолого-педагогического сопровождения студентов.

Целью проведенного исследования являлось изучение социально-демографических характеристик, личностных свойств и особенностей саморегуляции студентов медицинского вуза в связи с профессиональной направленностью. Для достижения этой цели были поставлены задачи:

- 1) провести анкетирование и психологическое тестирование студентов;
- 2) изучить особенности профессиональной направленности студентов;
- 3) выявить социально-психологические особенности студентов;
- 4) определить значимые различия личностных свойств и особенностей саморегуляции между юношами и девушками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения социально-демографических характеристик и особенностей профессиональной направленности использовалась анкета, разработанная доцентом кафедры психиатрии и наркологии Н. Л. Скворцовым [6], и модифицированная авторами данной статьи; для изучения личностных свойств использовались пятифакторный личностный опросник (тест «Большая пятерка» Р. МакКрэе и П. Коста) и шкала ситуативной и личностной тревожности Ч. Спилбергера — Ю. Л. Ханина; для изучения особенностей саморегуляции — методика В. И. Моросановой «Стиль саморегуляции поведения». Исследование было проведено весной 2015 г. с использованием компьютерной программы тестирования «Практика МГУ».

В исследовании приняли участие 366 студентов лечебного факультета и 237 студентов стоматологического факультета 4 курса Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. Участие в исследовании было добровольным и конфиденциальным.

В качестве статистических методов были использованы описательные статистики и сравнение средних значений по t-критерию Стьюдента. Программа обработки — SPSS версия 17.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Социально-демографические характеристики. Были обследованы 266 девушек и 100 юношей лечебного факультета; 156 девушек и 81 юноша стоматологического факультета в возрасте от 20 до 26 лет. Средний возраст респондентов — 21,45. До поступления в вуз 50 % студентов лечебного факультета и 41 % студентов стоматологического факультета проживали в других регионах страны. В настоящее время 37 % студентов лечебного и 29 % студентов стоматологического факультета проживают в общежитии, 29 % и 39 % (соответственно) проживают с родителями. 14 (4 %) студентов лечебного факультета и 20 (8 %) студентов стоматологического факультета состоят в официальном браке, 20 и 13 (соответственно), что составляет 5 %, живут в гражданском браке, 4 (1 %) студента-лечебника и 1 (0,4 %) студент-стоматолог находятся в разводе. Дети есть у 10 (7 %) лечебников и 9 (11 %) стоматологов. Совмещают учебу с работой 60 % студентов-лечебников и 81 % стоматологов. Оценивают свои материальные условия как удовлетворительные и хорошие 94 % лечебников и 96 % стоматологов.

Особенности профессиональной направленности. У 50 % студентов-лечебников и 44 % студентов-стоматологов не было медиков в семье, поэтому подавляющее большинство (80 % лечебников

и 68 % стоматологов) в выборе профессии ориентировались исключительно на свой выбор. Если бы пришлось снова выбирать профессию, то 80 % лечебников и 67 % стоматологов поступали бы именно в ПСПбГМУ, однако 15 % лечебников и 14 % стоматологов выбрали бы немедицинский вуз. В дальнейшем планируют работать врачом по специальности только 54 % лечебников и 76 % стоматологов, совмещать науку и практику — 35 % лечебников и 18 % стоматологов. Уже считают себя готовыми к самостоятельной деятельности 23 % лечебников и 35 % стоматологов. Однако большинство студентов отмечают, что для большей готовности им не хватает практических умений и навыков (84 % лечебников и 92 % стоматологов).

Личностные свойства. Пятифакторный личностный опросник позволил описать такие личностные свойства, как **экстраверсия** (общительность, направленность на других); **отзывчивость** (тенденция к сотрудничеству и пониманию других людей); **самоконтроль** (волевая регуляция поведения, добросовестность); **эмоциональная неустойчивость** (эмоциональная регуляция поведения, степень устойчивости к стрессу); **экспрессивность** (открытость новым знаниям, любознательность, доверие интуиции). Все студенты имеют средненормативные значения по шкале экстраверсии ($M = 52,12$; $SD = 10,05$ у девушек-лечебников; $M = 49,83$; $SD = 7,99$ у юношей-лечебников; $M = 51,69$; $SD = 9,67$ у девушек-стоматологов и $M = 51,90$; $SD = 9,39$ у юношей-стоматологов), что свидетельствует об общительности и оптимистичности (в целом по выборке). Высокие баллы отмечаются по шкале отзывчивости ($M = 55,30$; $SD = 10,26$ у девушек и $M = 52,53$; $SD = 9,13$ у юношей лечебного факультета; $M = 56,74$; $SD = 9,26$ у девушек и $M = 53,58$; $SD = 10,27$ у юношей стоматологического факультета), эти показатели превышают нормативные значения, что говорит о позитивном отношении к людям, умении сопереживать, готовности к сотрудничеству. Полученные данные свидетельствуют, что это особенно характерно для девушек-стоматологов, поскольку различия между юношами и девушками-стоматологами статистически значимы ($t = 2,4$, $p < 0,05$). Высокие баллы по шкале самоконтроля ($M = 57,55$; $SD = 9,84$ у девушек и $M = 55,37$; $SD = 8,05$ у юношей лечебного факультета; $M = 58,43$; $SD = 9,15$ у девушек и $M = 56,64$; $SD = 9,36$ у юношей стоматологического факультета), также значительно превышают нормативные значения, что свидетельствует о хорошей волевой регуляции поведения и высоком самоконтроле: студентам-медикам свойственны такие черты, как добросовестность, ответственность, обязательность, точность и аккуратность в делах. Выявлены статистически значимые различия между юношами и девушками лечебного факультета:

у юношей волевая регуляция и самоконтроль значимо ниже ($t = 1,98, p < 0,05$). Однако девушки имеют значимо более высокие показатели эмоциональной неустойчивости и менее устойчивы к стрессу ($M = 49,94$; $SD = 12,01$), по сравнению с юношами ($M = 43,61$; $SD = 11,27$), что характерно для обоих факультетов ($t = 4,57, p < 0,01$). В целом показатели эмоциональной неустойчивости находятся на уровне нормативных значений по данной возрастной группе. Баллы по шкале экспрессивности находятся в пределах нормативных значений ($M = 57,82$; $SD = 7,86$ у девушек и $M = 57,02$; $SD = 7,66$ у юношей лечебного факультета; $M = 57,03$; $SD = 7,93$ у девушек и $M = 53,80$; $SD = 9,31$ у юношей стоматологического факультета) и свидетельствуют о хорошей способности к обучению, открытости новому опыту и новым знаниям при недостаточной критичности и реалистичности (практичности), склонности доверять интуиции и чувствам в большей степени, чем здравому смыслу, что отражает характерные для данного возраста потенциальные трудности с различением вымысла и жизненных реалий.

Шкала ситуативной и личностной тревожности позволяет оценить ее как реакцию на текущую ситуацию, как определенное состояние и как личностное свойство, стабильную характеристику. Анализ тревожности у студентов-медиков показал, что ситуативная тревожность у юношей и девушек находится в пределах среднего уровня ($M = 37,32$; $SD = 11,74$ у девушек и $M = 36,17$; $SD = 11,33$ у юношей лечебного факультета; $M = 37,20$; $SD = 10,95$ у девушек и $M = 35,36$; $SD = 9,01$ у юношей стоматологического факультета). Однако показатели личностной тревожности студентов повышены, по сравнению с нормативными значениями; они являются высокими у большинства девушек ($M = 44,62$; $SD = 10,88$) и умеренными у юношей ($M = 40,58$; $SD = 9,75$). У девушек уровень личностной тревожности статистически значимо выше, чем у юношей ($t = 3,26, p < 0,01$), что характерно и для обоих факультетов. Это означает, что девушки воспринимают более широкий круг ситуаций, как угрожающие. В связи с этим девушки, вероятнее, более ответственно относятся к учебе, больше переживают из-за неудач в учебе, более тревожны на зачетах и экзаменах.

Особенности саморегуляции. Анализируя особенности стиля саморегуляции поведения студентов-медиков 4 курса, в целом можно отметить средний уровень саморегуляции у юношей ($M = 30,92$; $SD = 5,24$) и девушек ($M = 30,58$; $SD = 5,32$) с тенденцией к высокому уровню, что характерно обоим факультетам. У юношей и девушек отмечается средний уровень способности к планированию деятельности ($M = 6,09$; $SD = 1,79$ и $M = 6,40$; $SD = 1,86$ соответственно), цели ставятся осознанно, но их

достижение не всегда реалистично. Моделирование у студентов развито на среднем уровне ($M = 5,08$; $SD = 1,85$ – девушки, $M = 5,39$; $SD = 1,86$ – юноши). Они способны к оценке своих ресурсов для достижения поставленной цели. Средний уровень программирования ($M = 6,15$; $SD = 1,56$) позволяет студентам продумывать способы действий и поведения для достижения целей, самостоятельно разрабатывать программы действий, которые гибко изменяются в новых обстоятельствах и устойчивы в ситуации помех. Оценивание результатов ($M = 6,11$; $SD = 1,53$ – девушки, $M = 5,79$; $SD = 1,53$ – юноши) у студентов также развито на среднем уровне. Это свидетельствует об адекватности самооценки, о сформированности и устойчивости субъективных критериев оценки результатов своей деятельности. Также отмечается средний уровень самостоятельности планирования деятельности у студентов ($M = 5,44$; $SD = 2,18$ – девушки, $M = 5,97$; $SD = 2,02$ – юноши). Они способны самостоятельно ставить цели и выполнять действия по их достижению, но необходим контроль со стороны и помощь в поэтапном планировании, постановка конкретных сроков выполнения заданий. Средний уровень гибкости ($M = 6,03$; $SD = 1,81$ – девушки, $M = 6,14$; $SD = 1,76$ – юноши) позволяет студентам гибко перестраивать планы и изменять поведение при изменении внешних обстоятельств. Статистически значимые различия между юношами ($M = 5,97$; $SD = 2,02$) и девушками ($M = 5,44$; $SD = 2,18$) обнаружены по показателю самостоятельности ($t = 2,13, p < 0,05$): у юношей в большей степени развита способность самостоятельно планировать деятельность и поведение, контролировать ход выполнения деятельности и оценивать результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет составить психологический портрет студентов 4 курса лечебного и стоматологического факультетов. В целом, это общительные, оптимистичные, отзывчивые люди, имеющие позитивное отношение к другим и умеющие сопереживать, последнее особенно характерно для девушек-стоматологов. Специфическими личностными особенностями студентов-медиков являются: высокая тревожность как свойство личности и высокая волевая регуляция поведения (высокий уровень добросовестности и сознательности, самоконтроль). Девушки значимо более эмоционально неустойчивы и менее устойчивы к стрессовым нагрузкам. Студенты имеют хорошую способность к обучению, открытость новому опыту, им присущи гибкость мышления и любознательность, воображение и интуиция, которой они склонны доверять больше, чем здравому смыслу, поэтому могут испытывать

трудности с различением вымысла и жизненных реалий. Особенности стиля саморегуляции студентов свидетельствуют о том, что студенту на 4 курсе проявляют самостоятельность, гибко и адекватно реагируют на изменение условий, выдвижение и достижение цели у них в значительной степени осознанно, у них адекватная самооценка. Юноши имеют тенденцию к большей самостоятельности по сравнению с девушками.

В выборе профессии студенты, в основном, ориентировались на свой собственный выбор. В дальнейшем большинство студентов планирует работать по специальности, однако для большей готовности к самостоятельной профессиональной деятельности им не хватает практических умений и навыков. Есть часть студентов (15%), которые уже сейчас выбрали бы немедицинский вуз для дальнейшего обучения. Таким образом, проведенное исследование позволило определить проблемные зоны в профессиональном обучении и психолого-педагогическом сопровождении студентов в медицинском вузе. Полученные данные позволяют наметить дальнейшие этапы в работе по изучению профессиональной направленности студентов и разработать необходимые мероприятия для поддержания мотивации студентов старших курсов к работе по специальности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афонькина, Ю. А. Становление профессиональной направленности в развитии человека / Ю. А. Афонькина. — Мурманск : МГПИ, 2001. — 180 с.
2. Исаева, Е. Р. Новое поколение студентов: новые проблемы и новые подходы к обучению / Е. Р. Исаева // Материалы XIX международной научно-методической конференции «Современное образование: содержание, технологии, качество», 24 апреля 2013. — СПб: Изд-во СПбГЭТУ «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина), 2013. — С. 15-17.
3. Исаченкова, Л. Б. Учебная мотивация студентов географического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова / Л. Б. Исаченкова // Вестник Московского университета. — Сер. 20. Педагогическое образование. — 2010. — №2. — С. 37—49.
4. Копысова, Л. А. Психолого-педагогические основы развития мотивации профессиональной деятельности обучающихся в вузах / Л. А. Копысова // Вестник СПбГУ. — Сер. 12. — 2010. Вып. 2. — С. 305—310.

5. Тюсова, О. В. Психолого-педагогические технологии обучения в формировании профессиональных компетенций будущего врача / О. В. Тюсова, Г. Г. Лебедева, Е. Р. Исаева // Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации». — СПб., 2013. — С. 349.

6. Скворцов, Н. А. Психологическая адаптация студентов к обучению в медицинском ВУЗе / Н. А. Скворцов // Материалы III съезда психиатров и наркологов Республики Беларусь «Психиатрия и современное общество». — Минск., 2009. — С. 90—92.

РЕЗЮМЕ

О. В. Тюсова, А. М. Шапоров, О. В. Павлова, Г. Г. Лебедева, Е. Р. Исаева

Социально-психологические особенности и профессиональная направленность студентов медицинского вуза

В статье рассматриваются личностные свойства, особенности саморегуляции и профессиональной направленности студентов медицинского вуза. Представлены результаты исследования, проведенного на четвертом курсе. Отмечается достаточно высокая волевая регуляция поведения студентов, общительность, способность к высокой обучаемости, гибкость мышления, следование интуиции и собственному мнению в выборе профессии. Выявлено, что для девушек характерна высокая тревожность как свойство личности и меньшая устойчивость к стрессовым нагрузкам, а для юношей — тенденция к большей самостоятельности.

Ключевые слова: профессиональная направленность, личностные особенности, студенты, медицинский вуз.

SUMMARY

O. V. Toussova, A. M. Shaporov, O. V. Pavlova, G. G. Lebedeva, E. R. Isaeva

Social and physiological peculiarities and professional orientation of medical students

The article describes personality features, self-regulation patterns and professional orientation of medical students. It represents the results of the study conducted among the fourth year students. The sample is characterized with high enough behavior regulation, extraversion, high learning potential, flexible thinking, following intuition and personal opinion in profession choice. High anxiety as personality feature and stress vulnerability is typical for female students; independence tendency is typical for male students.

Keywords: professional orientation, personality features, students, higher medical school.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 616.12-008.331.1 + 616.314.17-008.1-08:577.17

**Ю. А. Сычева, И. А. Горбачева,
Л. Ю. Орехова, П. С. Шабак-Спасский,
Л. П. Егорова**

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПОЛИМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗ- НЬЮ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА

Научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, кафедра внутренних болезней стоматологического факультета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Для современного больного характерна множественность сопутствующих заболеваний — полиморбидность (сочетание различных болезней у одного пациента) [2].

ВВЕДЕНИЕ

Между общими заболеваниями организма и патологией пародонта установлена тесная патогенетическая связь [2, 8]. Введено обобщенное понятие пародонтитного континуума для оценки взаимосвязей воспалительно-дегенеративных заболеваний околозубных тканей в условиях полиморбидной патологии внутренних органов, созданное по аналогии с концепцией «кардиологического континуума», «континуума гастроэзофагальной рефлюксной болезни», «континуума сахарного диабета», «континуума метаболического синдрома» и др., которые в последние годы широко используются для осмысления патогенетического единства коморбидной патологии. Особое место среди сердечно-сосудистых патологий занимает артериальная гипертензия [2].

Артериальная гипертензия сопровождается глубокими метаболическими и функциональными нарушениями в тканях организма [4]. Нарушения в системе микроциркуляторного русла в регионе головы и шеи способствуют нарушению трофики в околозубных тканях. Сосуды зубных сплетений оказываются особенно уязвимыми, так как богаты иннервацией и васкуляризацией.

У больных с АГ (на фоне нарушения микроциркуляции, выраженной гипоксии и угнетения антиоксидантной защиты) развивается дисфункция эндотелия сосудов с ремоделированием органов-мишеней. Ремоделирование сосудистых стенок и миокарда, как неизменное проявление гипертонической болезни, является, с одной стороны, осложнением артериальной гипертензии, а с другой —

фактором ее прогрессирования [7]. В новых Европейских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии, гипертрофия миокарда идентифицирована как структурный кардиальный параметр, прогностически увеличивающий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [3]. В последние годы отмечена сильная и независимая взаимосвязь между гипертрофией левого желудочка и парадонтитом средней и тяжелой степени у больных с эссенциальной АГ, не получающих лечение. F. Angeli с соавторами в 2003 г. выявили, что у больных артериальной гипертензией с тяжелыми стадиями пародонтита отмечалось более значимое увеличение массы левого желудочка и гипертрофия левого желудочка порой была определяющим фактором в оценке более тяжелых стадий пародонтита при полном и многофакторном обследовании пациентов. Авторы исследования полагают, что определение пародонтальных индексов должно использоваться наравне с другими факторами артериальной гипертензии при оценке стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у этих больных [10].

В последнее время наблюдается заметный интерес к метаболическому лечению больных с полиморбидной патологией. Внедрены в практику лекарственные средства с метаболическим, антиоксидантным, антигипоксикантным действием [2]. Ежегодно реестр медикаментозных препаратов пополняется. Внимание в этих разработках уделяют коррекции энергетического метаболизма клеток. В связи с этим большой интерес представляет отечественный метаболический препарат левокарнитин [9]. Препарат продемонстрировал кардиопротективное, антиишемическое действие у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца и кардиомиопатиями преимущественно в детской практике [1, 5, 12]. Механизм действия препарата и установленные клинические эффекты при его применении позволяют предположить органопротективное действие левокарнитина и при других заболеваниях.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность антиоксидантной терапии левокарнитином в отношении ее влияния на микроциркуляторное русло и воспалительный процесс в пародонте у больных с гипертонической болезнью II стадии и генерализованным пародонтитом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 70 больных (30 мужчин и 40 женщин) в возрасте 45–65 лет (в среднем 55 ± 10 лет) с диагнозом ГБ II стадии, АГ II–III степени, риск ССО 2–3; хронический генерализованный пародонтит (развившаяся стадия). Больные с ГБ были разделены на 2 группы путем простой рандомизации. В I группе пациенты принимали совместно с левокарнитином

различные гипотензивные препараты (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, мочегонные). В контрольной группе (II группа) больные получали только стандартную антигипертензивную терапию. Левокарнитин вводился внутримышечно по 5 мл (500 мг) 2 раза в день в течение 14 дней.

Лечение проводилось под контролем:

1) определения общепринятых лабораторных и инструментальных обследований больных в соответствии с клиническими стандартами;

2) оценки активности свободнорадикального окисления белков методом амперметрического титрования по В. В. Соколовскому;

3) определения состояния пародонта с помощью пародонтального индекса (PI), а также индекса нуждаемости в лечении болезней пародонта (СРITN);

4) определения реактивности сосудов микроциркуляторного русла и вазомоторной функции эндотелия методом доплерографии с помощью ультразвукового компьютеризированного прибора для исследования кровотока (Минимакс-доплер-К), ООО СПб «Минимакс», Санкт-Петербург: для оценки NO-зависимой вазодилатации использовали окклюзионную (манжеточную) пробу по методу Н. Н. Петрищевой и Е. Ю. Васиной [6]; с применением ультразвукового компьютеризированного прибора для исследования кровотока «Минимакс-доплер-К» осуществляли определение тканевого кровотока в области неба и тканей пародонта.

Проба проводится путем измерения показателей тканевой перфузии в области ногтевого валика среднего пальца кисти, после чего, наложенной на плечо манжетой манометра, нагнетением давления до момента исчезновения спектра кровотока на мониторе аппарата достигается компрессия плечевой артерии, которая удерживается в течение 3 минут, с последующей быстрой декомпрессией сосуда.

Запись доплерограммы выполняется на 30-й с., 1-й минуте после декомпрессии, в дальнейшем — каждую минуту после проведения процедуры, в общей сложности, десятикратно (4-я, 5-я минуты и т. д.). В процессе исследования определяются объемная и линейная скорости кровотока, параметры которых в реальном режиме фиксируются на мониторе.

Линейные скорости кровотока:

— Vas — максимальная систолическая скорость кровотока по кривой средней скорости;

— Vam — средняя линейная скорость кровотока по кривой средней скорости;

— Vakd — конечная диастолическая скорость по кривой огибающей средней скорости.

Объемные скорости кровотока (мл/мин):

— Qas — систолическая объемная скорость по кривой средней скорости;

— Qam — средняя объемная скорость по кривой средней скорости.

Реакцию оценивают следующим образом:

1) адекватная (повышение линейных скоростных показателей кровотока на 20 % от исходного);

2) неадекватная: а) недостаточная; б) гиперреактивная;

3) парадоксальная (вазоконстрикция).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После курса лечения левокарнитином больные отмечали улучшение качества жизни за счет купирования церебральных симптомов: уменьшение головокружения отметили 60 % больных, головной боли — 47 %. Свидетельством этого послужили результаты проведенного анкетирования больных и выявление значительного повышения качества жизни пациентов по шкале показателя субъективной оценки общего состояния здоровья опросника SF-36, с увеличением баллов до 78 — 80. У 67 % обследованных больных уменьшились проявления генерализованного пародонтита: уменьшилась отечность и рыхлость десневых сосочков, кровоточивость десен. Достоверно снижались пародонтальные индексы PI, СРITN ($p < 0,05$).

В ходе исследования была установлена тенденция к повышению концентрации восстановленной серы в составе SH групп, на фоне снижения концентрации окисленной серы в составе SS групп белков плазмы крови, что сопровождалось оптимизацией тиолдисульфидного отношения с его нарастанием на 14 день лечения левокарнитином. (табл. 1). Эти данные свидетельствуют об антиоксидантной активности препарата.

В ходе исследования после лечения левокарнитином при проведении окклюзионной пробы было проведено сравнение средних значений линейной и объемной скоростей кровотока по сравнению с контрольной группой. Динамика показателей представлена в табл. 2.

Микроциркуляторное русло является своеобразной моделью регуляторных процессов, происходящих в сосудах различного калибра. Колебания кровотока в микроциркуляторном русле отражают про-

Таблица 1

Динамика показателей перекисного окисления белков у больных ГБ, ассоциированной с ВЗП, на фоне лечения левокарнитином

Показатель	Больные ГБ (n = 70)		У здоровых людей
	Контрольная группа (n = 35)	На фоне лечения левокарнитином (n = 35)	
-SH-, мМоль/л	3,44 $\pm$ 0,25	3,83 $\pm$ 0,27	8,90 $\pm$ 0,40
-SS-, мМоль/л	3,96 $\pm$ 0,29	3,81 $\pm$ 0,45	3,66 $\pm$ 0,40
ТДО	1,06 $\pm$ 0,12**	1,73 $\pm$ 0,41*	2,15 $\pm$ 0,25

* — достоверность отличий в группах наблюдения $p < 0,01$; ** — достоверность отличий от нормы $p < 0,01$.

цессы, которые регулируют скорость кровотока в сосудах всех калибров. По данным оценки микроциркуляторного русла через 14 дней приема левокарнитина у большинства больных была выявлена тенденция к увеличению средней линейной скорости кровотока и тенденция к повышению объемной скорости кровотока после проведения окклюзионной пробы по сравнению с данными показателями до лечения. Резервные возможности микроциркуляторного русла, которые отражает прирост линейной скорости кровотока после постокклюзионной пробы, после курса элькарон достоверно повышались.

Увеличение объемной скорости кровотока на 3 минуте постокклюзионной пробы свидетельствует об усилении дилататорного ответа микроциркуляторного русла за счет вазомоторной функции эндотелия. В группе больных, получавших левокарнитин, отмечалась тенденция к увеличению показателя объемной скорости кровотока на 3 минуте постокклюзионного периода пробы, что позволяет говорить о положительном влиянии на механизм эндотелий-зависимой вазодилатации. Полученные результаты свидетельствуют об улучшении микроциркуляторного кровотока.

Также после лечения левокарнитином у больных с ГБ и ВЗП к 14 дню отмечено достоверное ($p<0,05$) увеличение показателей средних значений линейной и объемной скоростей кровотока в области неба и тканей пародонта по сравнению с контрольной группой.

ВЫВОДЫ

1. Клиническая эффективность метаболической коррекции достигаемой левокарнитином проявляется многофакторной клинической реабилитацией больных ГБ, ассоциированной с ВЗП: у больных купируются церебральные жалобы, улучшается состояние пародонта, что сопровождается уменьшением окисления белкового субстрата крови и улучшением микроциркуляции.

2. Коррекция нарушенного энергетического метаболизма у больных сочетанной патологией сердечно-сосудистой и пародонтологической патологией, сопровождается улучшением микроциркуляции в тканях пародонта, что формирует условия для его клинической реабилитации.

3. Для оптимизации лечения больных с сердечно-сосудистой патологией, ассоциированной с воспалительными заболеваниями пародонта, в комплексную терапию следует включать препараты с органопротективным и антиоксидантным эффектами, такие как левокарнитин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блохин, Д. Ю. Программированная гибель клеток: путь от индукции до исполнения / Д. Ю. Блохин // Патогенез. – 2003. – №2. – С. 25–33.

Таблица 2

**Динамика показателей микроциркуляторного русла
у больных ГБ, ассоциированной с ВЗП,
на фоне лечения левокарнитином**

Показатель	Больные ГБ (n = 70)	
	Контрольная группа (n = 35)	На фоне лечения левокарнитином (n = 35)
Vm, см/с	2,73±0,04	2,79±0,04
Vm, см/с, 3 мин	2,81±0,02	3,21±0,03*
Qas, мл/с/см ³ , исход	0,27±0,011	0,27±0,010
Qas, мл/с/см ³ , 3 мин	0,32±0,010	0,33±0,011

2. Воспалительные заболевания пародонта в полиморбидном континууме, интегративный подход к лечению / И. А. Горбачева [и др.]. – СПб. : Издательство ООО «Аспринт», 2012. – 140 с.

3. Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии.

4. Кравчун, П. Г. Влияние оксидативного стресса на функцию эндотелия и апоптоз при гипертонической болезни, возможности терапии АТ1-блокатором кандесартаном / П. Г. Кравчун, В. Д. Бабаджан, И. М. Манник, Т. В. Горбач // Артериальная гипертензия. — 2008. — 12 с.

5. Леонтьева, И. В. Роль L-карнитина в метаболизме миокарда и возможности его применения для лечения заболеваний сердца. — Научный обзор / И. В. Леонтьева. — М. — 2002. — С. 31.

6. *Петрищев, Н. Н.* Способ определения реактивности сосудов микроциркуляторного русла и вазомоторной функции эндотелия с использованием высокочастотной доплерографии (медицинская технология) / Н. Н. Петрищев, Е. Ю. Васина // СПб., 2009. — 20 с.

7. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и структурно- функциональное состояние крупных сосудов у больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка / О. И. Яковлева [и др.]// Арт. гипертензия. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 195–200.

8. Роль сердечно-сосудистой патологии в формировании воспалительно-дегенеративных заболеваний пародонта / И. А. Горбачева [и др.] // Пародонтология. – 2008. – Vol. 49, №4. – С. 18–21.

9. Сычева, Ю. А. Коррекция нарушений микроциркуляции и энергетического клеточного метаболизма у больных с гипертонической болезнью и воспалительными заболеваниями пародонта / Ю. А. Сычева // Материалы I Всероссийского рабочего совещания по проблемам фундаментальной стоматологии 23 января 2013 года и Всероссийского конгресса «Стоматология Большого Урала» 12–14 декабря 2012 года: сборник статей. — Екатеринбург. 2013. — С. 246–249.

10. Association Between Periodontal Disease and Left Ventricle Mass in Essential Hypertension / *F. Angeli*[et al.] // Hypertension. – 2003. – Vol. 41, № 3. – P. 488–492.

11. *Helton, E.* Metabolic aspects of myocardial disease and a role for L-carnitine in the treatment of childhood cardiomyopathy / E. Helton, R. Darragh, P. Francis // *Pediatrics*. — 2001. — №. 105. — P. 1260–1270.

12. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass / *R. Lango* [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2001. – Vol. 51, № 1. – P. 21–29.

РЕЗЮМЕ

Ю. А. Сычева, И. А. Горбачева, Л. Ю. Орехова,
П. С. Шабак-Спасский, Л. П. Егорова

Метаболическая терапия полиморбидных больных с гипертонической болезнью и воспалительными заболеваниями пародонта

АГ сопровождается глубокими метаболическими и функциональными нарушениями в тканях организма, включая и ткани зубочелюстной системы. Особое внимание привлекает эффективность метаболических препаратов обладающих мультимодальными действиями и позволяющих проводить терапию целого ряда состояний. К таким средствам относится препарат L-карнитина, который является перспективным средством лечения больных с АГ, ассоциированной ВЗП. В работе проводилось изучение клинической эффективности и механизмов действия левокарнитина у больных с гипертонической болезнью и воспалительными заболеваниями пародонта. 70 больных с ГБ II стадии, ассоциированной с ВЗП были разделены на группы путем простой рандомизации: группу с включением в лечение левокарнитина и контрольную группу, получавших только стандартную терапию. В проведенном исследовании подтверждена высокая антиоксидантная активность препарата и отмечен нормализующий тканевую микроциркуляцию эффект левокарнитина.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, пародонтит, метаболическая коррекция.

SUMMARY

Yu. A. Sycheva, I. A. Gorbacheva, L. Yu. Orekhova, P. S. Shabak-Spassky, L. P. Egorova

Metabolic therapy of multimorbid patients with arterial hypertension and inflammatory diseases of a parodontium

AH is accompanied by deep metabolic and functional violations in organism tissue, including also the parodontium. The special attention is drawn by efficiency of the metabolic preparations possessing multimodal actions and allowing carrying out therapy of a number of states. The preparation of L-carnitine which is a perspective remedy for patients with AH associated with Inflammatory Diseased of Parodontium belongs to such means. In work studying of clinical efficiency and mechanisms action of L-carnitine in patients with AH and inflammatory diseases of parodontium was carried out. 70 patients with AH associated with IPD were divided into groups by way of simple randomization: a group with inclusion of a L-carnitine into the treatment and a control group, receiving only standard therapy. In the conducted research high antioxidant activity of the preparation is confirmed and the effect of L-carnitine normalizing tissue microcirculation is noted.

Keywords: arterial hypertension, periodontal disease, metabolic correction.

© Н. Ф. Шимкина, 2015 г.
УДК [616.379-008.64-08:612.349]:616.8

Н. Ф. Шимкина

ОСОБЕННОСТИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗНЫХ МЕТОДОВ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Кафедра неврологии и мануальной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Сахарный диабет первого типа (СД 1) — наиболее распространенное эндокринологическое заболевание, встречающееся у детей и пациентов молодого возраста, затрагивающее около 10—20 млн. человек во всем мире [4]. У большинства пациентов с СД возникают неврологические проявления, к которым относятся в первую очередь диабетическая энцефалопатия и дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия (ДПН). Активно изучаемым является вопрос генетической предрасположенности к развитию осложнений, заключающейся в полиморфизме генов антиоксидантных ферментов (SOD 2, SOD 3, SOD J, PARP) и воспалительных цитокинов (IL-10) [2, 11, 12]. Модифицируемые факторы риска включают

длительность СД, наличие в анамнезе гипогликемических ком, уровень HbA1c, состояние липидного спектра крови, артериальная гипертензия, курение, интоксикации [5, 8, 10]. Опираясь на результаты проспективных исследований по влиянию контроля диабета на предотвращение развития хронических осложнений (DCCT, UKPDS), была определена тактика лечения, разработаны целевые значения гликемии, уровня HbA1c, показателей липидного спектра и артериального давления для больных сахарным диабетом. Применение данных рекомендаций, позволило заметно снизить частоту, скорость прогрессирования и тяжесть макро- и микрососудистых осложнений [7, 12]. Однако у большинства пациентов, находящихся на терапии методом множественных подкожных инъекций, достижение показателей гликемии, близких к нормальным, сопровождается учащением случаев гипогликемий, в том числе тяжелых, что, в свою очередь, провоцирует развитие и прогрессирование энцефалопатии.

Цель исследования — изучить развитие неврологических проявлений (диабетической энцефалопатии, полинейропатии) у пациентов с СД 1 типа, использующих инсулинотерапию методом непрерывных подкожных инъекций (инсулиновая помпа) и методом множественных подкожных инъекций (базис-болюс) и провести сравнительный анализ с использованием 6 международных шкал в 2 группах пациентов.

Таблица 1

Таблица 2

Таблица 3

разных методах инсулинотерапии выявил достоверные различия ($p < 0,05$) в наличии и степени выраженности полинейропатии и энцефалопатии.

2. При оценке неврологических проявлений СД 1 типа были выявлены особенности, указывающие на преимущества инсулиновой помпы по сравнению с базис-болюс терапией. При использовании помпового метода частота и интенсивность симптомов диабетической нейропатии были ниже на 46 % по шкале TSS и на 40 % — по шкале NDS; выраженность энцефалопатии меньше на 10 % по шкале MoCA, в 8 раз ниже частота развития вегетативных нарушений, на 50 % выше эмоциональный фон по шкале HADS.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захаров, В. В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения / В. В. Захаров // Consilium Medicum. — 2011. — Vol. 13, № 2. С. 82 — 90.
2. Ткачева, О. Н. Диабетическая автономная нейропатия / О. Н. Ткачева, А. Л. Верткин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 176 — 178.
3. Трифонова, Е. А. Клинико-психологические факторы нарушения психической адаптации и качества жизни у больных инсулинзависимым сахарным диабетом: дис. ... канд. психолог. наук / Е. А. Трифонова. — СПб., 2004. Доступно: <http://www.rsl.ru>.
4. American Diabetes Association. Diabetes Statistics for Youth. American Diabetes Association. -2004. Доступно: <http://www.niddk.nih.gov/news/research-updates/Pages/Rates-of-Diabetes-Increasing-in-U-S-Youth.aspx>
5. Bristow, I. Non-ulcerative skin pathologies of the diabetic foot / I. Bristow // Diabetes Metabolism. — 2008. — Vol. 24, Suppl. 1. — P. 84 — 89.
6. Bjelland, I. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review / I. Bjelland [et al.] // Journal of Psychosomatic Research. — Vol. 52, № 2. — P. 69 — 77. [doi:10. 1016/s0022-3999(01)00296-3].
7. Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // N Engl. J Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 97 — 86.
8. Dyck, P. J. Severity and staging of diabetic polyneuropathy / P. J. Dyck. — In Textbook of Diabetic Neuropathy, 2003. — P. 170 — 175.
9. Folstein, M. F. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh // Journal of Psychiatric Research. — Vol. 12, № 3. — P. 189-98. [doi:10. 1016/0022-3956(75)90026-6].
10. Mendell, J. Painful Sensory Neuropathy / J. Mendell, Z. Sahenk // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 1243 — 1255.
11. Rosen, P. The Role of Oxidative Stress in the Onset and Progression of Diabetes and its Complications / P. Rosen [et al.] // Diabetes Metabolism Research and Review. — 2001. — Vol. 17. — P. 189 — 212.
12. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS.
13. British Medical Journal. — 1998. — Vol. 317(7160). — P. 703 — 713.
14. Zigmond, A. S. The hospital anxiety and depression scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // Acta Psychiatrica Scandinavica. — Vol. 67, № 6. — P. 361-370. [doi:10. 1111/j. 1600-0447. 1983.tb09716. x]

РЕЗЮМЕ

Н. Ф. Шимкина

Особенности неврологических проявлений сахарного диабета 1 типа при использовании разных методов инсулинотерапии

Целью работы было изучение особенностей неврологических проявлений сахарного диабета 1 типа при инсулинотерапии методом непрерывных подкожных инъекций и методом множественных подкожных инъекций. Проводилась оценка неврологического статуса и тестирование по международным шкалам двух групп пациентов, сопоставимых по возрасту, длительности заболевания и уровню гликированного гемоглобина (HbA1c), различавшихся по методу инсулинотерапии. Результаты показали, что пациенты группы непрерывных подкожных инъекций (по сравнению с группой множественных подкожных инъекций) имели меньшую выраженность основных неврологических проявлений, более благоприятный эмоциональный фон.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, диабетическая энцефалопатия, диабетическая полинейропатия, эмоциональные расстройства, инсулинотерапия методом непрерывных подкожных инъекций.

SUMMARY

N. F. Shimkina

Features of neurological manifestations of diabetes mellitus type 1 in patients treated with different methods of insulinotherapy

The study aimed to examine the features of neurological manifestations of diabetes mellitus type 1 by using insulin therapy with continuous subcutaneous infusion and multiple subcutaneous injections. The evaluation of neurological status and testing of two groups of patients matched for age, duration of the disease and level of glycated hemoglobin, which differed in the method of insulin therapy were performed. The results demonstrated that the patients from the group of continuous subcutaneous infusion in comparison with the group of multiple subcutaneous injections have had a lower severity of major neurological manifestations as well as better emotional condition.

Keywords: diabetes mellitus type 1, diabetic encephalopathy, diabetic polyneuropathy, emotional disorders, continuous subcutaneous insulin infusions.

© А. А. Полякова, Е. Н. Семернин, А. Я. Гудкова, 2015
УДК 616.127-002.18:575

**А. А. Полякова, Е. Н. Семернин,
А. Я. Гудкова**

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ И РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ В ИНТРОННОЙ И ПРОМОТОРНОЙ ОБЛАСТЯХ ГЕНА АЛЬФА-ГАЛАКТОЗИДАЗЫ А

Первый Санкт-Петербургский государственный университет имени академика И. П. Павлова; Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр

Гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП) определяют во всех случаях гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) неясного генеза при условии, что толщина стенок левого желудочка (ЛЖ) ≥ 15 мм по данным эхокардиографии. Широко цитируемые в литературе показатели распространенности ГКМП в различных популяциях планеты (1:500) получены путем фенотипического скрининга. При этом в соответствии с современными представлениями выделяют саркомерную ГКМП (85 – 90 % всех случаев) и несаркомерную ГКМП, распространенность которых не определена не только в России, но и во многих регионах мира. Этиологическая структура несаркомерной ГКМП имеет существенные различия у детей [3, 21] и взрослых [2, 12]. К несаркомерной ГКМП у взрослых относят ГКМП в структуре различной генетически и негенетически обусловленной полиорганной патологии, множественных наследственных синдромов, при инфильтративных заболеваниях миокарда и болезнях накопления гликогена. Фенокопии ГКМП, неотличимые от ГКМП – болезни саркомера, встречаются у больных с изолированным саркоидозом сердца, системным транстиретиновым амилоидозом, на ранних стадиях гемохроматоза. Распространенность этих заболеваний у взрослых с ГЛЖ неясного генеза мало исследована [1, 2, 18].

Одной из причин несаркомерной ГКМП является болезнь Андерсона-Фабри (БФ). Встречаемость БФ среди пациентов с ГКМП по данным литературы варьирует от 0 до 4 % у мужчин [10, 11, 15] и от 0 до 12 % у женщин [5, 11]. По последним представлениям считается, что БФ составляет примерно 0,5 – 1 % в структуре гипертрофического фенотипа [6, 9]. Причиной заболевания является наличие мутации в гене GLA, который кодирует фермент аль-

фа-галактозидазу А. В настоящее время описано более 700 мутаций, которые приводят к развитию БФ. Гено-фенотипические корреляции различны даже в пределах одной семьи, то есть одна и та же мутация может приводить у одних членов семьи к классическим вариантам БФ, у других – к атипичным проявлениям [14].

Типичное течение БФ характеризуется системными проявлениями. Первые симптомы заболевания появляются в детстве и включают акропарестезии, приступы болей в руках или ногах, провоцируемые лихорадкой, стрессом, физической нагрузкой или изменением температуры окружающей среды. Необходимо обращать внимание на изменение потоотделения (чаще всего ангидроз или гипогидроз), кожные образования (ангиокератомы), желудочно-кишечные расстройства (спастические боли в животе, диарея, особенно после приема пищи), офтальмологические нарушения (помутнение роговицы, катаракты). Поздние проявления БФ характеризуются поражением почек (хроническая болезнь почек), сердечно-сосудистой системы (ГКМП, ГКМП с рестриктивным фенотипом) и центральной нервной системы (острое нарушения мозгового кровообращения по ишемическому и реже геморрагическому типам), которые являются основными причинами смерти в возрасте старше 30 лет.

Атипичные формы БФ проявляются в основном симптомами со стороны одного конкретного органа, в частности сердца, почек или головного мозга, и часто пропускаются клиницистами. Данные варианты заболевания дебютируют в более позднем возрасте и часто протекают с остаточной активностью фермента. К возможным атипичным вариантам БФ некоторые авторы относят случаи, при которых мутации выявляют не в кодирующих областях гена, а в промотронных и интронных регионах при классической клинической картине БФ [4, 13]. Некоторые из этих мутаций можно считать полиморфными вариантами, так как они присутствуют более чем в 1 % в общей популяции. Наличие корреляции между генотипом и фенотипом позволили авторам предположить, что причиной БФ могут быть не только мутации в экзонах GLA, но и те, которые происходят в регуляторных участках гена [8, 13, 20].

Актуальность организации фенотипических скринингов, направленных на выявление БФ и фенокопий ГКМП другой этиологии, для большинства из которых разработана специфическая терапия, очевидна. Конечная цель подобных скринингов направлена на создание индивидуально ориентированных протоколов для последующих генетических исследований. Клиническая значимость полиморфных вариантов в интронной и промоторной областях гена альфа-галактозидазы А при типичных и атипичных

проявлениях заболевания широко обсуждается и требует дальнейшего уточнения.

Цель исследования — установить соотношение саркомерной и несаркомерной ГКМП у взрослых пациентов, изучить распространенность БФ, клинические и генетические аспекты гипертрофической кардиомиопатии при наличии полиморфных вариантов в интронной и промоторной областях гена GLA.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 257 пациентов, имеющих гипертрофию левого желудочка различного генеза. Возраст пациентов варьировался от 21 года до 75 лет. В исследование включено 137 больных. Критериями включения пациентов в исследование были: 1) наличие клинических симптомов; 2) инструментальное подтверждение гипертрофии левого желудочка ≥ 15 мм (по данным эхокардиографии или

Особенности клинического течения ГКМП у женщин при наличии полиморфных вариантов в интронной и промоторной областях гена альфа-галактозидазы А

№	Возраст	Кардиальные проявления	Экстракардиальные проявления	Полиморфные варианты в интронных и регуляторных регионах гена GLA
№1	К., 48 лет	Морфофункциональный класс: ГКМП+РКМП, ассиметричная, необструктивная форма. Межжелудочковая перегородка (МЖП) = 18 мм с максимальным утолщением в базальных и срединных отделах, задняя стенка ЛЖ (ЗС ЛЖ) = 10 мм, индекс объема левого предсердия (ИО ЛП) = 69 мл/м ² , диастолическая дисфункция (ДД) III типа, аорта расширена на уровне синусов Вальсальвы, створки аортального (АК) и митрального клапанов (МК) удлинены, уплотнены, легкая непостоянная обструкция в срединном отделе ЛЖ в покое удлинёнными хордами МК. Максимальный градиент в покое до 18–24 мм рт. ст., без нарастания в пробе Вальсальвы, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) = 45 мм рт. ст., фракция выброса по Simpson (ФВ) = 66 %, миокард неоднородной эхогенности, повышенная трабекулярность, регистрируется укороченный интервал PQ. По данным гистологического исследования: нормотрофия мышечных волокон, утолщение стенок сосудов за счет гиперплазии-гипертрофии гладкомышечных клеток (ГМК). ШИ – реакция отрицательная. Определенно высказаться в пользу саркомерной Г МК не представляется возможным.	Акропарестезии, боли в кистях, ангиокератомы	с.-30G>A (rs3027584)
№2	Н., 64 года	Морфофункциональный класс: ГКМП, ассиметричная, обструктивная форма. МЖП = 18 мм (S-образная форма), ЗС ЛЖ = 11 мм, небольшая дилатация ЛП = 41 мм, ИО ЛП = 36 мл/м ² , ДД I типа, аорта расширена в восходящем отделе, СДЛА определить не удалось, ФВ = 68 %, градиент давления в выносящем тракте ЛЖ (ВТЛЖ) = 29 мм рт. ст. в покое, возрастает при ФН до 62 мм рт. ст. Транзиторная АВ блокада 2 ст. 2:1. Синдром МЭС (+).	Перенесенный лакунарный ОНМ в бассейне ЛСМА неизвестной давности, ангиокератомы	Гетерозигота по 2 полиморфным вариантам в гене GLA: с.640-16A>G (rs2071397), с.1000-22C>T (rs2071228)
№3	П., 75 лет	Морфофункциональный класс: ГКМП, ассиметричная, обструктивная форма. МЖП = 24 мм, ЗС ЛЖ = 15 мм, небольшая дилатация ЛП = 43 мм, ИО ЛП = 30 мл/м ² , ДД I типа, СДЛА определить не удалось, ФВ = 69 %, градиент давления в ВТЛЖ = 28 мм рт. ст. в покое, возрастает при ФН до 68 мм рт. ст. АВ блокада I степени. Желудочковая экстрасистолия 5 градации по Руан.	Системная красная волчанка, болезнь Паркинсона, ангиокератомы, акропарестезии, полинейропатия.	Гетерозигота по двум полиморфным вариантам в гене GLA: с.640-16A>G (rs2071397), с.1000-22C>T (rs2071228)
№4	П., 41 год	Морфофункциональный тип: ГКМП+РКМП, симметричная, необструктивная форма. МЖП = 15 мм, ЗС ЛЖ = 14 мм, дилатация ЛП = 54 мм, ИО ЛП = 84 мл/м ² , ДД III типа, СДЛА = 68 мм рт. ст., ФВ = 33 %, градиент давления в ВТЛЖ не повышен.	Ангиокератомы	Гетерозигота по двум полиморфным вариантам в гене GLA: с.640-16A>G (rs2071397), с.1000-22C>T (rs2071228)
№5	В., 48 лет	Морфофункциональный тип: ГКМП+РКМП, симметричная, необструктивная форма. МЖП = 17 мм, ЗС ЛЖ = 16 мм, гипертрофия правого желудочка (ПЖ), передняя стенка 6 мм, небольшая дилатация ЛП = 36 мм, ИО ЛП = 35 мл/м ² , монофазный трансмитральный ток, СДЛА = 30 мм рт. ст., ФВ = 46 %, градиент давления в ВТЛЖ не повышен. Миокард ЛЖ неоднородной структуры с яркими гиперэхогенными включениями.	Ангиокератомы	Гетерозигота по трем полиморфным вариантам в гене GLA: с.-10C>T (rs2071225), с.640-16A>G (rs2071397), с.1000-22C>T (rs2071228)
№6	Н., 67 лет	Морфофункциональный тип: ГКМП, ассиметричная, обструктивная форма. Состояние после спиртовой абляции от 27.10.2010 г. До редукции МЖП: МЖП = 20 мм, ЗС ЛЖ = 10 мм, ЛП = 39 мм, ДД I типа, СДЛА = 23 мм рт. ст., ФВ = 55 %, градиент давления в ВТЛЖ = 25 мм рт. ст. в покое, 64 мм рт. ст. после ФН. После редукции МЖП: МЖП = 13 мм, ЗС ЛЖ = 12 мм, дилатация ЛП = 44 мм, ИО ЛП = 52 мл/м ² , ДД I типа, СДЛА = 33 мм рт. ст., ФВ = 55 %, градиент давления в ВТЛЖ не повышен. Сократительная способность миокарда ПЖ – на нижней границе нормы (TAPSE = 16 мм, S' = 10 см/сек). Полная блокада левой ножки пучка Гиса + транзиторная полная АВ-блокада от 22.10.2010 г. Имплантация ПЭКС (VVI) от 22.10.2010 г.	Повторные ОНМК, отосклероз III степени, ангиокератомы, микроаденома гипофиза, акромегалия, болезнь Грейвса	Гетерозигота по трем полиморфным вариантам в гене GLA: с.-12G>A (rs3027585), с.639+68A>G (rs3027589), с.1000-22C>T (rs2071228).

магнитно-резонансной томографии). Все пациенты подписали информированное согласие на проведение необходимых методов обследования, в том числе генетического анализа. Работа одобрена этическим комитетом ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России. Пробандам проведена клинико-лабораторная и инструментальная диагностика (электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки, а также биопсия подкожно-жировой клетчатки с последующей окраской конго красным, стерильная пункция, эндомиокардиальная биопсия, определение уровня каппа и лямбда цепей в сыворотке крови и моче, электрофорез сывороточных белков — по показаниям). Было выполнено определение активности фермента α -D-галактозидазы в сухих пятнах крови методом тандемной масс-спектрометрии (ESI-MS/MS). Геномная ДНК была изолирована из образцов периферической крови пациентов стандартным способом. Методом прямого автоматического секвенирования были исследованы экзоны 1 — 7 гена GLA, а также прилегающие интронные области. Ферментный анализ и генетическая диагностика БФ проведены в лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии Научного центра здоровья детей (Москва) при поддержке компании Shire. Проведено генетическое исследование с целью поиска мутаций в 4 экзонах гена TTR с помощью анализа конформационного полиморфизма одонитевого фрагмента ДНК (SSCP-анализ) в отделе молекулярной генетики в ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (Санкт-Петербург). Обследованы члены семьи пробанда.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 6 пациентов из 137 обследованных пациентов выявлена несаркомерная ГКМП (в 3 случаях имел место изолированный саркоидоз сердца, в 3 случаях — системные формы амилоидоза). В 107 случаях диагностирована ГКМП — болезнь саркомера в полном соответствии с европейскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии от 2014 г.: по результатам составления родословных с информацией о двух — четырех поколениях семьи, где болели мужчины и женщины, наличию аутосомно-доминантного типа наследования и при отсутствии некардиальных проявлений болезни. В ряде случаев для лечения заболевания применялись хирургическая и нехирургическая редукция гипертрофированного отдела межжелудочковой перегородки [12]. В оставшихся 24 случаях имела место ГКМП, генез которой требовал дообследования для исключения болезней накопления гликогена в связи с наличи-

ем тех или иных некардиальных проявлений, в частности:

- поражение почек (микроальбуминурия, протеинурия, сниженная скорость клубочковой фильтрации);
- вовлечение периферической (акропарестезии, боли в конечностях) и центральной нервной системы (ОНМК в молодом возрасте);
- высыпания на коже (ангиокератомы);
- цитолитический синдром;
- когнитивные нарушения;
- подозрение на X-сцепленный тип наследования.

Был проведен скрининг на выявление болезни Фабри (определение активности фермента альфа галактозидазы А в сыворотке крови у 15 мужчин и 9 женщин, а также поиск мутаций в гене GLA у женщин). По полученным данным, как у мужчин, так и у женщин, снижения активности фермента не выявлено. Мутаций в гене GLA, приводящих к развитию заболевания не установлено, у шести женщин обнаружены полиморфные варианты в гене GLA (таблица).

У одного пациента выявлена ГКМП в структуре полиорганной патологии вследствие семейной формы болезни Данон (кардиомиопатия, миопатия, цитолитический синдром, когнитивный дефицит), обусловленная мутацией (V130I) в гене LAMP2, кодирующего выработку лизосомального мембранного гликопротеина 2, дефицит которого приводит к нарушению функции лизосом в сердечных и скелетных миоцитах.

Частота несаркомерной ГКМП (по результатам проведенного исследования) составила 5,1 % и отражает низкую выявляемость этих заболеваний. По результатам генетического анализа болезнь Фабри среди обследованных пациентов не выявлена.

В клиническом наблюдении №1 выявлен редкий полиморфизм с.-30G>A (rs3027584) в гетерозиготном положении в гене GLA. В литературе в работе Saifudeen Z. et al. [16] данный полиморфизм описан как нарушающий функцию связывания 5' региона гена GLA с ядерными белками и тем самым способствующий повышенной активности фермента альфа-галактозидазы А у здоровых лиц. По результатам исследования Ferreira S. et al. данный полиморфизм выявлен у мужчин с неяркими проявлениями БФ [7]. По результатам клинико-морфологических сопоставлений не представляется возможным исключить у пациентки несаркомерную ГКМП. Для уточнения диагноза и роли данного полиморфизма необходимо проведение секвенирования нового поколения.

Ряд клинических наблюдений (№2, №3 и №4) являлись гетерозиготами по двум полиморфным вариантам — с.640-16A>G (rs2071397) и с.1000-22C>T (rs2071228) в гене GLA. Рядом авторов были выявлены аналогичные интронные полиморфные варианты в гене GLA у женщин и мужчин с нейро-

патией и подозрением на БФ [17, 19]. Среди обследованных нами больных проявления полинейропатии и акропарестезии наблюдались только в одном случае (таблица).

В клинических наблюдениях №5 и №6 выявлено три полиморфных варианта в гене GLA: с.-10C>T (rs2071225) — с.640-16A>G (rs2071397) — с.1000-22C>T (rs2071228) и с.-12G>A (rs3027585) — с.639+68A>G(rs3027589) — с.1000-22C>T(rs2071228), вклад которых в клиническую картину заболевания и наличие экстракардиальных проявлений предстоит изучить. Данные полиморфные варианты описаны в работе Вино С. и соавторов, проанализировавших 740 образцов крови от пациентов, имеющих симптоматику БФ. Так, встречаемость сочетания полиморфных вариантов, наблюдающихся в клиническом случае №6, составила 4 % [4]. Схожие данные были получены в работе Pisani A. и соавторов, в которой представлено клиническое наблюдение 40-летней пациентки с ГКМП и экстракардиальными проявлениями, классическими для БФ [13]. При генетическом исследовании обнаружены четыре интронных полиморфных варианта в гетерозиготном состоянии в положениях -10>T (g.1170C>T), с.370-77-81del (g.7188-7192del5), с.640-16A>G (g.10115A>G), с.1000-22C>T (g.10956C>T) [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной причиной ГЛЖ неясного генеза является ГКМП — болезнь саркомера. Болезнь Данаон является системным заболеванием и редкой причиной ГЛЖ неясного генеза. Среди обследованных нами больных с ГКМП пациенты с БФ отсутствовали, что свидетельствует об относительно низкой ее распространенности, по сравнению с ранее цитируемыми данными [5, 10, 15]. Влияние обнаруженных полиморфных вариантов в интронных и промотронных регионах в гене GLA на особенности клинического течения и наличие экстракардиальных проявлений у женщин с ГКМП требует дальнейшего уточнения. ГКМП является распространенной патологией, требующей проведения глубокого диагностического поиска, который основан на индивидуально ориентированных протоколах фенотипических скринингов. Приходится констатировать, что до настоящего времени выявление случаев несаркомерной ГКМП остается на недопустимо низком уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудкова, А. Я. Клинико-морфологические сопоставления и механизмы гипертрофии при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии : дис. . . . д-ра мед. наук / А. Я. Гудкова. — 2006. — 380 с.
2. Семернин, Е. Системные формы амилоидоза в когорте пациентов с рефрактерной хронической сердечной недостаточностью в Санкт-Петербурге / Е. Семернин [и др.] // Редкие орфанные заболевания и врожденные пороки раз-

вития. Современные возможности диагностики, профилактики, лечения и реабилитации. — 2014. — С. 204 — 218.

3. Туральчук, М. В. Гипертрофическая кардиомиопатия в структуре врожденных полиорганных синдромов у пациентов раннего детского возраста / М. В. Туральчук, Г. Новик, А. Я. Гудкова // Вопросы современной педиатрии. — 2011. — Т. 10, № 3. — С. 166 — 169.

4. Bono, C. Genetic screening of Fabry patients with EcoTILLING and HRM technology / C. Bono [et al.] // BMC Res Notes. — 2011. — Vol. 4. — P. 323.

5. Chimenti, C. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy / C. Chimenti [et al.] // Circulation. — 2004. — Vol. 110. — P. 1047 — 53.

6. Elliott, P. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey / P. Elliott [et al.] // Heart. — 2011. — Vol. 97, № 23. — P. 1957 — 60.

7. Ferreira, S. The Modulatory Effects of the Polymorphisms in GLA 5'-Untranslated Region Upon Gene Expression Are Cell-Type Specific / S. Ferreira, C. Reguenga, J. P. Oliveira // JIMD Reports. [DOI 10.1007/8904_2015_424]

8. Hwu, W. L. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A) / W. L. Hwu [et al.] // Hum Mutat. — 2009. — Vol. 30, № 10. — P. 1397 — 1405.

9. Monserrat, L. Prevalence of Fabry Disease in a Cohort of 508 Unrelated Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy / L. Monserrat [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. — 2007. — Vol. 50, № 25. — P. 2399-403.

10. Nakao, S. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy / S. Nakao [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — P. 288 — 93.

11. Ommen, S. R. Fabry disease: a mimic for obstructive hypertrophic cardiomyopathy? / S. R. Ommen, R. A. Nishimura, W. D. Edwards // Heart. — 2003. — Vol. 89. — P. 929 — 30.

12. Perry, M. E. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy / M. E. Perry [et al.] // European Heart Journal. — 2014. — Vol. 35. — P. 2733 — 2779.

13. Pisani, A. A classical phenotype of Anderson-Fabry disease in a female patient with intronic mutations of the GLA gene: a case report / A. Pisani [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. — 2012. — Vol. 12. — P. 39.

14. Ries, M. Genotype-phenotype correlation in Fabry disease. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS / M. Ries, A. Gal // Oxford PharmaGenesis. — 2006. — Chapter 34.

15. Sachdev, B. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy / B. Sachdev [et al.] // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 1407 — 11.

16. Saifudeen, Z. A mutation in the 5' untranslated region of the human alpha-galactosidase A gene in high-activity variants inhibits specific protein binding / Z. Saifudeen, R. J. Desnick, M. Ehrlich // FEBS Lett. — 1995. — Vol. 371, №2. — P. 181 — 4.

17. Samuelsson, K. Idiopathic Small Fiber Neuropathy: Phenotype, Etiologies, and the Search for Fabry Disease / K. Samuelsson [et al.] // J. Clin. Neurol. — 2014. — Vol. 10, №2. — P. 108 — 118.

18. Solovyov, K. V. Transthyretin Gene V30M, H90N, and (del9) Mutations in Cardiomyopathy Patients from St. Petersburg / K. V. Solovyov [et al.] // Russian Journal of Genetics. — 2011. — Vol. 47, № 4. — P. 477 — 482.

19. Tanislav, C. Frequency of Fabry disease in patients with small-fibre neuropathy of unknown aetiology: a pilot study / C. Tanislav [et al.] // Eur. J. Neurol. — 2011. — Vol. 18, № 4. — P. 631 — 6.

20. Tazi, J. Alternative splicing and disease / J. Tazi, N. Bakkour, S. Stamm // Biochim. Biophys. Acta. — 2009. — Vol. 1792, № 1. — P. 14 — 26.

21. *Wilkinson, J. D.* The Pediatric Cardiomyopathy Registry: 1995 – 2007 / *J. D. Wilkinson [et al.] // Prog. Pediatr. Cardiol.* — 2008. — Vol. 25, № 1. — P. 31 – 36.

РЕЗЮМЕ

А. А. Полякова, Е. Н. Семернин, А. Я. Гудкова

Особенности клинического течения гипертрофической кардиомиопатии и роль полиморфных вариантов в интронной и промоторной областях гена альфа-галактозидазы А

В статье отражена важность своевременной диагностики саркомерной и несаркомерной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). Приведены результаты фенотипического и генотипического скринингов, направленных на выявление фенокопий ГКМП и, в частности, болезни Фабри в структуре гипертрофии левого желудочка неясного генеза у пациентов Северо-Западного региона России. Проанализировано влияние полиморфных вариантов в интронных и промоторных регионах гена GLA на особенности клинического течения и наличие экстракардиальных проявлений.

Ключевые слова: гипертрофический фенотип, саркомерная ГКМП, несаркомерная ГКМП, болезнь Фабри, полиморфизмы.

SUMMARY

A. A. Poliakova, E. N. Semernin, A. Ya. Gudkova

The clinical course of hypertrophic cardiomyopathy and the role of polymorphisms in the intronic and promoter regions of the gene alpha-galactosidase A

The article reflects the importance of timely diagnosis sarcomeric and non sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy (HCM). The results of the phenotypic and genotypic screenings aimed at identifying HCM phenocopies and, in particular Fabry disease, in the structure of left ventricular hypertrophy of unknown origin in patients of the North-West region of Russia. We analyzed the influence of polymorphisms in the intronic and promoter regions of the GLA gene on clinical course and the presence of extracardiac manifestations.

Key words: hypertrophic phenotype, sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy, non sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy, Fabry disease, polymorphisms.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 618.19-006.6-08-073.756.8

**А. В. Комяхов, А. В. Мищенко,
А. С. Петрова, В. В. Семиглазов,
Т. Ю. Семиглазова, Ван Шу**

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время неоадьювантную химиотерапию (НХТ) все чаще используют не только при местно-распространенных (неоперабельных), но и операбельных формах рака молочной железы (РМЖ) [3, 5]. При сравнительном анализе эффективности адьювантной и неоадьювантной химиотерапии не выявлено существенных отличий в отношении показателей безрецидивной и общей выживаемости [6]. Тем не менее, НХТ имеет свои преимущества. В частности, неоадьювантный режим позволяет перевести неоперабельные опухоли в операбельные, а также способствует увеличению числа органосохраняющих операций [2, 4]. Кроме того, неоадьювантный режим позволяет оценить эффективность того или иного вида систем-

ного лечения локальных форм РМЖ, а также получить информацию о факторах прогноза и биологии опухоли значительно быстрее, чем адьювантный.

Единственным надежным методом оценки эффективности НХТ является определение степени лекарственного патоморфоза (регресса) при исследовании послеоперационного препарата. На предоперационном этапе для мониторинга раннего ответа опухоли на лечение и оценки остаточной опухоли после лечения используют физикальное исследование (пальпацию), маммографию, КТ и УЗИ. Последние годы все чаще применяют магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Основной целью настоящего исследования явилось улучшение качества и точности оценки эффективности неоадьювантного системного лечения рака молочной железы с помощью МРТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 64 больных с морфологически подтвержденным местно-распространенным раком молочной железы (Т 1-4 – N1-3-M0), проходивших лечение в отделении опухолей молочной железы НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2012 – 2015 гг.

Перед началом лечения всем больным выполнена трепан-биопсия. При морфологическом (иммуногистохимическом) исследовании определен гистологический тип опухоли, степень злокачественности по Ellis-Elston, экспрессия рецепторов стероидных гормонов (ЭР и/или ПР), Ki67 и Her 2-статус.

Неоадьювантное системное лечение включало химиотерапию (ХТ) и таргетную терапию. В схе-

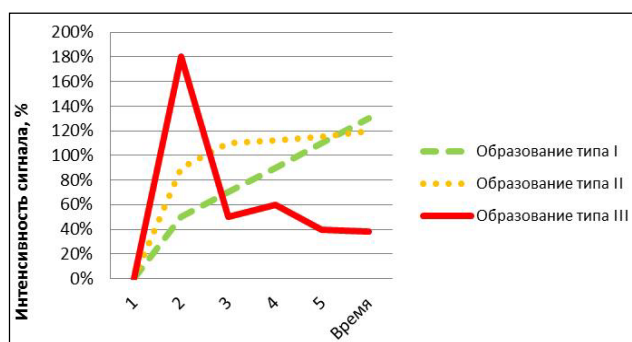


Рис. 1. Кривые «интенсивность сигнал-время» (по С. К. Kuhl, 2000): 1 тип — постепенное линейное нарастание интенсивности сигнала в течение длительного времени (до 7–10 мин); 2 тип — линейное нарастание интенсивности сигнала в течение 2–3 минут, после введения контрастного вещества с последующей фазой плато; 3 тип — пик интенсивности сигнала приходится в первые минуты, затем быстрое последующее снижение интенсивности

мах химиотерапии применялись препараты таксанового, антрациклинового ряда, циклофосфамид, в случае HER2-позитивного РМЖ к химиотерапии добавлялась таргетная терапия трастузумабом. На предоперационном этапе проводилось как минимум 4–6 циклов химиотерапии. Для мониторинга эффективности лечения помимо физикального исследования, маммографии и ультрасонографии выполнялась магнитно-резонансная томография. Во всех случаях исследование проводилось трижды: перед началом лечения, после 2–3 циклов ХТ и перед операцией. При МРТ оценивался ряд параметров: размер образования, характеристика ткани молочной железы, изменение кинетических кривых, критерии по системе BI-RADS. МРТ осуществлялась на установке GE Signa Excite HD с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Эффективность лечения оценивалась по системе Recist 1.1.

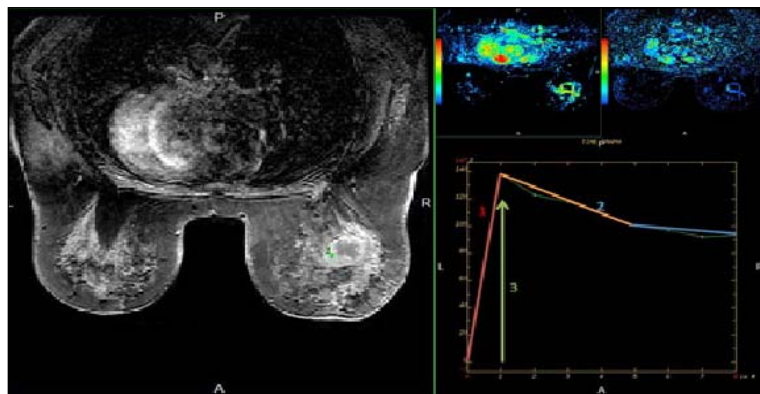


Рис. 2. МРТ молочной железы больной Л., 47: в верхне-наружном квадранте правой молочной железы определяется образование неоднородной структуры с четким, неровным контуром, размерами 28×25×19 мм

Данные, полученные при МРТ, сопоставлялись с результатами патоморфологического заключения после операции. Патоморфологическая классификация ответов опухоли на проводимое лекарственное воздействие проводилась в соответствии с критериями, предложенными I. D. Miller и S. Payne (1999, 2001). В классификации выделено 5 степеней лечебного патоморфоза.

Помимо описания стандартных МРТ характеристик опухоли у всех больных с патологическим накоплением контрастного вещества в МЖ строился график накопления контрастного вещества. Каждое графическое изображение соответствовало одному из 3-х основных типов кривых по С. К. Kuhl, 2000 [1]. Изменение типа кривых в процессе химиотерапии является дополнительным критерием оценки эффективности неoadъювантного лечения (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценены результаты неoadъювантного системного лечения 64 больных РМЖ. На первом этапе исследования проанализированы сведения о характере изменения МРТ характеристик РМЖ в процессе противоопухолевой терапии. Данные, полученные при первичном МРТ, явились отправной точкой для сравнительного анализа последующих исследований. На изображении (рис. 2) представлены результаты МРТ, отражающие типичные лучевые характеристики РМЖ.

Из данных рис. 1 видна динамика интенсивности сигнала: 1 — накопление контрастного вещества в патологическом новообразовании; 2 — вымывание контрастного вещества из патологического участка; 3 — пик интенсивности сигнала (при злокачественном новообразовании в течение 1–2 минут). В данном случае отмечается активный, ранний характер накопления контрастного препарата опухолью по сравнению с окружающими тканями железы, с последующим быстрым вымыванием парамагнетика (III тип кривой «интенсивность сигнал-время»).

Как правило, при злокачественном процессе вымывание контраста идет быстрее, чем при доброкачественном. При выполнении очередных исследований в процессе химиотерапии или по ее окончании мы наблюдали изменение МРТ характеристик опухоли, в том числе изменение характера кинетических кривых.

На рис. 3 представлены данные МРТ молочных желез и кинетические кривые до и после неoadъювантного лечения. На снимках МРТ после лечения видны лишь участки железистой ткани, а кинетическая кривая указывает на отсутствие вы-

мывания контраста из области первичного расположения опухоли. Эти данные свидетельствуют о полном клиническом регрессе опухоли.

На рис. 4 представлены данные МРТ молочных желез и кинетические кривые до и после неoadъювантного лечения. На снимках МРТ после лечения отмечается явное увеличение патологических очагов. Кинетическая кривая указывает на ускорение вымывания контраста из опухоли, что свидетельствует о злокачественном характере роста очагов и явном прогрессировании процесса.

Кинетические кривые позволяют оценить степень ангиогенеза в опухоли. Злокачественные опухоли характеризуются наиболее активным ангиогенезом. Изменение размера опухоли по данным МРТ не всегда является объективным признаком эффективности лечения. Например, уменьшение опухоли при сохранении ее васкуляризации предсказывает отсутствие или недостаточный ответ опухоли на системное лечение. Поэтому при оценке эффекта лечения необходимо учитывать не только размер опухоли, но и тип кинетической кривой.

На следующем этапе проанализированы данные морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований опухолей больных, подвергшихся оперативному вмешательству после неoadъювантного лечения. На основании данных ИГХ определены биологические подтипы РМЖ.

У всех больных, подвергшихся хирургическому лечению, определена степень лекарственного патоморфоза, что позволило оценить зависимость лечебного эффекта от биологического подтипа опухоли (табл. 1).

Необходимо отметить, что лучший ответ на лечение был достигнут в группе больных с трижды негативным и HER2-позитивным биологическими подтипами рака молочной железы (35 и 54 % соответственно). Кроме того, более чувствительными к лечению оказались опухоли с высокой экспрессией Ki67 (85 %). Наименьшее число случаев полного лечебного патоморфоза (pCR) зарегистрировано при люминальном А подтипе РМЖ (5 %).

Была проанализирована динамика изменения размеров опухоли на фоне проведения химиотерапии (рис. 5). Эф-

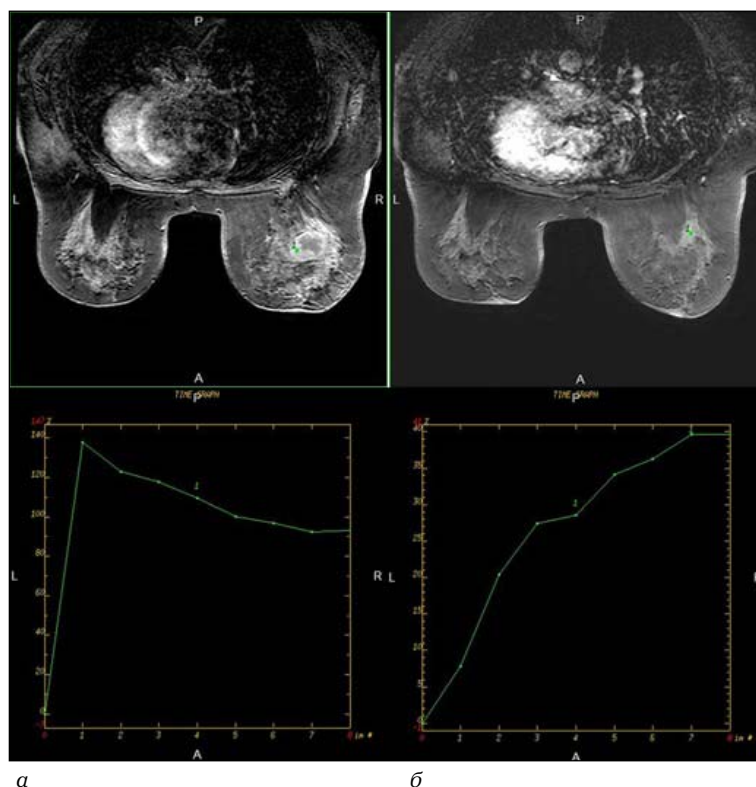


Рис. 3. МРТ молочной железы больной Л., 47: а — до химиотерапии, б — после химиотерапии

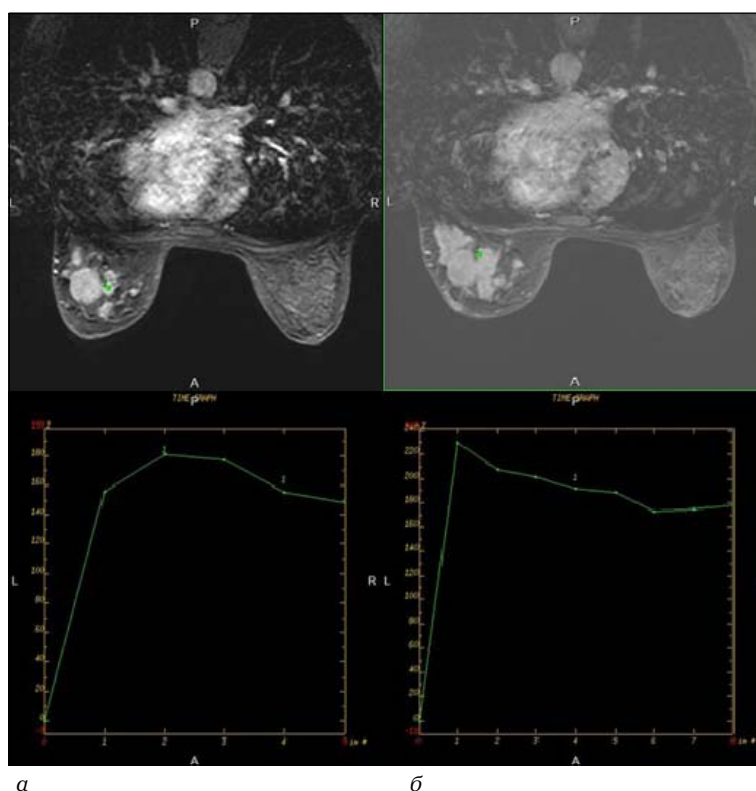


Рис. 4. МРТ молочной железы больной П., 54 лет: а — до химиотерапии, б — после химиотерапии

Таблица 1

Лечебный патоморфоз в зависимости от биологического подтипа РМЖ						
Параметр/ Степень лечебного патоморфоза	I степень	II степень	III степень	IV степень	V степень	p
Количество больных N (%) n = 64	12 (18%)	13 (28%)	11 (17%)	9 (14%)	20 (31%)	0,0011
Биологический подтип	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Люминальный A n = 17	4 (23%)	7 (41%)	4 (23%)	1 (11%)	1 (5%)	*
Люминальный B HER – негативный n = 18	3 (17%)	2 (11%)	6 (33%)	2 (11%)	5 (27%)	*
Люминальный B HER – позитивный n = 9	2 (22%)	3 (33%)	0	2 (22%)	2 (22%)	*
Трижды негативный n = 14	4 (28%)	3 (22%)	1 (7%)	1 (7%)	5 (35%)	*
HER2 – позитивный n = 11	2 (18%)	0	1 (9%)	2 (18%)	6 (54%)	*

* – p>0,005.

Таблица 2

Клинический ответ по данным МРТ в зависимости от биологического подтипа РМЖ				
Параметр/клинический ответ	Прогрессирование	Стабилизация	Частичный регресс	Полный регресс
Количество больных (64)	4 (6%)	14 (21%)	34 (53%)	12 (18%)
Биологический подтип	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Люминальный A n = 17	2 (11%)	6 (35%)	9 (52%)	0
Люминальный B HER– негативный n = 18	1 (5%)	4 (22%)	8 (44%)	5 (27%)
Люминальный B HER– позитивный n = 7	0	1 (14%)	5 (71%)	1 (14%)
Трижды негативный n = 11	0	2 (18%)	6 (54%)	3 (27%)
HER2–позитивный n = 11	1 (9%)	1 (9%)	6 (54%)	3 (27%)

эффективность лечения оценивалась по системе Recist 1.1. По данным графической кривой видно, что размер опухоли уменьшается на фоне проведения неоадьювантного лечения. Медиана размера опухоли до лечения составляла $3,4 \pm 0,18$ см, после 2–3 курсов – $2,3 \pm 0,15$ см, перед операцией – $1,5 \pm 0,14$ см. У 13 (20,3 %) пациентов из 64 конечный размер равнялся нулю, так как был зарегистрирован полный лекарственный патоморфоз опухоли.

Изменение размеров имеет прямую корреляцию с изменением типа кинетической кривой Критерий Пирсона равен 0,6; $p < 0,0001$, т. е. при изменении типа кривой от 3-го до 1-го типа, также отмечается уменьшение размера образования.

Таблица 3

Соотношение МРТ и патоморфологических размеров опухоли		
Размер опухоли по данным предопера- ционного МРТ	Число больных (64)	Совпадение с патоморфологическим размером n (%)
До 0–5 мм	15 (24%)	13 (87%)
6–10 мм	4 (6,5%)	3 (75%)
11–20 мм	26 (41,3%)	20 (76%)
21–30 мм	11 (17,4%)	7 (64%)
Больше 30 мм	7 (11,2%)	6 (84%)

При оценке клинического ответа (по данным МРТ) в зависимости от биологического подтипа РМЖ, отмечено, что полный клинический регресс наиболее часто встречался при трижды-негативном, HER2-позитивном и люминальном В HER2-негативном подтипах опухоли (табл. 2).

Произведено сопоставление результатов МРТ и патоморфологического исследования (табл. 3).

При анализе полученных данных было отмечено, что разница между МРТ размерами патоморфологическими размерами опухоли составила в среднем 5 ± 3 мм ($p < 0,04$).

При оценке эффективности проводимой химиотерапии в группе пациентов, получивших 2–3 курса НХТ, данных МРТ молочных желез и патоморфологического ответа совпали в 61 % случаев, $p < 0,0001$. При оценке после 4–6 курсов результаты совпадали в 81 % случаев $p < 0,0001$.

Представляет интерес сравнить характер корреляции между патоморфологическим и клиническим ответом (т. е. вычислить так называемый коэффициент корреляции $r_{CR/cCR}$ (табл. 4)).

Выявлена высокая степень корреляции между полным лечебным патоморфозом и полным клиническим эффектом по данным МРТ. Индекс корреляции равнялся 0,8, что говорит о высокой информативной способности МРТ в плане оценки полного патоморфологического ответа.

ВЫВОДЫ

Результаты оценки эффективности неоадьювантной терапии определяют, как объем предстоящей операции, так и тактику системного послеоперационного лечения больных РМЖ. Среди всех методов лучевой диагностики одним из наиболее точных является МРТ молочных желез. Чувствительность и специфичность данного метода при оценке эффекта лечения равнялась по нашим данным 80 и 88 % соответственно. Точность МРТ менялась в процессе неоадьювантного лечения. Максимально объективные результаты были получены после 4–6 циклов химиотерапии. Кроме того, выявлено, что для предсказания полного патоморфологического регресса необходимо учитывать не только наличие и размер остаточной опухолевой ткани по данным МРТ, но и тип кинетической кривой, что позволяет уменьшить частоту ложных заключений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Christiane, K.* Dynamic image interpretation of MRI of the breast / K. Christiane, M. D. Kuhl, H. Hans, M. D. Schild // Journal of Magnetic Resonance Imaging. — 2000. — Vol. 12. — P. 965–974.
2. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer / B. Fisher [et al.] // J. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 16. — P. 2672-2685.
3. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations / M. Kaufmann [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 21. — P. 2600.
4. *Mieog, J. S.* Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer / J. S. Mieog, J. A. van der Hage, C. J. van de Velde // Cochrane Database Syst. Rev. — 2007. — Vol. 18.
5. *Heys, S. D.* Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial / S. D. Heys [et al.] // Clin. Breast Cancer. — 2002. — Vol. 21. — P. 69-74.
6. *Van der Hage, J. A.* Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902 / J. A. Van der Hage // J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19. — P. 4224-4232.

РЕЗЮМЕ

А. В. Комяхов, А. В. Мищенко,
А. С. Петрова, В. В. Семиглазов,
Т. Ю. Семиглазова, Ван Шу

Магнитно-резонансная томография в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы

Неoadъювантная химиотерапия (НХТ) является одним из этапов комплексного лечения при раке молочной железы (РМЖ) и требует адекватной оценки ее эффективности. В исследование включено 64 пациентки с верифицированным раком молочной железы. При анализе МРТ изображений производилась постобработка с построением динамических кривых для оценки степени васкуляризации образования до начала, во время и после окончания проведения НХТ. При оценке эффективности проводимой химиотерапии в группе пациентов, получивших 2–3 курса НХТ, корреляция данных МРТ молочных желез и операционного патоморфологического ответа (степени лечебного патоморфоза) составила 61 %, $p < 0,0001$. При оценке после 4–6 курсов результаты совпадали в 81 % случаев $p < 0,0001$. МРТ может рассматриваться как перспективная методика в прогнозе полного ответа опухоли на проведенное лечение, а также в выявлении остаточной опухолевой ткани. Было отмечено, что степень клинического ответа по данным МРТ коррелирует с биологическим подтипом РМЖ.

Ключевые слова: неoadъювантная химиотерапия, МРТ, рак молочной железы.

Таблица 4

Взаимосвязь между клиническим ответом и патоморфологическим полным ответом (pCR) у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению

Патоморфологический полный ответ/ клинический полный ответ по данным МРТ	N	ИК
pCR/cCR	12/15	0,8
pCR/cPR	8/31	0,25
pCR/cNR	0/17	0

Примечание: pCR – полный патоморфологический ответ; cCR – клинический полный ответ по данным МРТ молочных желез; cPR – клинический частичный ответ; cNR – нет ответ (стабилизация); ИК – индекс корреляции.

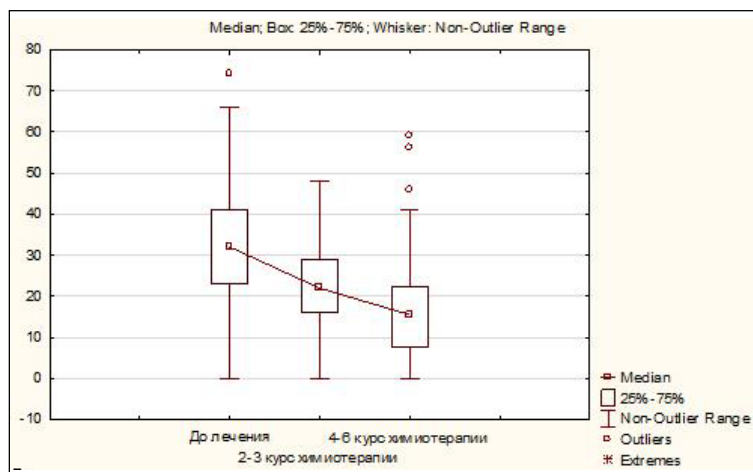


Рис. 5. Динамика изменения размера опухолевого узла на фоне проведения 4–6 курсов неoadъювантного (предоперационного) лечения по данным МРТ

SUMMARY

A. V. Komyahov, A. V. Mischenko, A. S. Petrova,
V. V. Semiglazov, T. Yu. Semiglazov, Van Shu

Magnetic resonance imaging in evaluation of efficiency of neoadjuvant chemotherapy of breast cancer

The Neoadjuvant chemotherapy (NC) is one of the stages of complex treatment of breast cancer and demands adequate assessment. Research included 64 patients with the verified breast cancer. Post processing with dynamic curve build-up to assess tumor vascularization was performed of time of MRI before treatment initiation during treatment and after end of neoadjuvant chemotherapy treatment. In assessing the effectiveness of chemotherapy in patients who received 2–3 courses of neoadjuvant chemotherapy treatment, the correlation of MRI breast and operational pathologic response (pathomorphosis) was 61 %, $p < 0,0001$. In assessing the results after 4–6 courses coincided in 81 % of cases, $p < 0,0001$. MRI can be seen as a promising method in the prediction of complete tumor response to treatment is conducted, as well as in the detection of residual tumor tissue. It was noted, that the degree of clinical response by MRI correlates with a biological subtype of breast cancer.

Keywords: neoadjuvant chemotherapy, MRI, breast cancer.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК [616.34-003.235-003.215]:612.017.1

**С. В. Васильев, Е. В. Смирнова,
Д. Е. Попов, А. В. Семенов**

ПРЕИМУЩЕСТВА ИММУНОХИМИЧЕСКОГО ТЕСТА ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ СКРЫТОЙ КРОВИ В КАЛЕ

Кафедра хирургических болезней с курсом колопроктологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; городской научно-практический центр колопроктологии; отделение онкологии городской больницы №9, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы в России отмечается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями [1]. Колоректальный рак является широко распространенным заболеванием. По данным Санкт-Петербургского популяционного ракового регистра, заболеваемость колоректальным раком в нашем городе также увеличивается с каждым годом. В 2010 году в Санкт-Петербурге впервые установлен диагноз колоректального рака 2724 пациентам, а в 2013 году — уже 2981 больным [2].

Все это доказывает необходимость поиска чувствительных и специфичных тестов для выявления таких ранних симптомов развития опухолей толстой кишки как скрытая кровь в кале.

Целью исследования является сравнение FIT экспресс-теста нового поколения Biohit Colon View (CV) (Biohit, Оу, Хельсинки, Финляндия) и лидирующего на рынке FOB теста на основе гваяковой пробы Hemoccult SENSА (HS) (Beckman Coulter, Фуллертон, США) для обнаружения скрытой крови, находящейся в образцах кала при наличии патологии ЖКТ, в особенности при наличии новообразований толстой кишки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленное клиническое исследование было проведено в Санкт-Петербургском научно-практическом центре колопроктологии на базе СПб ГБУЗ «Городская больница №9», отделение онкологии. В исследовании участвовали 300 пациентов старше 45 лет, имеющих различные показания для выполнения колоноскопии и направленных в амбулаторное отделение эндоскопии. Согласившиеся принять участие в исследовании пациенты, подписывали письменное согласие.

Далее участникам были выданы специальные наборы для забора образцов двух тестов, включающие контейнеры и подробные инструкции по правильной подготовке к исследованию.

Все образцы отправлялись в лабораторию на исследования, после чего пациентов приглашали в клинику для проведения колоноскопии.

Отбор образцов для CV и HS испытаний. Сбор образцов проводился пациентами в домашних условиях. Подробные инструкции, где было рекомендовано проводить сбор образцов в течении трех дней, выдавались каждому пациенту. Далее пациенты приносили образцы в клинику.

Обработка образцов и интерпретация результатов. Из-за принципиальных различий в выполнении тестов CV и HS, обработка исследуемых образцов в лаборатории также имеет различия.

В случае HS теста интерпретация результата осуществляется только по качественному или визуальному определению гемоглобина (Hb) в образцах. Результат может быть или положительным, или отрицательным. Аналитическая чувствительность данного теста при 0,3 мг Hb в 1 грамме образца.

Экспресс-тест CV служит для количественного обнаружения двух компонентов: гемоглобина и гемоглобин-гаптоглобинового (Hb/Hp) комплекса в кале. Результат теста может иметь четыре варианта: идентифицированы оба компонента, не обнаружен ни один из компонентов, обнаружен только один из компонентов. Результаты были интерпретированы как путем визуальной оценки, так и автоматическим преобразованием интенсивности окраски, используя считывающие устройства opTrilyzer Lateral flow (opTricon GmbH, Берлин, Германия).

Аналитическая чувствительность к Hb — 15 нг/мл, а для Hb/Hp комплекса — 4 нг/мл.

Колоноскопия и выполнение биопсии. Всем 300 пациентам были выполнены колоноскопия и гистологическое исследование биоптата, что необходимо для оценки исследуемых лабораторных тестов. Если во время колоноскопии не было выявлено никакой патологии и не возникало необходимости в выполнении биопсии, то такие пациенты переводились в контрольную группу.

Статистический анализ. Для статистического анализа были использованы три вида программного обеспечения: SPSS 22.0.0.1 для windows (IBM, Нью-Йорк, США), STATA / SE 13.1 (STATA Corp., штат Техас, США), и MedCalc 14.12.0 (программное обеспечение MedCalc, Остенде, Бельгия). Показатели эффективности (чувствительность (SE), специфичность (SP), положительное прогностическое значение (PPV), отрицательное прогностическое значение (NPV) и их 95 % доверительный интервал) для обоих тестов рассчитывались по отдельности. Также вычислялась область ROC (Receiver Operator Characteristic — операционная характеристика приемника) и определяемая AUC (Area Under Curve). Значения оценивались с помощью сравнительного теста ROC (MedCalc) с 95 % доверительным интервалом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для исследования в группу вошли 313 пациентов, которые выполнили сбор образцов кала для CV и HS тестов. Из них 13 отказались от прохождения колоноскопии и были исключены из окончательного анализа результатов исследования ввиду того, что не было ни эндоскопического, ни гистологического подтверждения.

Таким образом, были проанализированы результаты обследований 300 пациентов (187 женщин, 113 мужчин).

Средний возраст пациентов составил 61,8 лет (диапазон от 45 до 84 лет). Также в данной группе отмечено очевидное преобладание женщин (66,7 %) (табл. 1).

У 85 человек (из 300 обследованных) при колоноскопии и гистологическом исследовании слизистой оболочки толстой кишки была оценена как нормальная.

У 29 пациентов были выявлены неопухолевые причины появления скрытой крови в кале.

А две основные группы составили пациенты, у которых выявлены аденокарциномы (N = 94) и аденомы (N = 91).

Самый распространенный вариант локализации — единичное новообразование в сигмовидной кишке (N = 65), затем — наличие сразу нескольких новообразований в различных отделах толстой кишки (N = 64). В проксимальном отделе было выявлено 20 новообразований.

При сравнении результатов выявления различных видов новооб-

разований для обоих тестов, во всех случаях можно наблюдать явное превосходство в точности результатов CV теста по сравнению с HS (табл. 2). При наличии у пациента только аденомы или сочетания аденомы и аденокарциномы разница в результатах теста является весьма значимой ($p = 0,0001$), однако при наличии только аденокарциномы тесты показали одинаковый результат. Во всех случаях CV тест оказался более чем на 60 % чувствительным, в то время как HS — более специфичным (на 15–20 %), однако этого в конечном итоге оказалось недостаточным для того, чтобы компенсировать слабую чувствительность.

Скрининг КРР обеспечивает первичную профилактику, предоставляя возможность обнаружить предраковые новообразования, а выполнение малоинвазивных вмешательств — позволяет избежать возможной малигнизации. Скрининговая програм-

Таблица 1

Основные характеристики пациентов с заболеваниями толстой кишки		
Пациент	Абсолютное число (n = 300)	%
Возраст	61,8	диапазон от 45–84
Пол		
Женский	187	62,3
Мужской	113	37,7
Категории изменений слизистой		
Слизистая без органической патологии	114	38,0
Аденома	91	30,3
Аденокарцинома	95	31,7
Локализация поражения		
Восходящий отдел ободочной кишки	14	6,5
Поперечная ободочная кишка	6	2,8
Нисходящий отдел ободочной кишки	8	3,7
Сигмовидная кишка	65	30,1
Прямая кишка	59	27,3
Многочисленные локализации	64	29,6

Таблица 2

Показатели результативности Hemoccult SENSА и теста Colon View для различных конечных точек

TEST/конечная точка	Чувствительность (95%ДИ)	Специфичность (95% ДИ)	Положительная прогностическая ценность (95%ДИ)	Отрицательная прогностическая ценность (95% ДИ)	AUC (95%ДИ)
Hemoccult SENSА*					
Аденома	30,8 % (21,5–41,3)	96,5 % (91,3–99,0)	87,5 % (71,0–96,5)	63,6 % (55,9–70,8)	0,636 (0,586–0,687)
Аденома + аденокарцинома	58,6 % (51,2–65,8)	96,5 % (91,3–99,0)	96,5 % (91,2–99,0)	58,8 % (51,4–66,0)	0,775 (0,736–0,815)
Аденокарцинома	85,3 % (76,5–91,7)	96,5 % (91,3–99,0)	95,3 % (88,4–98,7)	88,7 % (81,8–93,7)	0,909 (0,869–0,948)
ColonView (визуализация)**					
Аденома	94,5 % (87,6–98,2)	85,1 % (77,2–91,1)	83,5 % (74,9–90,1)	95,1 % (88,9–98,4)	0,898 (0,858–0,938)
Аденома + аденокарцинома	97,3 % (93,9–99,1)	85,1 % (77,2–91,1)	91,4 % (86,6–94,9)	95,1 % (88,9–98,4)	0,912 (0,877–0,947)
Аденокарцинома	100 % (96,2–100)	85,1 % (77,2–91,1)	84,8 % (76,8–90,9)	100 % (96,3–100)	0,925 (0,893–0,958)
ColonView (ридер-автоматическая интерпретация)***					
Аденома	94,7 % (85,4–98,9)	79,8 % (70,8–87,0)	72 % (60,4–81,8)	96,5 % (90,1–99,3)	0,873 (0,824–0,921)
Аденома + аденокарцинома	97,2 % (92,2–99,4)	79,8 % (70,8–87,0)	83,5 % (75,8–89,5)	96,5 % (90,1–99,3)	0,885 (0,844–0,927)
Аденокарцинома	100 % (93,2–100)	79,8 % (70,8–87,0)	71,2 % (59,4–81,2)	100% (95,7–100)	0,899 (0,860–0,938)

Примечание: * – три образца стула, любой из них оказался положительным; ** – три образца стула от пациента, любой из них оказался положительным для гемоглобина или гемоглобина/гаптоглобина; *** – три образца от пациента, любой из них оказался положительным для гемоглобина или гемоглобина/гаптоглобина.

ма осуществляет также и вторичную профилактику, благодаря которой появляется возможность диагностировать и лечить ранние формы рака, что, безусловно, влияет на прогноз заболевания [3–6].

Однако возможность скрининга КРР с использованием FOB тестов на основе гваяковой пробы сомнительна [7, 8].

В этом отношении новые FIT тесты становятся более перспективными. FIT тесты доказали свое превосходство над гваяковыми тестами в выявлении новообразования толстой кишки любого типа [3, 4].

В данном исследовании было проведено тщательное сравнение нового экспресс-теста Colon View и ведущего теста — FOB (Hemoccult SENSE).

В таблице 2 продемонстрировано, что во всех исследуемых случаях CV тест оказался более чувствительным, а HS — более специфичным. Однако, небольшое превосходство в специфичности HS не компенсирует отсутствие необходимого уровня чувствительности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В скрининге КРР предпочтительно использование более чувствительного теста, так как сам факт наличия крови, независимо от причины, уже является отклонением от нормы.

Иммунохимический тест показал свое превосходство по сравнению с тестом, основанным на гваяковой смоле.

Очевидным преимуществом иммунохимического теста Colon View является возможность определения не только качественной, но и количественной характеристики наличия скрытой крови в образцах стула.

При наличии положительных ответов теста на скрытую кровь в образцах стула необходимо обязательное проведение эндоскопического исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель, Е. М. Статистика злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2012 г. / Е. М. Аксель, М. И. Давыдов. — М.: РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2014. — С. 145–146.
2. Орлов, Г. М. Основные медико-статистические показатели оказания онкологической помощи жителям Санкт-Петербурга в 2009–2013 гг. / Г. М. Орлов [и др.] СПб: МИАЦ, 2014. — 124с.
3. Whitlock, E. P. Screening for colorectal cancer: An updated systematic review. Evidence Synthesis No. 65, Part 1. AHRQ Publication No. 08-05124-EF-1. / E. P. Whitlock [et al.] // Rockville, Maryland, Agency for Healthcare Research and Quality, October 2008.
4. Whitlock, E. P. Screening for colorectal cancer: An updated systematic review for the US Preventive Services Task Force. / E. P. Whitlock [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2008. — Vol. 149. — P. 638–658.
5. Allison, J. E. Comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening / J. E. Allison [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 155–159.

6. Allison, J. E. Comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening / J. E. Allison [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 155–159.

7. Ransohoff, D. F. Clinical guideline: Part I-suggested technique for fecal occult blood testing and interpretation in colorectal cancer screening / D. F. Ransohoff, C. A. Lang // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 126. — P. 808–810.

8. Ransohoff, D. F. Clinical Guideline: Part II screening for colorectal cancer with the fecal occult blood test: A Background Paper / D. F. Ransohoff, C. A. Lang // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 126. — P. 811–822.

РЕЗЮМЕ

С. В. Васильев, Е. В. Смирнова, Д. Е. Попов, А. В. Семенов

Преимущества иммунохимического теста при выявлении скрытой крови в кале

Цель исследования — сравнение нового поколения иммунохимического теста с традиционным гваяковым тестом определения скрытой крови в кале. Группе из 300 пациентов, направленных на колоноскопию, выполняли два различных теста для определения скрытой крови в кале: Colon View экспресс тест (CV) (иммунохимический тест определения гемоглобина (Hb) и гемоглобин/гаптоглобинового (Hb/Hp) комплекса) и Hemoccult SENSE (HS) (гваяковый тест определения гемоглобина). Выполнялось 3 забора образцов и последующей фиброколоноскопией с выполнением биопсии. Определялись показатели чувствительности (SE), специфичности (SP), положительная прогностическая ценность (PPV), отрицательная прогностическая ценность (NPV) и площадь под кривой (AUC) для обоих тестов для трех патологий (аденома А, аденома + аденокарцинома (А+АС) и аденокарцинома (АС)). При колоноскопии и биопсии у 114 человек не было выявлено изменений слизистой (38%), у 91 — А (30,3%) и у 95 пациентов — АС (31,7%). Для группы А+АС для HS определена SE 58,3 % и SP 94,5 % (AUC — 0,771), в то время как для CV SE 97,2 % и SP 97,2 % (AUC — 0,916) (p=0,0001). Для группы с А разница между HS и CV оказалась еще более значимой AUC = 0,637 и AUC = 0,898 соответственно (p=0,0001). Для группы АС для HS определена SE 85,3 % и SP 96,5 % (AUC — 0,909), для CV SE 100,0 % и SP 85,1 % (AUC — 0,925) (p=0,0001). Тест Colon View может быть представлен как экспресс-тест в программе скрининга колоректального рака.

Ключевые слова: колоректальные неоплазии, скрининг, иммунохимический тест, гваяковый тест.

SUMMARY

S. V. Vasiliev, E. V. Smirnova, D. E. Popov, V. A. Semenov

The advantages of the immunochemical test in detecting hidden blood in the stool

The aim of the study: to compare new generation immunochemical test (FIT) with traditional guaiac test (FOB) in detection of fecal occult blood. A cohort of 300 patients referred for colonoscopy was examined by two different tests for FOB: quick test (CV) (FIT test for haemoglobin (Hb) and haemoglobin/haptoglobin (Hb/Hp) complex) and (guaiac test for Hb). Three fecal samples were tested and all subjects were examined by diagnostic colonoscopy with biopsy verification. The performance indicators (sensitivity (SE), specificity (SP), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and area under the curve (AUC)) were calculated for both tests using three endpoints (adenoma (A), adenoma/carcinoma (A/AC) and

carcinoma (AC)). Colonoscopy (and biopsies) disclosed normal results in 114 (38.0 %) subjects, A in 91 cases (30.3 %) and AC in 95 (31.7 %) patients. For the combined A + AC endpoint, the HS test had SE of 58.3 % and SP of 96.5 % (AUC = 0.774), while the CV test had 97.2 % SE and 85.8 % SP (AUC = 0.916) ($p = 0.0001$). For the A endpoint, the difference between HS and CV was even more significant, AUC = 0.637 and AUC = 0.898, respectively

($p = 0.0001$). For the AC endpoint, the HS test had SE of 85.3 % and SP of 96.5 % (AUC = 0.909), while the CV test had 100.0 % SE and 85.1 % SP (AUC = 0.925) ($p = 0.0001$). The ColonView test can be represented as a rapid test in the screening programme for colorectal cancer.

Keywords: colorectal neoplasia screening, immunochemical test, the guaiac test.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК [577.23:616-005]:575.17

**Е. С. Алексеевская, А. А. Жлоба,
Т. Ф. Субботина, Н. Д. Гаврилюк,
Т. А. Дружкова, Е. В. Жидулева,
О. Б. Иртюга, О. М. Моисеева**

БЕЛКОВЫЕ МАРКЕРЫ ОБНОВЛЕНИЯ И ГИБЕЛИ МИТОХОНДРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ КРОВО- ОБРАЩЕНИЯ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям митохондриальная дисфункция (МД) с одной стороны нарастает в ходе хронического патологического процесса, вероятно, обуславливая возраст-ассоциированное нарушение функций органов и организма в целом [2, 9, 16], с другой стороны многочисленные данные указывают на связь повреждения митохондрий и развития синдрома мультиорганной дисфункции, зачастую приводящего к летальному исходу, на фоне острой патологии или травмы [11, 17]. Обсуждение возможности новых терапевтических подходов, направленных не только на коррекцию повреждения митохондрий, но и на стимуляцию их биогенеза [11], а также появление энерготропных и митохондриально-адресованных [16] лекарственных препаратов стимулируют развитие диагностических методик оценки МД. Существующие в настоящее время биохимические тесты (лактат, пируват, спектр аминокислот, органические кислоты) для оценки функционирования митохондрий не являются достаточно специфичными маркерами собственно МД. Белковые маркеры, особенно с небольшим периодом полужизни, присутствующие в системном кровотоке и непосредственно связанные с функционированием митохондрий,

могут быть более близки к понятию «идеального биомаркера» в плане специфичности в сравнении с метаболомными показателями.

Уровень цитохрома C (CytC) в системном кровотоке обсуждается как показатель повреждения митохондрий и гибели клеток [14]. Новые данные об экстрануклеарной локализации PGC1 α (peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma coactivator-1 α ; 1 α -коактиватор гамма-рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом) — ключевого фактора регуляции энергетического обмена и функции митохондрий — позволяют предположить наличие транспортных систем для данного белка и в цитоплазматической мембране, а также возможность его экзоцитоза [3, 5]. Изменение экспрессии гена PGC1 α обнаружено при ряде заболеваний, в том числе нейродегенеративных, сахарном диабете и сердечной недостаточности, а также в ходе старения [4, 7, 8].

Данная работа посвящена изучению содержания CytC и PGC1 α в системном кровотоке у пациентов с нарушением кровообращения на фоне патологии выходного тракта левого желудочка и их связи с известными метаболическими маркерами МД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты. Были исследованы образцы плазмы крови от 110 пациентов (71 мужчина и 39 женщин) с распределением по возрасту 61,0 (55,0 — 64,0) лет. 94 пациента имели патологию выходного тракта левого желудочка: аневризму восходящего отдела аорты ($n = 69$) и аортальный стеноз ($n = 25$) (рис. 1). В качестве подгруппы без патологии выходного тракта левого желудочка были обследованы пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) и другими распространенными сердечно-сосудистыми факторами риска: артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, сахарный диабет ($n = 16$). Функция почек у всех пациентов была сохранной. Результаты рутинных лабораторных тестов и клиническая характеристика пациентов получены ретроспективно.

В качестве группы сравнения исследованы образцы от 34 здоровых лиц (6 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 18 до 25 лет. Критериями включения

в группы сравнения были удовлетворительное самочувствие, отсутствие хронических заболеваний и острых воспалительных процессов по результатам анкетирования. Во всех случаях имелось информированное согласие на анонимное использование полученных в результате исследования данных. В случае с определением концентрации CytC для исключения влияния физиологического апоптоза в ходе менструального цикла у молодых женщин [10] для сравнения использовались результаты только регулярных доноров крови в возрасте от 55 до 61 года ($n = 20$, 10 мужчин и 10 женщин).

Определение белков и метаболитов. Содержание белков в плазме определяли с помощью коммерческих иммуноферментных наборов: PGC1a (Uscn Life Science Inc., КНР), CytC (Bender Med-Systems GmbH, Австрия). Чувствительность определения PGC1a в плазме крови по данным производителя составляла не менее 61 нг/л. Для CytC предел аналитического использования набора составил 50 нг/л.

Концентрацию молочной кислоты (МК) в плазме крови определяли колориметрически с помощью лактатоксидазного теста по набору Витал Девелопмент Корпорэйшн (Россия).

Концентрацию пировиноградной кислоты (ПВК) определяли в безбелковом ультрафильтрате плазмы энзиматическим методом с использованием лактатдегидрогеназы. Ультрафильтрация препаратов плазмы была проведена в соответствии с рекомендациями производителя и ранее описанной модификацией [1].

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакета программ SAS 9.3. Степень соответствия закона распределения данных нормальному распределению оценивали с помощью критериев Шапиро-Вилко и Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха ($Me(Q1 - Q3)$). Для статистической оценки использовали непараметрические критерии. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрация МК, но не ПВК, у пациентов была выше, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$; рис. 1), как и соотношение МК/ПВК — 20 (16 — 27) и 12 (8 — 18) соответственно ($p = 0,014$).

Существенные сдвиги у пациентов отмечены при рассмотрении белковых маркеров. В группе пациентов в целом ($n = 110$) относительно здоровых лиц обнаружено повышение концентрации PGC1a почти в два раза ($p < 0,0001$; рис.2). В большинстве образцов крови (70 %) в группе сравнения уровень PGC1a был ниже 61 нг/л, в то время как в плазме крови пациентов значения концентрации белка выходили за уровень ниже 61 нг/л лишь в 30 % наблюдений ($\chi^2 = 13,21$; $p = 0,0003$). Группа здоровых лиц характеризовалась не только низким уровнем PGC1a, но и небольшим разбросом значений концентрации данного белка ($CV \% = 13,5$) в сравнении с пациентами, у которых концентрация PGC1a

колебалась в больших пределах — $CV \% = 60,0$. Различий в уровне данного белка в зависимости от диагноза между подгруппами не выявлено.

У пациентов ($n = 15$) с уровнем МК выше верхней границы референтного интервала (2,2 мМ), имевших различный генез нарушений кровообращения, наблюдался низкий уровень PGC1a, составивший 61,0 (61,0 — 142,7) нг/л. Этот уровень был достоверно ниже ($p = 0,035$), чем у остальной части пациентов — 112,5 (65,9 — 161,9) нг/л, и не отличался от концентрации этого белка в когорте здоровых лиц ($p > 0,05$). У лиц ($n = 14$) с уровнем ПВК выше верхней границы референтного интервала (100 мкМ) относительно всех остальных пациентов также обнаружено снижение ($p = 0,0048$) уровня PGC1a — 61,0 (61,0 — 81,4) и 116,6 (80,9 — 159,2) нг/л соответственно.

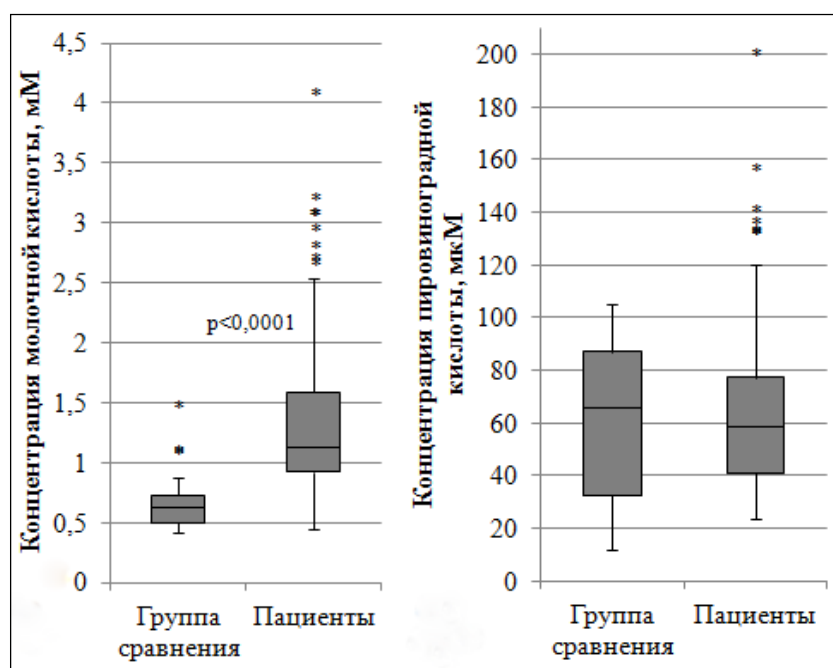


Рис. 1. Концентрации молочной и пировиноградной кислот в исследуемых группах

Концентрация CytC была выше 50 нг/л у 19 пациентов из 110 (17 %) и составила 500 (170–670) нг/л. В группе сравнения (здоровые лица в возрасте от 55 до 61 года) этот процент оказался ниже — только у 1 из 20 (5 %) лиц концентрация белка была 160 нг/л. Среди данных 19 пациентов 12 были с аневризмой аорты, три — с аортальным стенозом и четыре пациента без патологии аорты. Относительно молодых здоровых лиц эти пациенты также характеризовались существенным повышением уровней МК ($p < 0,0001$) и соотношения МК/ПВК ($p = 0,0045$): 1,14 (1,03–1,42) мМ и 23 (16–26) соответственно. При этом концентрация PGC1a у лиц с высоким уровнем CytC имела тенденцию к снижению (71,0 (61,0–126,2) и 118,0 (65,9–161,9) нг/л соответственно; $p = 0,095$). Во всей группе пациентов уровень CytC выше 50 нг/л достоверно чаще встречался среди лиц с низким PGC1a (38 %) в сравнении с пациентами с превышением концентрации PGC1a уровня в 61 нг/л (16 %; $\chi^2 = 4,61$; $p = 0,032$).

Таким образом, у основной части пациентов обнаружена активация синтеза и выделения в общий кровоток PGC1a, однако по мере прогрессирования процесса с развитием лактоацидоза и пируватидемии концентрация PGC1a в крови снижалась. Повышение концентрации PGC1a в плазме крови пациентов, вероятно, может быть связано с активацией его синтеза в тканях, либо с повышением его потери клетками. Повышения уровня неспецифических маркеров клеточной проницаемости (аланин-, аспартатаминотрансферазы и общей креатинкиназы) у пациентов не выявлено, а также отсутствовала корреляционная связь между этими показателями и концентрацией исследованных белков. Следовательно, повышение концентрации PGC1a в периферической крови, вероятно, не связано с нарушением проницаемости клеточных мембран, а объясняется более сложным механизмом экзоцитоза.

В экспериментах на мышах показано, что хроническое повышение уровня молочной кислоты в тканях сопровождается снижением экспрессии гена PGC1a и нарушением биогенеза митохондрий [13]. Поэтому нельзя исключить значительное прямое влияние тканевого ацидоза на биосинтез и процессинг PGC1a и других белков. Принимая во внимание короткое время существования PGC1a в клетке (менее 2 часов) [15], его концентрация в крови может отражать изменение экспрессии гена и синтеза самого белка в клетке. В свою очередь, повышение концентрации CytC в крови отражает его высвобождение из митохондрий в цитоплазму клеток. Роль увеличения содержания PGC1a в крови при отсутствии лактоацидоза в механизме регуляции обновления митохондриона на органном уровне требует дальнейшего изучения. У пациентов с умеренной лактоацидемией повышенное содержа-

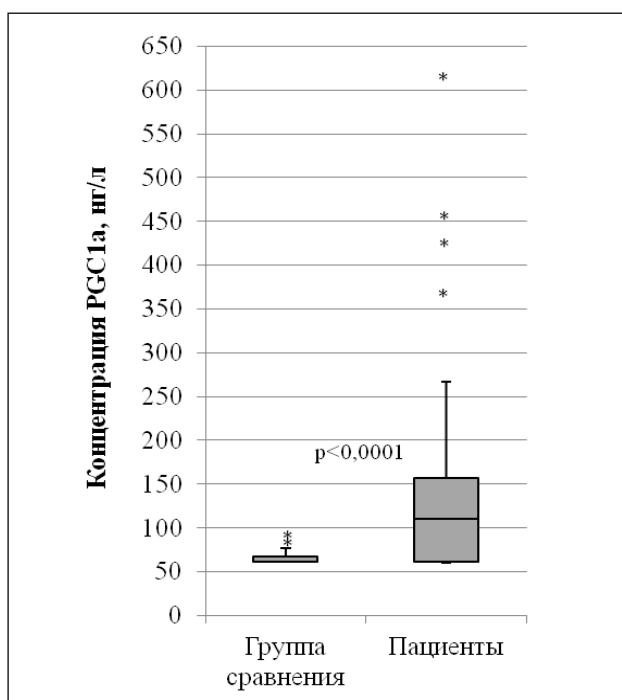


Рис. 2. Концентрация белка PGC1a в крови пациентов и здоровых лиц

ние PGC1a в крови может характеризовать стадию стимуляции образования так называемых гигантских митохондрий [12], образующихся в мышечных тканях, в том числе, при старении организма [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Промежуточная лактоацидемия и повышение уровня ПВК в крови могут сопровождаться значительным повышением концентрации PGC1a в крови. В условиях лактоацидоза или выхода в кровоток CytC наблюдается снижение уровней PGC1a. Использование общепринятых метаболических показателей нарушения функции митохондрий, дополненное определением уровней CytC и PGC1a в крови позволяет более полно оценить развитие МД у больных с нарушениями кровообращения различного генеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеевская, Е. С. Ультрафильтрация в преаналитической стадии при определении концентрации молочной кислоты в плазме крови / Е. С. Алексеевская, А. А. Жлоба, Т. Ф. Субботина // Клиническая лабораторная диагностика. — 2013. — № 11. — С. 27–31.
2. Жлоба, А. А. Дисфункция анаплеротического пути энергетического метаболизма от аминокислот к сукцинату у лиц старшей возрастной группы / А. А. Жлоба, Е. Г. Маевская // Артериальная гипертензия. — 2011. — № 1. — С. 74–78.
3. Aquilano, K. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator 1alpha (PGC-1alpha) and sirtuin 1 (SIRT1) reside in mitochondria: possible direct function in mitochondrial biogenesis / K. Aquilano [et al.] // J. Biol. Chem. — 2010. — № 28. — P. 21590–21599.

4. Austin, S. PGC1 α and mitochondrial metabolism: emerging concepts and relevance in ageing and neurodegenerative disorders / S. Austin, J. St-Pierre // *J. Cell. Sci.* — 2012. — Vol. 125, Pt. 21. — P. 4963–4971.
5. Chang, J. S. Regulation of NT-PGC-1 α subcellular localization and function by protein kinase A-dependent modulation of nuclear export by CRM1 / J. S. Chang [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2010. — № 23. — P. 18039–18050.
6. Coleman, R. Giant mitochondria in the myocardium of aging and endurance-trained mice / R. Coleman [et al.] // *Gerontology*. — 1987. — № 1. — P. 34–39.
7. Dillon, L. M. The role of PGC-1 coactivators in aging skeletal muscle and heart / L. M. Dillon, A. P. Rebelo, C. T. Moraes // *IUBMB Life*. — 2012. — № 3. — P. 231–241.
8. Finck, B. N. PGC-1 coactivators: inducible regulators of energy metabolism in health and disease / B. N. Finck, D. P. Kelly // *J. Clin. Invest.* — 2006. — № 3. — P. 615–622.
9. Horan, M. P. Review: quantifying mitochondrial dysfunction in complex diseases of aging / M. P. Horan, N. Pichaud, J. W. Ballard // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* — 2012. — № 10. — P. 1022–1035.
10. Kokawa, K. Apoptosis in the human uterine endometrium during the menstrual cycle / K. Kokawa, T. Shikone, R. Nakano // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — № 11. — P. 4144–4147.
11. Kozlov, A. V. Mitochondrial dysfunction and biogenesis: do ICU patients die from mitochondrial failure? / A. V. Kozlov [et al.] // *Annals of Intensive Care*. — 2011. — №1. — P. e41.
12. Liesa, M. Mitochondrial dynamics in mammalian health and disease / M. Liesa, M. Palacin, A. Zorzano // *Physiol. Rev.* — 2009. — № 3. — P. 799–845.
13. Ogasawara, E. Lactic acidemia in the pathogenesis of mice carrying mitochondrial DNA with a deletion / E. Ogasawara, K. Nakada, J. Hayashi // *Hum. Mol. Genet.* — 2010. — № 16. — P. 3179–3189.
14. Radhakrishnan J. Circulating levels of cytochrome c after resuscitation from cardiac arrest: a marker of mitochondrial injury and predictor of survival / J. Radhakrishnan [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2007. — № 2. — P. H767–H775.
15. Sano, M. Intramolecular control of protein stability, sub-nuclear compartmentalization, and coactivator function of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α / M. Sano [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2007. — № 35. — P. 25970–25980.
16. Skulachev, V. P. What is «phenoptosis» and how to fight it? / V. P. Skulachev // *Biochemistry (Moscow)*. — 2012. — № 7. — P. 689–706.
17. Zorov, D. B. The Phenoptosis problem: what is causing the death of an organism? Lessons from acute kidney injury / D. B. Zorov [et al.] // *Biochemistry (Moscow)*. — 2012. — № 7. — P. 742–753.

РЕЗЮМЕ

Е. С. Алексеевская, А. А. Жлоба, Т. Ф. Субботина, Н. Д. Гаврилюк, Т. А. Дружкова, Е. В. Жидулева, О. Б. Иртыга, О. М. Моисеева

Белковые маркеры обновления и гибели митохондрий у пациентов с нарушением кровообращения

У пациентов с патологией выходного тракта левого желудочка в условиях развивающейся лактоацидемии обнаружен выход в кровоток цитохрома C и повышение в крови концентрации белка PGC1 α (1 α -коактиватор гамма-рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом), регулирующего биогенез митохондрий.

Ключевые слова: PGC1 α , цитохром C, молочная кислота, пировиноградная кислота, диагностика митохондриальной дисфункции.

SUMMARY

E. S. Alekseevskaya, A. A. Zhloba, T. F. Subbotina, N. D. Gavriluk, T. A. Druzhkova, E. V. Zhiduleva, O. B. Irtyuga, O. M. Moiseeva

Protein markers of mitochondria formation and alteration in patients with impaired blood circulation

Patients with abnormal left ventricular outflow tract had middle lactic acidemia with detected cytochrome C release into the bloodstream and liberation of protein PGC1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α) with elevation its blood concentration reflecting mitochondrial biogenesis in tissues.

Keywords: PGC1 α , cytochrome C, lactic acid, pyruvic acid, diagnostics of mitochondrial dysfunction.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 577.112.3:612.1

Т. Ф. Субботина, А. А. Жлоба,
Е. С. Алексеевская, И. В. Бируля

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ АМИНОКИСЛОТНОГО ПРОФИЛЯ ПЛАЗМЫ КРОВИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛИМАРКЕРНОГО ПОДХОДА

Отдел биохимии НИЦ Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Одним из перспективных направлений развития персонализированной медицины является метабо-

лическое профилирование — одновременный анализ большого числа метаболитов, концентрации и соотношения которых содержат много информации об индивидуальных особенностях метаболизма, что делает возможными раннюю диагностику и целенаправленную коррекцию. Однако подходы к интерпретации метаболических профилей довольно затруднительны и недостаточно разработаны именно в связи с многочисленностью потенциальных маркеров и обилием влияющих факторов [9]. Вариантом метаболического профилирования является определение аминокислотного спектра плазмы крови, что применяется в диагностике широкого круга заболеваний. В ряде работ показано, что изменения аминокислотного профиля при сердечно-сосудистых заболеваниях проявляются на ранних стадиях и могут иметь прогностическое значение [4, 6].

Целью настоящего исследования было выявление маркеров развивающейся дисфункции митохондрий путем анализа аминокислотных профилей группы пациентов с патологией выходного тракта левого желудочка и начальными признаками недостаточности кровообращения с последующей разработкой подходов к оценке индивидуального профиля. Особенностью данной патологии является отсутствие прямой связи с атеросклеротическим процессом и поражением коронарных артерий. Несмотря на это, пациенты имеют высокий риск жизнеугрожающих осложнений, прогнозирование которых в настоящее время недостаточно разработано.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Образцы крови для анализа были любезно предоставлены сотрудниками Северо-Западного Федерального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова. Были исследованы образцы 151 пациента, находящихся под наблюдением центра (94 мужчин и 57 женщин), с распределением по возрасту 61 (54–64) года. Аневризму восходящего отдела аорты ($n=86$) и аортальный стеноз ($n=47$) имели 133 пациента. Диагноз аортального стеноза и дилатации аорты подтвержден на основании стандартного протокола трансторакального эхокардиографического исследования на аппарате Vivid 7 (GE, США) согласно Европейским/Американским рекомендациям по эхокардиографии [3]. В качестве подгруппы без патологии аорты и аортального клапана были обследованы пациенты с факторами риска: артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, сахарный диабет, и больные ишемической болезнью сердца (ИБС) ($n=18$). Функция почек у всех пациентов не была нарушена. В качестве группы сравнения были исследованы образцы от добровольных доноров крови: 30 здоровых лиц (11 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 30 лет до 61 года. Во всех случаях имелось информированное согласие на анонимное использование полученных данных. Материал исследования — плазма крови, взятая из кубитальной вены (утром натощак) с цитратом натрия в качестве антикоагулянта. Образцы плазмы до анализа хранили при температуре -80°C .

Аминокислотный профиль плазмы определяли путем обращенно-фазного ВЭЖХ-анализа депротенизированных образцов с ис-

пользованием хроматографической системы Agilent 1100 с аутосамплером (Agilent Technologies, США), флуоресцентным детектором и колонкой Zorbax Eclipse AAAC18 (4,6 $\times$ 150) мм (3,5 мкм). Осуществляли предколоночную дериватизацию ортофталевым альдегидом, а измерение флуоресценции элюата проводили при длине волны возбуждения 340 нм и испускания 455 нм, согласно рекомендациям фирмы Agilent Technologies [2]. Концентрации аминокислот рассчитывали на 1 мл плазмы, используя норвалин в качестве внутреннего стандарта.

Концентрацию молочной кислоты (МК, лактат) в плазме крови определяли колориметрически с помощью лактатоксидазного теста по набору Витал Девелопмент Корпорэйшн (Россия). Концентрацию пировиноградной кислоты (ПВК, пируват) определяли в безбелковом ультрафильтрате плазмы энзиматическим методом с использованием лактатдегидрогеназы [11].

Липидограммы пациентов определяли с использованием наборов реактивов фирмы «Abbott Clinical Chemistry», а остальные рутинные биохимические показатели — с помощью наборов фирмы Roche для биохимического анализатора Cobas-Integra 400 Plus.

Таблица 1
Характеристика подгрупп пациентов в зависимости от вида и наличия патологии выходного тракта левого желудочка

Показатель	Пациенты с аневризмой аорты	Пациенты с аортальным стенозом	Пациенты с ИБС
N	86	47	18
Возраст, лет	60 (52–63)	62 (58–66)	59 (53–63)
Гендерный состав, м/ж	64/22	21/26	9/9
ИМТ, кг/м ²	29 (26–32)	29 (24–33)	33 (28–36)
Офисное САД, мм рт. ст.	140 (120–150)	140 (130–150)	140 (120–155)
Офисное ДАД, мм рт. ст.	80 (70–90)	80 (75–90)	80 (80–95)
Частота сердечной недостаточности функционального класса 0/1/2	0,23/0,20/0,57*	0,19/0,15/0,66*	0,39/0,22/0,39* [^] #
Глюкоза, мМ	5,4 (4,9–5,8)	5,6 (5,2–6,1)	6,0 (5,4–6,8) [^]
Креатинин, мкМ	77 (66–90)	70 (64–83)	80 (70–98)
Общий холестерин, мМ	4,9 (4,0–5,8)	5,1 (4,2–6,0)	5,3 (4,7–6,0)
Холестерин ЛНП, мМ	2,9 (2,1–3,7)	3,2 (2,4–3,9)	3,0 (2,2–3,9)
Холестерин ЛВП, мМ	1,2 (1,0–1,3)	1,2 (0,9–1,4)	1,1 (1,0–1,3)
Триглицериды, мМ	1,4 (1,0–1,9)	1,4 (1,0–1,8)	1,8 (1,4–2,6) [^] #
С-реактивный белок, мг/л	1,7 (0,7–5,0)	1,9 (0,8–3,5)	2,0 (1,3–3,2)
Молочная кислота, мМ	1,1 (0,8–1,5)	1,1 (0,9–1,5)	1,3 (1,0–2,5)
Доноры: 0,6 (0,5–0,7)	* $p<0,001$	* $p<0,001$	* $p<0,001$
Пировиноградная кислота, мкМ	64 (40–75)	81 (49–97)	48 (39–58)
Доноры: 66 (33–87)			$p<0,05$
МК/ПВ	20 (15–25)	15 (11–21)	27 (22–41)
Доноры: 14 (8–18)	* $p<0,001$		* $p<0,001$ $p<0,01$ # $p<0,001$

Примечания: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; * – различия с группой доноров; [^] – различия с подгруппой пациентов с аневризмой аорты ($p<0,01$); # – различия с подгруппой пациентов с аортальным стенозом ($p<0,05$).

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакета программ SPSS 16. Данные представлены как медиана (25 – 75 межквартильный размах). Степень соответствия распределения данных нормальному оценивали с помощью критериев Шапиро-Вилко и Колмогорова-Смирнова. Для оценки межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. В случае сравнения более двух групп уровни значимости различий приведены с учетом поправки Бонферрони. Корреляционный анализ проведен с применением критерия Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, представленные в табл. 1, показывают, что исследованные группы пациентов, сопоставимые по возрасту и полу, характеризовались весьма умеренными отклонениями концентраций рутинных биохимических показателей от референтных значений: лишь холестерин ЛВП был одинаково снижен во всех группах. Пациенты с факторами риска и ИБС без патологии аорты в сравнении с остальными пациентами имели более высокий уровень триглицеридов, а также достоверно более высокий уровень глюкозы по отношению к лицам с аневризмой аорты ($p = 0,009$). Несмотря на это, частота сердечной недостаточности функционального класса 2 этой группе встречалась реже, чем в других. Все пациенты имели повышенный уровень лактата, а также характеризовались более высоким отношением лактат/пируват в сравнении с доно-

рами, что свидетельствует о формировании митохондриальной дисфункции.

Аминокислотные профили плазмы доноров и пациентов представлены в табл. 2. Следует подчеркнуть, что концентрации всех аминокислот во всех группах находились в референтных диапазонах. Тем не менее, уровни серина, аланина, аргинина и лизина у пациентов оказались достоверно выше, чем у здоровых лиц. Эти сдвиги были не одинаково выражены в различных группах пациентов, и в целом, наиболее существенные отклонения выявлены у пациентов с аневризмой аорты. Значимые корреляции средней силы выявляются между концентрациями серина и глицина ($R_s = 0,59$; $p < 0,00001$), а также аланина и лактата ($R_s = 0,53$; $p < 0,00001$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что митохондриальная дисфункция, тестируемая по уровням молочной и пировиноградной кислот, развивающаяся у пациентов с нарушениями кровообращения различного генеза (даже вне отчетливой связи с атеросклеротическим или воспалительным процессом), сопровождается устойчивым метаболическим сдвигом комплекса аминокислот. С высокой степенью достоверности показано, что угнетение аэробного метаболизма ассоциируется с повышенными концентрациями серина, аланина, аргинина и лизина в крови пациентов. Эта ассоциация представляется во многом закономерной, поскольку метаболизм серина, как и коррелирующего с ним глицина, является митохондриаль-зависимым [7]. Катаболизм лизина и аргинина также имеет ключевые стадии, протекающие в митохондриях, в частности, реакцию, катализируемую внепеченочной аргиназой II [8]. Высокий уровень

Таблица 2

Аминокислотный профиль плазмы у пациентов и доноров

Аминокислоты	Концентрации аминокислот, мкМ				
	Референтный интервал [1]	Пациенты с аневризмой аорты (N = 44)	Пациенты с аортальным стенозом (N = 25)	Пациенты с ИБС (N = 9)	Доноры (N = 30)
Серин	65–193	109 (99–142) * $p = 0,0004$	117 (105–135) * $p = 0,001$	111 (105–126)	75 (66–103)
Глицин	120–354	241 (198–271)	236 (209–309)	196 (167–219)	260 (225–325)
Треонин	74–234	107 (90–136)	110 (83–122)	98 (93–140)	123 (102–168)
Аланин	210–580	431 (379–488) * $p = 0,012$	377 (300–442)	418 (374–452) * $p = 0,021$	339 (309–358)
Цитруллин	12–55	44 (38–51)	41 (39–48)	49 (40–59)	42 (33–50)
Аргинин	32–138	71 (61–83) * $p = 0,008$ # $p = 0,007$	87 (74–104) * $p < 0,0001$ $p = 0,006$	59 (53–74)	55 (46–75)
Лизин	83–238	179 (154–208) * $p < 0,0001$	167 (157–183) * $p < 0,0001$	185 (139–194) * $p = 0,003$	102 (92–131)
Тирозин	31–90	58 (49–69)	61 (53–70)	59 (54–67)	60 (51–69)
Фенилаланин	35–80	42 (37–52)	50 (42–61)	40 (37–46)	52 (45–61)
Валин	141–317	202 (171–222)	209 (173–244)	201 (181–215)	177 (162–226)
Изолейцин	37–98	61 (46–68)	64 (56–77)	67 (52–74)	64 (55–79)
Лейцин	75–175	127 (112–143)	122 (107–139)	137 (125–154)	138 (120–171)
Метионин	6–40	22 (16–26)	24 (19–27)	20 (14–24)	17 (10–22)

Примечания: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха; * – различия с группой доноров; – различия с подгруппой пациентов с ИБС; # – различия с подгруппой пациентов с аортальным стенозом.

аланина, коррелирующий с повышенной концентрацией молочной кислоты, может быть связан с тем, что оба этих метаболита являются продуктами утилизации пировиноградной кислоты, которая накапливается в условиях затрудненного аэробного катаболизма в митохондриях, и ингибирования пируватдегидрогеназного комплекса. Не исключено также, что повышение уровней аргинина и лизина может быть связано с активацией внутрисосудистого свертывания и фибринолиза [10], что возможно у пациентов с данной патологией, хотя это и не было предметом изучения в данном исследовании.

Необходимо подчеркнуть, что все статистические данные, приведенные в табл. 2, находятся в референтных интервалах, да и в индивидуальных наблюдениях концентрации аминокислот крайне редко выходят за их пределы. Из этого следует, что при оценке индивидуального метаболического профиля диагностическое значение будет иметь согласованное отклонение всего комплекса выявленных маркеров от средних или медианных значений. Поэтому важно изучить характер распределения и выполнить ранжирование всех переменных в референтной выборке здоровых лиц, что даст возможность определить положение каждого показателя пациента на шкале перцентилей. Некоторые исследования, использующие подобные приемы анализа, известны из литературы [5]. Пример анализа индивидуального профиля представлен на рисунке. Выборка доноров позволила определить 10-й, 50-й (медиану) и 90-й перцентиль. Рисунок демонстрирует, что у пациентки с признаками сердечной недостаточности и лактоацидезией концентрации глицина, аргинина и лизина находятся выше 90-го перцентилей, а уровни аланина и серина — выше медианы, и эти сдвиги в совокупности позволяют с большей уверенностью диагностировать митохондриальную дисфункцию.

ВЫВОДЫ

1. Аминокислотный профиль плазмы крови пациентов с патологией выходного тракта левого желудочка характеризуется повышением уровней серина, аланина, аргинина и лизина по сравнению со здоровыми лицами того же возраста, однако зарегистрированные сдвиги, как правило, не выходят за пределы референтных значений.

2. При анализе метаболомных профилей, в частности аминокислот, целесообразна детализация референтного интервала, что позволяет более строго оценивать согласованные метаболические сдвиги отдельных групп маркеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая оценка лабораторных тестов / под ред. Н. У. Туца: Пер. с нем. — М.: Медицина, 1986. — 480 с.

Аминокислота	Значения пациента	Перцентили референтного интервала					
		<НГ	НГ-10	11-50	51-90	91-ВГ	>ВГ
ммМ Незаменимые аминокислоты							
Изолейцин	62				●		
Лейцин	115			●			
Валин	151		●				
Лизин	227					●	
Метионин	33				●		
Фенилаланин	49			●			
Треонин	136				●		
Заменимые аминокислоты							
Аланин	478				●		
Серин	168				●		
Глицин	340					●	
Аргинин	132					●	
Цитруллин	25			●			
Тирозин	49			●			

Пример представления результатов аминокислотного профилирования. Женщина 62 лет; диагноз: аортальный стеноз, сердечная недостаточность 2 ф. кл., артериальная гипертензия II ст. Уровень лактата 1,81 мМ. НГ и ВГ — нижняя и верхняя граница референтного интервала соответственно. Жирным шрифтом выделены аминокислоты, концентрации которых находятся ниже 10-го или выше 90-го перцентилей

2. Bartolomeo, M. P. Validation of a reversed-phase HPLC method for quantitative amino acid analysis / M. P. Bartolomeo, F. Maisano // J. Biomol. Tech. — 2006. — Vol. 17. — P. 131–137.

3. Baumgartner, H. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice / H. Baumgartner [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. — 2009. — Vol. 10, №1. — P. 1–25.

4. Kume, S. Predictive properties of plasma amino acid profile for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes / S. Kume [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol. 9, № 6. — e101219. doi: 10.1371/journal.pone.0101219.

5. Lepage, N. Age-specific distribution of plasma amino acid concentrations in a healthy pediatric population / N. Lepage [et al.] // Clinical Chemistry. — 1997. — Vol. 43, № 12. — P. 2397–2402.

6. Sabatine, M. S. Metabolomic identification of novel biomarkers of myocardial ischemia / M. S. Sabatine [et al.] // Circulation. — 2005. — Vol. 112, № 25. — P. 3868–3875.

7. Stover, P. J. Molecular cloning, characterization, and regulation of the human mitochondrial serine hydroxymethyltransferase gene / P. J. Stover [et al.] // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 1842–1848.

8. Topal, G. Mitochondrial arginase II modulates nitric-oxide synthesis through nonfreely exchangeable L-arginine pools in human endothelial cells / G. Topal [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2006. — Vol. 318, № 3. — P. 1368–1374.

9. Trifonova, O. P. Metabolic profiling of human blood / O. P. Trifonova, P. G. Lokhov, A. I. Archakov // Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry. — 2013. — Vol. 7, № 3. — P. 179–186.

10. Zhloba, A. A. Arginine and Lysine as Products of Basic Carboxypeptidase Activity Associated with Fibrinolysis / A. A. Zhloba [et al.] // Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry. — 2012. — Vol. 6, No. 3. — P. 261–265.

11. Zhloba, A. A. The level of circulating PGC1 α in cardiovascular diseases / A. A. Zhloba [et al.] // Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry. — 2015. — Vol. 9, № 2. — P. 143–150.

РЕЗЮМЕ

Т. Ф. Субботина, А. А. Жлоба, Е. С. Алексеевская, И. В. Бируля

Интерпретация аминокислотного профиля плазмы крови с использованием полимаркерного подхода

При анализе аминокислотного профиля плазмы крови группы пациентов с патологией выходного тракта левого желудочка ($n = 151$) выявлено повышение уровней серина, аланина, аргинина и лизина, что может быть связано с развитием недостаточности кровообращения и митохондриальной дисфункции. Дифференцирование интервала референтных значений помогает в оценке индивидуальных аминокислотных профилей.

Ключевые слова: метаболомика, аминокислоты, митохондриальная дисфункция.

SUMMARY

T. F. Subbotina, A. A. Zhloba, E. S. Alexeevskaya, I. V. Birulya

Interpretation of plasma amino acid profile using multiple marker approach

In the analysis of plasma amino acid profile in a group of patients with left ventricular outflow tract pathology ($n = 151$) increased levels of serine, alanine, arginine, and lysine has been found. These metabolic shifts can be linked with the development of circulatory deficiency and mitochondrial dysfunction. The differentiation of the reference values intervals helps in the assessment of individual amino acid profiles.

Key words: metabolomics, amino acids, mitochondrial dysfunction.

© Т. С. Жарикова, В. Е. Милюков, В. Н. Николенко, 2015 г.
УДК 611.132.2

**Т. С. Жарикова, В. Е. Милюков,
В. Н. Николенко**

ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКАЯ И СОЧЕТАННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ MORFOЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Кафедра анатомии человека Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова

ВВЕДЕНИЕ

В России около 10 млн. трудоспособного населения страдают ишемической болезнью сердца, более трети из них имеют стабильную стенокардию, а в течение последнего десятилетия 34 % мужчин и 39 % женщин в возрасте 20 — 65 лет умерли от сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Они стали причиной 56,8 % летальных исходов в Российской Федерации в 2010 г. и 60 % - в 2013 г. [2, 13]. Для диагностики поражений коронарных артерий и определения тактики лечения пациенту необходимо пройти рентгеновскую коронарную ангиографию, являющуюся «золотым стандартом» диагностики поражений артерий сердца [5]. Для объективной трактовки результатов исследования необходимы данные о индивидуально-типологической и сочетанной изменчивости морфологических характеристик коронарных артерий, которые на сегодняшний день в литературе отсутствуют.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования послужили архивные записи ангиограмм 161 человека в возрасте от

36 до 74 лет. Всем обследуемым проводилась коронароангиография в ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева» (директор — д.м.н., профессор, академик РАН Л. А. Бокерия) в 2012 г., по результатам обследования патологических изменений коронарных артерий выявлено не было. Для всех величин определялись средняя арифметическая, медиана, стандартное квадратичное отклонение, коэффициент вариации, средняя ошибка средней арифметической. В данной выборке ($n = 161$) при определении вариантов взаиморасположения ветвей первого порядка правой коронарной артерии (ПКА) и левой коронарной артерии (ЛКА) за среднюю величину признака был принят диапазон варьирования угла в диастолу $M \pm m$. Исследование и статистическая обработка данных проводились при помощи программ «Syngo Fast View», «Adobe Photoshop CS7», «Microsoft Excel», «SPSS». Среди обследуемых было 77 женщин (47,9 %) и 84 мужчины (52,1 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средние величины морфометрических параметров ПКА ($n = 161$ составили):

1) длина основного ствола - $10,78 \pm 0,80$ мм (Min — Max = 4,03-22,61 мм; 4,59 мм; Cv = 45,70 %);

2) угол между ветвями первого порядка в диастолу, в градусах - $65,60 \pm 3,02^\circ$ (Min — Max = 20,21 — 123,04°; 18,18°; Cv = 28,41 %).

Средние величины морфометрических параметров ЛКА ($n = 161$ составили):

1) длина основного ствола - $12,06 \pm 0,73$ мм (Min — Max = 6,81-20,62 мм; 4,44 мм; Cv = 37,19 %);

2) угол между ветвями первого порядка в диастолу, в градусах - $64,10 \pm 3,29^\circ$ (Min — Max = 21,4 — 95,31°; 18,67°; Cv = 20,31 %).

Полученные данные о средних величинах угла между ветвями первого порядка коронарных арте-

Таблица 1

Варианты изменчивости морфо- и геометрических характеристик ПКА и их встречаемость (n=161)

Параметр, его диапазон изменчивости и частота встречаемости	Группы вариантов изменчивости					
Длина основного ствола (мм)	Короткие		Средние по длине		Длинные	
Диапазон изменчивости	<7,71		7,71–16,89		>16,89	
Частота встречаемости	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	36	22,4	89	55,3	36	22,4
Взаиморасположение ветвей первого порядка в зависимости от угла между ними (в диастолу, в град.)	Компактное		Равномерное		Разреженное	
Диапазон изменчивости	<47,42		47,42–83,78		> 83,78	
Частота встречаемости	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	33	20,5	96	59,6	32	19,9

рий в целом согласуются с результатами, полученными другими авторами [8, 11]. Так, согласно данным представителей отечественной школы, предсердные ветви коронарных артерий отходят под прямым углом, а желудочковые ветви — под острым [1]. Позже Л. А. Тарасовым (1962) было отмечено, что угол отхождения желудочковых ветвей варьирует от острого до тупого, а у предсердных ветвей он приближается к 180° [7]. Другие авторы указывают, что средний угол отхождения желудочковых ветвей равен 32–34°, а общее количество сосудистых разветвлений с углами от 45° до 90° преобладают при всех типах ветвления коронарных артерий [3, 4]. Данные о длине основного ствола в литературе представлены лишь для ЛКА [12].

Ввиду малой изученности вопроса о закономерностях морфо- и геометрических характеристик коронарных артерий, была исследована индивидуально-типологическая и сочетанная изменчивость длины основного ствола ПКА и ЛКА, а также углов между сосудами, являющимися ветвями первого порядка ПКА и ЛКА. Для исследования индивидуально-типологической и сочетанной изменчивости морфо- и геометрических характеристик коронарных артерий за среднюю величину признака был принят диапазон варьирования $M \pm m$. Поскольку статистически значимые половые различия указанных параметров не обнаружены, варианты изменчивости по этим параметрам рассчитывались для всех обследуемых в выборке. Доверительный интервал для длины основного ствола ПКА составил 7,71–16,89 мм, ЛКА — 7,62–16,50. Доверительный интервал для значения угла между ветвями первого порядка ПКА составил 47,42–83,78°, ЛКА — 45,43–82,77° (табл. 1, 2).

При определении типа кровоснабжения сердца многие современные авторы считают главным критерием источник формирования задней межжелудочковой ветви ПКА, в связи с чем и выделяют три типа: правовенечный, левовенечный, равномерный [9, 10].

Сочетанная изменчивость морфо- и геометрических характеристик ПКА позволила выделить 21 ее вариант, а ЛКА — 16 вариантов (табл. 3, 4).

У людей с правовенечным типом кровоснабжения сердца чаще всего — в 45,4 % случаев — наблюдаются варианты ПКА, для которых характерна средняя длина основного ствола и равномерное взаимо-

расположение ветвей первого порядка. У людей с левовенечным типом - варианты ПКА, для которых характерна малая длина основного ствола и компактное либо равномерное взаиморасположение ветвей первого порядка (28,6 и 25,7 % соответственно). У лиц с равномерным типом кровоснабжения сердца наиболее часто наблюдаются варианты ПКА, для которых характерна средняя длина основного ствола и компактное расположение ветвей первого порядка, а также длинный основной ствол и равномерное расположение ветвей первого порядка (по 27,8 % соответственно).

По результатам нашего исследования, у лиц с левовенечным типом кровоснабжения сердца не встречаются варианты ПКА, для которых характерна большая длина основного ствола и компактное взаиморасположение ветвей первого порядка, а также малая и средняя длина основного ствола, сочетающаяся с разреженным расположением ветвей первого порядка.

У лиц с равномерным типом кровоснабжения сердца не встречаются варианты ПКА, для которых характерна малая длина основного ствола и компактное взаиморасположение ветвей первого порядка, малая и средняя длина основного ствола и равномерное взаиморасположение ветвей первого порядка, а также малая и большая длина основного ствола и разреженное взаиморасположение ветвей первого порядка.

Таблица 2

Варианты изменчивости морфо- и геометрических характеристик ЛКА и их встречаемость (n=161)

Параметр, его диапазон изменчивости и частота встречаемости	Группы вариантов изменчивости					
Длина основного ствола (мм)	Короткие		Средние по длине		Длинные	
Диапазон изменчивости	<7,62		7,62–16,50		>16,50	
Частота встречаемости	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	16	9,9	121	75,2	24	14,9
Взаиморасположение ветвей первого порядка в зависимости от угла между ними (в диастолу, в град.)	Компактное		Равномерное		Разреженное	
Диапазон изменчивости	<45,43		45,43–82,77		>82,77	
Частота встречаемости	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	28	17,4	105	65,2	28	17,4

Таблица 3

Сочетанная изменчивость морфо- и геометрических характеристик ПКА (n=161)							
Варианты ПКА по взаиморасположению ветвей первого порядка в зависимости от угла между ними	Варианты ПКА по длине основного ствола	Тип кровоснабжения сердца					
		Правовенечный		Левовенечный		Равномерный	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Компактное	Короткие	2	6,1	10	29,9	—	—
	Средние по длине	3	9,0	2	9,9	5	10,6
	Длинные	7	21,2	—	—	4	9,9
Равномерное	Короткие	18	18,7	9	9,4	—	—
	Средние по длине	49	51,0	4	4,2	—	—
	Длинные	4	4,2	7	7,3	5	5,2
Разреженное	Короткие	5	15,6	—	—	—	—
	Средние по длине	14	43,7	—	—	4	12,5
	Длинные	6	18,8	3	9,4	—	—

У лиц с правовенечным типом кровоснабжения сердца преобладают варианты ЛКА, для которых характерна средняя длина основного ствола и равномерное взаиморасположение ветвей первого порядка (51,9 % случаев). У людей с левовенечным типом кровоснабжения сердца чаще всего наблюдаются варианты ЛКА, для которых характерна средняя длина основного ствола и равномерное взаиморасположение ветвей первого порядка (42,9 % случаев). У лиц с равномерным типом кровоснабжения сердца чаще всего наблюдаются варианты ЛКА, для которых характерна средняя длина основного ствола и компактное взаиморасположение ветвей первого порядка (50,0 % случаев).

По результатам нашего исследования, у лиц с правовенечным типом кровоснабжения сердца не встречаются варианты ЛКА, для которых характерна малая длина основного ствола и компактное взаиморасположение ветвей первого порядка, а также большая длина основного ствола и разреженное взаиморасположение ветвей первого порядка, у лиц с левовенечным типом кровоснабжения сердца - варианты ЛКА, для которых характерна малая и большая длина основного ствола и компактное взаиморасположение ветвей первого порядка, а также большая длина основного ствола, сочетающаяся с разреженным взаиморасположением ветвей первого порядка.

У лиц с равномерным типом кровоснабжения сердца не встречаются варианты ЛКА, для которых характерна большая длина основного ствола и

компактное взаиморасположение ветвей первого порядка, средняя и большая длина основного ствола и равномерное взаиморасположение ветвей первого порядка. Кроме того, у лиц с равномерным типом кровоснабжения сердца не встречаются варианты ЛКА с разреженным типом взаиморасположения ветвей первого порядка.

ВЫВОДЫ

Таким образом, правая и левая коронарные артерии имеют 3 варианта по длине основного ствола (короткие, средние, длинные) и 3 варианта взаиморасположения ветвей первого порядка в зависимости от величины угла между ними (в диастолу, в градусах): 1 — компактное (менее 47,42°; менее 45,43°), 2 — равномерное (47,42 ? 83,78°; 45,43 ? 82,77°), 3 — разреженное (83,78° и более; 82,77° и более, соответственно).

Представленные данные, характеризующие индивидуально-типологическую и сочетанную изменчивость морфологических характеристик коронарных артерий, значительно расширяют имеющиеся сведения о строении артериального русла сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович, В. В. О кровоснабжении различных отделов сердца / В. В. Александрович. — Здравоохранение Казахстана. - 1948. - №7. — С. 21-27.
2. Бокерия, Л. А. Сердечно-сосудистая хирургия. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л. А. Бокерия, Р. Г. Гудкова. — 2010. — М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. — 192 с.
3. Долгашова, М. А. Анализ основных морфофункциональных показателей сосудистых ветвлений коронарных артерий у людей первого и второго периодов зрелого возраста / М. А. Долгашова // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2007. — № 1. — С. 46—48.
4. Казакова, Н. В. Возрастные особенности венечных артерий сердца / Н. В. Казакова // Сб. науч. раб. по анат. кровеносн. сист. — Волгоград, 1964. — Ч. 1. — С. 149—153.
5. Кардиология. Национальное руководство: краткое издание / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 848 с.
6. Карпов, Ю. А. Стабильная ишемическая болезнь сердца: Стратегия и тактика лечения / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: ООО Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012. — 272 с.
7. Тарасов, Л. А. Особенности кровообращения сердца / Л. А. Тарасов. — Киров: Волго-Вят. кн. изд-во. Кировское отделение, 1965. — 180 с.
8. Ajayi, N. O. The impact of left main coronary artery morphology on the distribution of atherosclerotic lesions in its branches / N. O. Ajayi [et al.] // Folia Morphol. (Warsz). — 2013. — Vol. 72, № 3. — P. 197—201.

Таблица 4

Сочетанная изменчивость морфо- и геометрических характеристик ЛКА (n=161)							
Варианты ЛКА по взаиморасположению ветвей первого порядка в зависимости от угла между ними	Варианты ЛКА по длине основного ствола	Тип кровоснабжения сердца					
		Правовенечный		Левовенечный		Равномерный	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Компактное	Короткие	—	—	—	—	5	17,9
	Средние по длине	8	28,6	2	7,1	9	32,1
	Длинные	4	14,3	—	—	—	—
Равномерное	Короткие	3	2,9	4	3,8	4	3,8
	Средние по длине	56	53,3	15	14,3	—	—
	Длинные	17	16,2	6	5,7	—	—
Разреженное	Короткие	4	14,3	3	10,7	—	—
	Средние по длине	16	57,1	5	17,9	—	—
	Длинные	—	—	—	—	—	—

9. Loukas, M. The relationship of myocardial bridges to coronary artery dominance in the adult human heart / M. Loukas [et al.] // J. Anat. — 2006. — Vol. 209, №1. — P. 43–50.

10. Omerbasic, E. Prognostic value of anatomical dominance of coronary circulation in patients with surgical myocardial revascularization / E. Omerbasic [et al.] // Med. Arch. — 2015. — Vol. 69, № 1. — P. 6–9.

11. Takimura, C. K. Angiographic geometric predictors of myocardial infarction are not associated with ultrasonographic markers of plaque vulnerability / C. K. Takimura [et al.] // Arq. Bras. Cardiol. — 2006. — Vol. 87, № 2. — P. 99–105.

12. Valgimigli, M. Plaque composition in the left main stem mimics the distal but not the proximal tract of the left coronary artery: influence of clinical presentation, length of the left main trunk, lipid profile, and systemic levels of C-reactive protein / M. Valgimigli [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007. — Vol. — 49, № 1. — P. 23–31.

13. World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles — 2014. — 207 p. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128038/1/9789241507509_eng.pdf

РЕЗЮМЕ

Т. С. Жарикова, В. Е. Милуков, В. Н. Николenco

Индивидуально-типологическая и сочетанная изменчивость морфологических характеристик коронарных артерий

Главной причиной смерти и инвалидизации населения в большинстве стран мира являются заболевания сердца и сосудов. Состояние трофики тканей каждого органа определяется организацией сосудистого русла, что служит объективным критерием. Цель работы — определить индивидуально-типологическую и сочетанную изменчивость морфологических характеристик коронарных артерий взрослых людей второго периода зрелого и пожилого возраста. Исследованы коронароангиограммы 161 человека (мужчин и женщин в возрасте от 36 до 74 лет) без признаков патологических изменений коронарных артерий при помощи программ «Syngo Fast View», «ImageJ», «Adobe Photoshop CS7», «Microsoft Excel», «SPSS». Определены индивидуально-типологическая и сочетанная изменчивость морфологических характеристик коронарных артерий у людей различного возраста и пола в норме. Правая и левая

коронарные артерии имеют 3 варианта по длине основного ствола (короткие, средние, длинные) и 3 варианта взаиморасположения ветвей первого порядка: 1 — компактное (менее 47,42°; менее 45,43°), 2 — равномерное (47,42–83,78°; 45,43–82,77°), 3 — разреженное (83,78° и более; 82,77° и более, соответственно) в зависимости от угла между ними (в диастолу, в градусах). Полученные данные расширяют сведения об анатомии коронарных артерий в норме.

Ключевые слова: коронарные артерии; миокард; морфометрия; изменчивость.

SUMMARY

T. S. Zharikova, V. Y. Milyukov, V. N. Nikolenko

Individually typological and concomitant variability of morphological characteristics of the coronary arteries

Cardiovascular diseases are the leading cause of death and disability in the population in most developed countries. The organization of the vascular bed is an objective indicator of the state of the trophic tissue of any organ. The aim is to identify the individually-typological and concomitant variability of morphological characteristics of the coronary arteries in adults of the second period of mature and elderly. Materials and Methods: 161 coronary angiograms were investigated without evidence of pathological changes in coronary arteries of people of both sexes aged 36 to 74 years using the programs «Syngo Fast View», «ImageJ», «Adobe Photoshop CS7», «Microsoft Excel», «SPSS». Results: We identified the individually-typological and concomitant characteristics of the coronary arteries in people of different ages and sex in norm. Conclusions: Right and left coronary arteries have 3 types for the length of the main trunk (short, medium, long) and types of interposition of the branches of first order: 1 — compact (less than 47.420, less than 45.430), uniform (47.42 — 83.78; 45.43 — 82.77), 3 — sparse (more than 83.78, 82.77 or more, respectively) depending on the angle between them (in diastole). Received data about anatomy of coronary arteries allows a more objective approach to the definition of tactics of treatment of cardiac patients.

Keywords: coronary arteries; myocardium; morphometry; variability.

© Е. Р. Баранцевич, К. Г. Курашевич, 2015 г.

УДК [616.89-008.441-06:616.831]-07-

Е. Р. Баранцевич, К. Г. Курашевич

ПЕРСПЕКТИВЫ ВЫЯВЛЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ НА РАННЕЙ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Кафедра неврологии и мануальной терапии факультета последипломного образования Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

В настоящее время проблема алкогольных соматоневрологических расстройств весьма актуальна,

что определяется значительным удельным весом этой патологии в структуре неврологических осложнений, временной нетрудоспособностью и социально-экономическими потерями. Патогенетические механизмы поражения нервной ткани при алкоголизме сложны и многообразны. Амфифильность молекул этанола обеспечивает его распределение в организме, как в водных, так и в липидных фазах, в первую очередь в мембранах клеток центральной и периферической нервной системы [3]. Воздействие этанола на ЦНС, его способность проникать через гематоэнцефалический барьер влияет на функцию основных нейромедиаторных систем. Несмотря на то, что ацетилхолин является одним из основных нейромедиаторов ЦНС, данных о его роли в развитии алкоголизма имеется мало. Особое место среди холинергических препаратов,

Таблица 1

Оценка динамики качества жизни, регресса жалоб проводилась по опроснику SF-36 до лечения и через 60 дней терапии

	PF %	RP %	BP %	GH %	VT %	SF %	RE %	MH %
Группа I до лечения	80,8	67,8	10,9	64,8	61,4	75,35	53,3	62,5
после лечения	84,2**	72,8***	10,7	65,7	65,8**	78,2**	66,2	66**
Группа I до лечения	80,4	63,5	11,3	60,8	61,8	74,3	49,5	62,8
после лечения	83,4**	74,3***	10,7*	63,2**	63,2**	78,5**	62,8***	66,1**
Группа I до лечения	80,7	62,1	12,3	61	61,3	71	54,3	64,7
после лечения	81,7	65,7**	12,6	61,5	61,7	71,8	60**	65,5

Примечание: * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,05$; *** - $p < 0,005$.

обладающих вторичным нейропротективным эффектом, занимает ипидакрин. Механизм его действия связан с блокадой активности холинэстеразы в головном мозге и нервно-мышечном синапсе, избирательной блокадой калиевых каналов мембран, а также ингибированием бутирилхолинэстеразы, повышение концентрации которой отмечено при болезни Альцгеймера.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности препаратов нейромидин и метадоксил у больных с алкогольной энцефалопатией на ранней стадии заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытое, сравнительное, контролируемое исследование вошли 101 пациент с диагнозом алкогольная энцефалопатия вне острых неврологических состояний с высшим специальным образованием, занимающиеся интеллектуальным трудом. Средний возраст от 30 до 60 лет ($46,5 \pm 8,5$), обоего пола (мужчины — 68 %, женщины — 42 %). Длительность злоупотребления алкоголем соответствовала диапазону от 5 лет до 20 лет, в среднем $8,3 \pm 4,9$ лет.

Критериями исключения были: тяжелое состояние пациента, затрудняющее оценку клинической эффективности исследуемых препаратов; гиперчувствительность к исследуемым препаратам; наличие серьезной сопутствующей патологии, затрудняющей интерпретацию результатов лечения; неспособность пациента понять процедуру исследования или невозможность посетить врача после лечения.

Больные АЭП были разделены на 3 группы. Первую группу составили 34 пациента, получающих

нейромидин по схеме: в растворе 15 мг в/м 10 дней, далее таблетки нейромидин 20 мг 1 т 3 раза в день 2 месяца. Вторую группу составили 32 человека, получающих таблетки метадоксил 500 мг 1 т 3 раза в день 2 месяца. Вазоактивная, антиоксидантная и антигипертензивная терапия была включена при необходимости. В группу сравнения вошли 35 пациентов, получающих только вазоактивную, атиоксидантную, антигипертензивную

терапию по требованию. Исключался прием пациентами контрольной и основных групп ноотропных препаратов, витаминов, препаратов тиоктовой и янтарной кислоты.

Всем пациентам проведено нейропсихологическое тестирование, являющееся объективным способом оценки когнитивных функций - от легких нарушений до деменции, наличие депрессии и тревожных состояний (таблицы Шульте, теста «10 слов» Лурия, краткая шкала оценки психического статуса — MMSE, шкала депрессии Бека). Качество жизни определялось по опроснику SF-36. Интерпретация нейропсихологических, электрофизиологических, нейровизуализационных показателей проводилась до и после лечения методами статистической обработки с использованием современных адекватных методик математико-статистического анализа (Microsoft Excell 2003 и SPS 13.0, Past). Описательная статистика при нормальном распределении признака (в соответствии с результатами теста Колмогорова-Смирнова) представлена средним значением и стандартным отклонением ($M \pm SD$).

Перед началом терапии оценивались основные биохимические показатели крови. Инструментальное обследование включало: нейровизуализацию головного мозга, исследование когнитивных вызванных потенциалов (Р300) до и после курсового лечения [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При объективном исследовании неврологического статуса преобладала микроочаговая рассеянная

Таблица 2

Результаты анализа КВП (Р 300)

	Группа I (n = 33)			Группа II (n = 30)			Группа III (n = 34)		
	30–40 лет	40–50 лет	50–60 лет	30–40 лет	40–50 лет	50–60 лет	30–40 лет	40–50 лет	50–60 лет
Латентный период, мсек. до лечения ($M \pm m$) после лечения ($M \pm m$) р	314,3 $\pm$ 4,4 313 $\pm$ 4,6	334,5 $\pm$ 6,06 328 $\pm$ 5,1 <0,005	353,4 $\pm$ 7,9 340,2 $\pm$ 4,9 <0,005	323,1 $\pm$ 3,4 318,5 $\pm$ 2,65	333 $\pm$ 7,6 327,4 $\pm$ 6,3 <0,01	346,14 $\pm$ 7,27 336,14 $\pm$ 5,71 <0,005	325,2 $\pm$ 4,3 324 $\pm$ 4,6	346,6 $\pm$ 6,6 345,5 $\pm$ 5,8	348,1 $\pm$ 6,7 341,6 $\pm$ 4,9
Амплитуда, мкВ до лечения ($M \pm m$) после лечения ($M \pm m$) р	7,8 $\pm$ 1,12 9,3 $\pm$ 0,85 <0,005	6,4 $\pm$ 0,54 7,58 $\pm$ 0,54 <0,005	5,64 $\pm$ 0,58 7 $\pm$ 0,82 <0,005	6,72 $\pm$ 0,97 7,9 $\pm$ 0,82 <0,005	5,9 $\pm$ 0,73 7,1 $\pm$ 0,6 <0,005	5,14 $\pm$ 0,59 5,97 $\pm$ 0,48 <0,005	6,9 $\pm$ 1,4 7,16 $\pm$ 1,4	5,7 $\pm$ 0,8 5,9 $\pm$ 0,78	5,49 $\pm$ 0,51 5,63 $\pm$ 0,54 <0,05

симптоматика. После проведения курсового лечения в основных группах отмечалась значимая положительная динамика в виде практически полного регресса субъективных жалоб, уменьшения неврологической недостаточности до минимальной. Напротив, в контрольной группе достоверных различий не наблюдалось. Отмечено незначительное улучшение, что, вероятно, было связано с отменой алкоголя на период лечения. У 9 (8,9 %) пациентов выявлено нарастание мозжечковой недостаточности.

Средний балл по шкале Бека во всех группах до исследования соответствовал легкой степени депрессивных расстройств (10 – 12 баллов). У 11 (10,8 %) пациентов наблюдалась умеренная депрессия, в большей степени за счет соматических проявлений. После лечения отмечалась нормализация эмоционального фона, уменьшение показателей по шкале до нормативных значений в группах сравнения I и II и медленной положительной динамикой при условии отказа от алкоголя в контрольной группе.

Изучение динамики и выраженности когнитивных расстройств также проводилось при помощи таблиц Шульте с зафиксированным позитивным эффектом нейромидина и метадоксила ($p < 0,005$) в виде уменьшения времени, затрачиваемого на исследование, ускорение сенсо-моторных реакций. В контрольной группе была выявлена тенденция к нормализации временного промежутка с выраженной истощаемостью уже на половине исследования.

Результаты теста «10 слов» Лурия во всех группах исследования до лечения выявили преобладание забывчивости, истощаемость и нестабильность внимания. Воспроизведение соответствовало нижней границе нормы. Через час долговременная память у большинства обследуемых была снижена (М группа I = 7,7 слов; М группа II = 7,6; М группа III = 7,8). После лечения отмечалась статистически значимая нормализация долговременной памяти (М группа I = 8,2 слов; М группа II = 8; М группа III = 7,95), повышение воспроизведения слов, стабилизации внимания, уменьшение рассеянности.

Сравнительный анализ данных по шкале MMSE выявил, что средний балл до лечения во всех группах находился ближе к нижней границе нормы (26 – 27, min – max 25 – 30) и указывал на незначительные когнитивные нарушения (в большинстве случаев). После лечения в трех группах отчетливо прослеживалась положительная динамика в виде нормализации когнитивных функций, повышение суммарного показателя до 29 баллов (min – max 25 – 30).

Оценка динамики качества жизни, регресса жалоб проводилась по опроснику SF-36. В первой группе получено достоверное улучшение ($p < 0,05$) физической выносливости, активности, социальной адаптации, уменьшение болевого синдрома (вероятно, связанного с фиксацией и соматовегетативной дисфункцией – до 11 баллов по шкале Бека). Оценка

общего состояния, связанного с затратой сил на выполнение типовых занятий у пациентов оставалась сниженной. Наибольшая эффективность лечения наблюдалась во второй группе. В контрольной же группе достоверное улучшение качества жизни ($p < 0,05$) достигнуто только в шкалах RP, RE (табл. 1).

КТ и МРТ исследование головного мозга выявило: у 53 пациентов атрофические изменения (углубления кортикальных борозд преимущественно лобных долей и мозжечка), у 45 пациентов – расширение боковых желудочков до 16 – 18 мм на уровне отверстия Монро, у 43 пациентов расширение III желудочка (9 до 11 мм), перивентрикулярные зоны лейкоареоза у 38 пациентов. Эти изменения не соответствовали пограничным изменениям Р300.

Анализ показателей КВП выявил снижение амплитудных значений Р300 ниже нормативных значений во всех возрастных группах, корреляцию с возрастом и сроком злоупотребления с нарастанием амплитудных значений и нормализация латентного периода в основных группах после лечения. В контрольной группе после лечения латентный период был приближен к нижней границе нормы (табл. 2). Отсутствие выраженных изменений латентности Р300 у пациентов от 30 – 40 лет на фоне лечения и отказа от алкоголя, обусловлено изначально нормативными значениями и активной умственной деятельностью.

Таким образом, у пациентов с АЭП высока вероятность когнитивных нарушений и неврологической недостаточности уже на ранней, доклинической стадии заболевания. Включение в лечебный план антихолинэстеразных и метаболических препаратов изменяет течение заболевания, способствует благоприятному прогнозу для жизни в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранцевич, Е. Р. Эффективность нейромидина при алкогольной энцефалопатии / Е. Р. Баранцевич, О. В. Посохина, К. Г. Курашевич // Журн. неврол. и психиат. – 2011. – Vol. 111, № 3. – P. 49 – 53.
2. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М: Практика, 1998.
3. Гнездицкий, В. В. Вызванные потенциалы мозга / В. В. Гнездицкий. – М.: 2003.
4. Иллариошки, С. Н. Возрастные расстройства памяти и внимания: механизмы развития и возможности нейротрансмиттерной терапии / С. Н. Иллариошки // Неврологический журнал. – 2007. – №2. – P. 34 – 40.
5. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. – М: ОЛМА, 2007.
6. Семке, В. Я. Нейробиологические механизмы алкоголизма (по данным зарубежной литературы последнего десятилетия) / В. Я. Семке, Т. Н. Мельникова, Н. А. Бохан // Журн. неврол. и психиат. – 2002. – Vol. 102, № 8. – P. 61 – 65.
7. Harding, A. Degeneration of anterior thalamic nuclei differentiates alcoholics with amnesia / A. Harding, A. Halliday, D. Caine // Brain. – 2000. – Vol. 123, № 1. – P. 141 – 154.
8. Harper, C. Alcoholism and dementia. Neuropathology of Dementia / C. Harper, D. Corbett // Cambridge: Cambridge University Press. – 1997. – P. 294 – 306.

9. Kucera, P. Pathogenesis of alcoholic neuropathy / P. Kucera, M. Balaz, P. Varsik // Bratisl. Lek. Listy. — 2002. — Vol. 103, № 1. — P. 26—29.

10. Singleton, C. K. Molecular mechanisms of thiamine utilization / C. K. Singleton, R. Martin // Curr. mol. med. — 2001. — Vol. 1, № 2. — P. 197—207.

РЕЗЮМЕ

Е. Р. Баранцевич, К. Г. Курашевич

Перспективы выявления и лечения алкогольной энцефалопатии на ранней стадии заболевания

Обследовано 101 пациент в возрасте от 30 до 60 лет с диагнозом алкогольная энцефалопатия. Они были разделены на 3 группы: 34 больным первой группы был назначен раствор нейромидина в дозе 15 мг внутримышечно в течение 10 дней, далее нейромидин в таблетках по 20 мг 3 раза в день в течение 2 месяцев. Вторую группу исследования составили 32 пациента с включенным в план лечения метадоксилом 500 мг 1т — 3 раза в день на протяжении 2 месяцев. В группу сравнения вошли 35 больных. Вазоактивная и антиоксидантная, гипотензивная терапия была включена по требованию. В основных группах к концу курсового лече-

ния отмечена положительная динамика в состоянии больных, улучшения их качества жизни.

Ключевые слова: алкогольная энцефалопатия, нейромидин, метадоксил.

SUMMARY

E. R. Barantsevich, K. G. Kurashevich

Perspectives for diagnostic and treatment in alcoholic encephalopathy at early disease stage

101 patients with alcoholic encephalopathy, aged from 30 to 60 years, were enrolled in the study. Patients were divided into three groups: 34 patients in the treatment group received neiromidin in a dose of 15 mg in solution during 10 days and then in tabs in a dose of 20 mg three times a day during 2 months; 32 patients in the treatment group received vasoactive, antioxidant treatment and metadoxil in a dose of 500 mg three times a day during 2 months. The comparison group included 35 patients receiving only vasoactive and antioxidant treatment. To the end of treatment, the positive changes in the state of patients reflected in the decrease in the number of complaints and neurological symptoms were seen in the treatment groups.

Keywords: alcoholic encephalopathy, neiromidin, metadoxil.

© А. А. Мартынова, 2015 г.
УДК 343.375:347.01

А. А. Мартынова

СИСТЕМА СЕМЕЙНЫХ ВЗАИМО-ОТНОШЕНИЙ У ОСУЖДЕННЫХ ПО КОРЫСТНЫМ ПРЕСТУП-ЛЕНИЯМ В ИТУ В ПЕРВОНА-ЧАЛЬНЫЙ ПЕРИОД ОТБЫВА-НИЯ НАКАЗАНИЯ

Кафедра психосоматики и психотерапии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

ВВЕДЕНИЕ

Важнейшую роль в жизни любого человека играет семья. Семью осужденного можно рассматривать как семью, попавшую в трудную жизненную ситуацию, когда нарушается вся жизнедеятельность осужденного, которую он не способен преодолеть самостоятельно. Семья находящаяся в трудной жизненной ситуации — это семья, попавшая в ситуацию, объективно нарушающую жизнедеятельность членов семьи, превышающую ее обычный адаптивный потенциал и требующую для преодоления значительных психологических и материальных ресурсов. Наиболее важным для характеристики семьи является то, как семья себя ведет при столкновении с трудной жизненной ситуацией. Трудности и кризисы выступают средством

интеграции семьи, а значит, интеграция зависит от способности и умения семьи находить способы преодоления проблем. Способность семьи противостоять трудностям определяется не только индивидуальными особенностями членов семьи, но также и спецификой семейного функционирования [2].

Семья является тем институтом, который максимально воздействует на формирование личности, начиная с рождения. Семья дает средства к существованию, участвует в формировании мировоззрения, является первым коллективом, где человек учится считаться с другими, соотносить свои потребности с возможностями. Более того, в жизни человека это самый устойчивый коллектив. Роль семьи важна и в то время, пока осужденные находятся в исправительном учреждении для облегчения преодоления стрессовой ситуации у большинства из них [1].

Именно семья дает человеку возможность ощутить психологический комфорт, человеческое тепло и заботу, удовлетворенность жизнью [7]. В семье формируются определенные условия жизнедеятельности личности, в том числе и у осужденных: материальная обеспеченность семьи, причины и условия возникновения криминального поведения, влияние родителей, других родственников и членов семьи на осужденного, его правопослушное поведение и процесс исправления. Члены семьи своим собственным отношением к совершенному преступному деянию осужденного могут выражать присущую им социальную позицию (одобрение, осуждение, молчаливое согласие, активный протест, провоцирование, вовлечение в преступную

деятельность и т. д.). Они оказывают определенное воздействие на личность осужденного и могут способствовать либо исправлению, либо, наоборот, поощрению его к асоциальному и преступному поведению. Если до совершения преступления личность имеет определенное социальное положение в соответствии с профессией, социально-экономическим положением, полом, политическими возможностями, происхождением, семейным положением, то после совершения преступления человека фактически временно исключают из нормальных условий воспроизводства общества, из привычной социокультурной среды и помещают в социально-негативную среду, что не может не вызывать у него целого комплекса отрицательных социально-психологических и поведенческих проявлений [6].

Вместе с тем вопрос сохранения социально полезных связей у осужденных, по материалам специальной переписи осужденных и лиц, содержащихся под стражей, 2009 г., свидетельствует о ряде неблагоприятных тенденций. Так, больше половины осужденных (53,4 %) не пользовались возможностью пообщаться по телефону с родными и близкими, причем подавляющее большинство (49,4 %) не изъявили этого желания. В числе других причин — отсутствие технических возможностей (4,3 %), отсутствие денег (2,2 %), отсутствие родных и близких (2,0 %). Такие же неблагоприятные тенденции сохраняются и при реализации права осужденных на краткосрочные и длительные свидания [8].

Целью исследования — изучение системы семейных взаимоотношений у осужденных по корыстным преступлениям в первоначальный период отбывания наказания. Исследование было проведено при помощи: анализа медицинских карт и личных дел, полуструктурированного интервью, а также экспертной оценки особенностей поведения и системы взаимодействия с семьей у осужденных со стороны сотрудников воспитательной, режимной и психологической служб. В данном исследовании приняли участие 240 осужденных по корыстным преступлениям: 60 мужчин и 60 женщин с одной судимостью, а также 60 мужчин и 60 женщин с многократной судимостью (3—5 судимостей). Мужчины и женщины осуждены по ст. 158 УК РФ (кража), находятся на первоначальном трехмесячном этапе отбывания наказания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Важным фактором, влияющим на жизнь осужденных в колонии, является наличие семьи, детей, родителей. До приговора заключенные находились в следственном изоляторе и у них была надежда на то, что их оправдают. После суда происходит переоценка всей жизнедеятельности осужденных.

У заключенных меняется образ жизни, теряется статус, в следствии чего происходит нарушение сна, снижение веса, отсутствие аппетита, повышенная агрессивность, конфликтность, неуверенность, пассивность, сниженный фон настроения. Появляется тревога, напряженность. В итоге наблюдаются «Расстройства приспособительных реакций» (F43.2 по МКБ-10) у 96 % осужденных и только у 4 % осужденных данный вид расстройств не отмечается и они успешно адаптируются к условиям ИТУ.

Семья является одним из основных ресурсов, который и помогает осужденным приспособиться к условиям ИТУ.

Заключение одного из членов семьи неблагоприятно влияет на всю семью в целом или на ее часть (например, на диadu «муж — жена» или «мать — ребенок, отец — ребенок») [9]. Осуждение одного из членов семьи, подталкивает семью к переменам. Меняется эмоциональный климат между осужденным и другими членами семьи, меняются способы взаимодействия, а также происходит психологическое дистанцирование между членами семьи и заключенным.

По результатам полуструктурированного интервью, у осужденных в первоначальный период отбывания наказания были выявлены следующие данные (таблица).

Все данные по показателям семьи распределены равномерно. Статистически значимых различий не выявлено.

Рассмотрим основные 4 системы взаимоотношений в семье: отношения между осужденными и родителями; детско-родительские отношения; отношения между осужденными и супругом/супругой; отношения осужденных с бабушками, дедушками, братьями, сестрами.

Одной из составляющей нашего исследования явилось изучение отношений между осужденными и родителями. Отталкиваясь от наблюдений психологической службы ИТУ можно констатировать, что осужденные мужчины и женщины с одной и множеством судимостей, находясь в следственном изоляторе, получают от родителей помощь в виде писем, телефонных переговоров, и в виде материальной поддержки. Но часто встречается, что после того, как проходит суд, и осужденного переводят в ИТУ, родители прекращают всякое общение. Не все семьи готовы поддержать заключенного во время отбывания наказания. 15 % осужденных (из них 4 % мужчин с первой судимостью и 3 % мужчин с многократной судимостью, 3 % женщин с первой судимостью и 5 % женщин с многократной судимостью) в такой ситуации сталкиваются с неожиданным отношением к себе со стороны родителей, они надеются на поддержку близких, а поддержка отсутствует. 19 % осужденных (4 % мужчин с первой судимостью и 6 % мужчин с многократной судимостью)

стью, 6 % женщинс первой судимостью и 3 % женщинс многократной судимостью) склонны перекладывать ответственность на своих родных. Они обвиняют родных в том, что именно благодаря им они сейчас находятся в колонии. «Если б мне родители давали больше денег на карманные расходы, то я не стал бы воровать, и не получил бы срок». У них наблюдается потребительское отношение к родителями перенос на них ответственности за все свои неудачи. Также ряд осужденных испытывают обиду на родителей за то, что те не поддерживали их в трудной жизненной ситуации, а напротив, обвинили и осудили (19 % из них 5 % мужчин с первой судимостью и 5 % мужчин с многократной судимостью, 4 % женщинс первой судимостью и 5 % женщинс многократной судимостью). Осужденные часто считают близких виновными в своих неудачах, они отказываются разговаривать на тему семьи, но в душе остро переживают за потерянную с ними связь.

Далее рассмотрим детско-родительские отношения, проиллюстрировать которые можно типичным примером. Из беседы с осужденным: «Я не думал, что мое наказание так глубоко и ранимо отразится в душе моего сына. Мой неосознанный поступок оставил глубокую травму в душе моего сына. Со слов жены, за время отбывания моего наказания, в ребенке стал присутствовать страх и стыд перед друзьями за то, что его отец сидит. Жене пришлось устроиться на вторую работу, и воспитанием сына занималась теща. Все это я осознаю и переживаю, по сей день. Находясь в камере, заключенные убеждали, что жена из заключения ждть меня не будет, а сын будет настроен против меня. Я никак не мог ожидать, что самые близкие мне люди — родители — осудят и отвернутся от меня. Вспоминаю тепло маминых рук, ее запах и на душе становится так хорошо. А когда возвращаюсь в реальную жизнь, то понимаю, что все это мои иллюзии, за все время моего отбывания в СИЗО, родители ни разу меня не навестили, им стыдно за своего сына. И только моя Наталья поступила иначе. Она поддержала меня,

не бросила в трудную минуту и, как могла, защищала меня в глазах сына».

Анализируя детско-родительские отношения можно предположить (со слов сотрудников психологической службы), что заключенные, находясь в ИТУ, испытывают тоску по своим детям (особенно это хорошо видно у осужденных женщин). Заключенные склонны обвинять себя в том, что отсутствуют в тот момент, когда так нужны им. В колонии происходит идеализация отношений со своими детьми. Заключенные, часто находясь в ИТУ склонны «сочинять», что когда он выйдет на свободу, то сразу займется воспитанием ребенка. Несмотря на это, сотрудники психологической и воспитательной службы считают, что 90 % (23 % мужчин с первой судимостью и 16 % мужчин с многократной судимостью, 27 % женщинс первой судимостью и 24 % женщинс многократной судимостью) осужденных испытывают родительские чувства по отношению к своим детям только на территории колонии. По их мнению, как только осужденный попадает на свободу, то пропадает вся любовь и забота к своим детям. Лишь 10 % при выходе на свободу занимаются воспитанием своих детей. Это мнение не безосновательно и подтверждается данными из личных дел осужденных с неоднократной судимостью, заключенные не выплачивают алименты и уклоняются от родительских обязанностей. По статистике Федеральной службы исполнения наказаний Российской Федерации (данные на 23.01.2009) 7 из 10 женщин, освобождающихся из мест лишения свободы, отказываются от своего ребенка [3].

Обсуждая супружеские отношения осужденных, приведем один из типичных примеров заключенных женщин, что встречается в среднем от 80 до 90 % случаях как у осужденных с единичной, так и с многократной судимостью.

«С Игорем, мы долгое время жили вместе и уже планировали свадьбу. Все мечтали, вот сейчас купим квартиру и сыграем свадьбу. Я зарабатывала в основном на него, но старалась об этом не задумываться, так как очень его любила. Когда меня аре-

Объективные показатели семьи осужденных по корыстным преступлениям

Показатель		Всего, %	Мужчин с единичной судимостью, %	Мужчин с многократной судимостью, %	Женщин с единичной судимостью, %	Женщин с многократной судимостью, %
С кем проживали до осуждения	С родителями	60	13	15	14	18
	С собственной семьей	40	8	11	10	11
Состояли ли в браке на момент осуждения	На момент осуждения не состояли в браке	60	13	17	12	18
	На момент осуждения состояли в браке	40	10	8	8	14
	Зарегистрированный брак	12	2	3	3	4
	Гражданский брак	28	5	7	9	7
	Брак распался в период изоляции	10	2	2	2	4
Наличие детей	Имеют детей	59	11	16	15	17
	Не имеют детей	41	8	10	11	12

стовали, он тут же сообщил мне, что между нами все кончено. Позже от меня потихоньку отвернулись (или просто забыли, я не знаю) все подруги и друзья. И только мама продолжала писать и навещать. В тюрьме плохо относятся к тем женщинам, которых вообще никто не ждет на воле. Их не уважают, могут унижить. В колонии я познакомилась со Светой, именно она мне помогла справиться и выжить там. Говорила, что ее муж сразу же оставил и ушел к другой, а дочь воспитывает теперь мама (Светка очень переживала за девочку, ночами плакала, срывалась, злилась то на себя, то на весь мир)».

Таким образом, можно утверждать, что так поступает подавляющее большинство мужчин. По нашим данным, 90 % мужчин разрывают отношения с женами попавшими в ИТУ. До осуждения гражданский муж поддерживает и подталкивает жену к незаконному заработку, но как только та попадает в колонию, сразу от нее отворачивается и осуждает за содеянный поступок. Если жены чаще всего ждут мужей, оказавшихся в заключении, то мужчины куда менее терпеливы. И чем дольше срок, тем меньше шансов сохранить отношения. Существуют данные, свидетельствующие о том, что длительное отбывание наказания в местах лишения свободы не способствует поддержанию брачного союза, т. к. в сознании каждого из супругов идет психологически трудный процесс ломки понятий и представлений о браке и семье [5]. Наши данные согласуются с данными Т. Минязовой, несмотря на то, что здесь представлены исследования на первоначальном периоде отбывания наказаний.

Результаты анализа отношений осужденных с близкими родственниками показывают, что осужденные по-разному, относятся к своей семье. Большинство отказываются поддерживать связь со своими родными и близкими. Как правило, причиной отказа в общении является стыд перед родными за совершенные поступки (14 % из них: 4 % мужчин с первой судимостью и 3 % мужчин с многократной судимостью, 3 % женщин с первой судимостью и 4 % женщин с многократной судимостью). При общении заключенные часто рассказывают о своей семье, вспоминают интересные события касающиеся их жизни, планируют будущее и с удовольствием делятся своими мыслями, но тем не менее связь с семьей оборвали. Настоящая жизнь для них является несущественным, очень кратковременным и скоротечным периодом. Создается впечатление, что осужденные попали в ИТУ совсем недавно и выйдут в ближайшее время, а после освобождения вновь возобновятся отношения с семьей. Сотрудники психологической и воспитательной службы колонии отмечают, что полное отсутствие контакта с семьей встречается достаточно редко. Бывает, когда заключенные поддерживают связь только с определенными членами семьи (не общаются с

родителями, но поддерживают отношения с братом или сестрой).

По данным полуструктурированного интервью, можно сказать, что меняется динамика отношений родителей с осужденными, находящимися в СИЗО и осужденными, находящимися в ИТУ. После перевода заключенных в ИТУ именно родители прерывают всякое общение со своими осужденными детьми. Те осужденные, которые находятся в ИТУ отказываются от общения с родными и близкими, склонны проживать жизнь в колони в иллюзорном мире. Иллюзорный мир наблюдается в виде фантазий и иллюзий о прошлой и будущей жизни.

У 30 % (9 % мужчин с первой судимостью и 7 % мужчин с многократной судимостью, 8 % женщин с первой судимостью и 6 % женщин с многократной судимостью) заключенных обнаруживается феномен «искажения восприятия жизненного пути во временном континууме», происходит идеализация бывших отношений, а будущее проецируется без учета реальности. Осужденные склонны приближать будущее и представлять события искаженно, что было ранее нами описано [4]. Так сотрудники психологической службы ИТУ приводят следующий пример: осужденный Л. часто рассказывал, какая у него хорошая жена, а сын талантливый ребенок (занимает призовые места по шахматам). Заключенный часто повторял, что когда он выйдет, то они в первую очередь поедут на море и т. д. Но как выяснилось позже, никакой жены и сына у него нет, все отношения у него были не продолжительные. Но именно вера в то, что это все у него есть и позволяет ему выжить в настоящих условиях.

В итоге можно говорить о том, что в зависимости от сохранности/не сохранности рассмотренных систем отношений внутри семьи, семья не влияет на возникновение «Расстройств приспособительных реакций» в первоначальном периоде отбывания наказаний. Данный вид расстройств наблюдается у 96 % осужденных. При этом у каждого третьего осужденного отношения с родными и близкими сохраняются. Они поддерживают связь и получают поддержку в виде писем, посылок, телефонных разговоров и т. д. Таким образом, по данным исследования, семья представляет собой важный, социально значимый фактор в жизни осужденных. Но в первоначальный период отбывания наказания заключенный может рассчитывать только на свой внутренний ресурс, семья в этот период не оказывает существенного влияния на приспособительные реакции заключенного.

ВЫВОДЫ

1. Семья для осужденного не является значимым социальным ресурсом в первоначальный период отбывания наказания.

2. На систему внутрисемейных отношений не влияет количество судимостей у осужденных.

3. Осужденные женщины более сосредоточены в системе детско-родительских отношений, тогда как мужчины более сосредоточены в супружеских отношениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Завадская, Л. Н.* Гендерная экспертиза российского законодательства / Л. Н. Завадская, З. М. Зотова, А. С. Михлин. — Москва, 2001. — 45 с.
2. *Куфтяк, Е. В.* Жизнеспособность семьи: теория и практика / Е. В. Куфтяк // Медицинская психология в России. — 2014. — Vol. 28, №5. — 54 с.
3. *Луговская, С. В.* Социально-психологический портрет осужденных женщин, имеющих детей в условиях пенитенциарного учреждения / С. В. Луговская // Человек и образование. — 2011. — №1. — 133 с.
4. *Мартынова, А. А.* Временная перспектива осужденных по корыстным преступлениям в первоначальный период отбывания наказания / А. А. Мартынова // Ученые записки. — 2014. — №4. — 54 с.
5. *Миняева, Т. Ф.* Правовой статус личности осужденных в Российской Федерации / Т. Ф. Миняева. — М., 2001. — 44 с.
6. *Попова, Е. Э.* Семья как форма общественного воздействия на осужденных к лишению свободы / Е. Э. Попова // Российский следователь. — М.: Юрист, 2012. — №7. — 29 с.
7. *Соколов, И. С.* Неблагополучная семья - криминогенный фактор детской и подростковой преступности / И. С. Соколов // Прикладная юридическая психология. — Рязань, 2013. — №2. — 94 с.
8. *Хуторская, Н. Б.* Содержание осужденных к лишению свободы с учетом европейских стандартов: По мате-

риалам специальной переписи осужденных и лиц, содержащихся под стражей, 12 — 18. 11. 2009. / Н. Б. Хуторская. — М., 2011. — Вып. 9. — 32 с.

9. *Эйдемиллер, Э. Г.* Психология и психотерапия семьи / Э. Г. Эйдемиллер, В. В. Юстицкис. — СПб, 2008. — 38 с.

РЕЗЮМЕ

А. А. Мартынова

Система семейных взаимоотношений у осужденных по корыстным преступлениям в ИТУ в первоначальный период отбывания наказания

В первоначальный период отбывания наказания в ИТУ, система семейных отношений не влияет на возникновение «Расстройств приспособительных реакций», которые наблюдаются у 96 % осужденных. Тем не менее в семейных отношениях женщины ориентированы на детско-родительские отношения, а мужчины более сосредоточены на супружеских отношениях.

Ключевые слова: семейные взаимоотношения, первая судимость, многократная судимость.

SUMMARY

A. A. Martynova

The system of family relationships convicted for acquisitive crimes in the colony during the initial period of serving the sentence

In the initial period of serving punishment in the colony, the system of family relations does not affect the occurrence of «Disorders of adaptive reactions» observed in 96 % of prisoners. However, in family relations women focused on child-parent relationships and men are more focused on the marriage relationship.

Keywords: family relationships, first conviction, multiple convictions.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК [615.38-06:616.15]-08

**Б. Б. Баховадинов, М. А. Кучер,
А. Ю. Третьякова, Г. С. Ашурова,
Н. К. Ашуралиев**

ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСТТРАНСФУЗИОННЫХ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, НИИ Детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, Санкт-Петербург

Несмотря на достижения в области профилактики и лечения, полностью предупредить заболеваемость и смертность от посттрансфузионных осложнений не удастся. Одним из направлений профилактики посттрансфузионных гемолитических осложнений (ПГО) является проведение иммуногематологического исследования крови реципиен-

тов и доноров, позволяющее обеспечить трансфузию совместимых эритроцитсодержащих трансфузионных сред пациентам по широкому спектру трансфузионноопасных антигенов эритроцитов. Последствием несовместимой гемотрансфузии может быть ПГО, если реципиент до трансфузии имел антитела к антигенам эритроцитов донора в результате предшествующих трансфузий или беременностей [3, 6, 7, 8, 13].

Посттрансфузионные гемолитические осложнения (ПГО) остаются актуальной проблемой в медицинской практике. Несмотря на усовершенствование методов подбора совместимой трансфузионной среды для переливания пациентам, число ПГО остается высоким (1 случай на 6000 — 29000 трансфузий). ПГО возникают при взаимодействии переливаемых эритроцитов с антителами реципиента. Взаимодействие антигена с антителом на мембране эритроцита способно индуцировать цепь нейроэндокринных реакций, активацию комплемента, эффекты свертывания и цитокиновые эффекты, которые вызывают клинические проявления ПГО, особенно при АВ0 — несовместимых трансфузиях [19, 6]. При трансфузиях несовместимых эритро-

цитов по антигенам других систем крови последствия менее тяжелы, чем при АВ0 несовместимых трансфузиях [6]. С переходом на гемокомпонентную и препаратную терапию, которую диктует современная трансфузиология, частота посттрансфузионных осложнений должна была снизиться. Как ни странно, за годы перехода от переливания цельной крови к гемокомпонентной терапии, частота возникновения посттрансфузионных осложнений не только не стала меньше, а наоборот — выросла с 81,6 — 85,4 % до 90,7 % [1, 11].

Результаты исследований последних лет, проведенных гематологическим научным центром РАМН, показали, что 90,7 % осложнений возникали из-за переливания несовместимых трансфузионных сред — по системе АВ0 (61,7 %), по системе Rh-Hr (19,6 %) и по минорным антигенам (2 %) [1, 11]. Изучение материалов по посттрансфузионным осложнениям показало, что причина осложнений заключалась не в самом материале, который переливался, а в том, кто и как это делал, т.е. трансфузионную терапию осуществляли неподготовленные медработники [11].

Несмотря на достигнутые успехи в профилактике иммунологических конфликтов, обусловленных антигенами эритроцитов и антителами к ним, количество посттрансфузионных гемолитических осложнений (ПГО) не снижается [1, 3, 7, 9]. Одной из наиболее значимых причин развития иммунологических конфликтов, приводящих к ПГО, являются наличие в сыворотке реципиентов антител к антигенам эритроцитов доноров [6].

Скрининг антиэритроцитарных аллоантител у реципиентов имеет важное значение для предотвращения возможного гемолиза донорских эритроцитов и профилактики ПГО [6, 7, 20]. В соответствии с современными требованиями трансфузиологии, выявление аллоантител к антигенам эритроцитам перед трансфузией, согласно приказу Минздрава Российской Федерации от 02.04.2013 г. № 183н «Об утверждении Правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов», является обязательным.

Клинически значимыми аллоантителами принято считать антитела, выявляемые в антиглобулиновом тесте при 37°С и способные вызывать трансфузионные реакции или значительное уменьшение времени циркуляции переливаемых эритроцитов [14]. Степень клинической значимости антител оценивается по степени тяжести вызываемых посттрансфузионных реакций и осложнений, частоте их возникновения. Статистика гемотрансфузионных осложнений, вызванных антителами, отличными от анти-А, -В, -D, однозначно свидетельствует о том, что анти-с, -Е, -К, -Fya и -Jka антитела наиболее часто являются причиной гемолитических осложнений, в т. ч. и фатальных [11, 16, 19].

Ретроспективный анализ специфичности аллоантител у иммунизированных пациентов, и в первую очередь у гематологических больных, получающих множественные трансфузии, показывает, что именно эти антитела (плюс анти-С и анти-Lea) появляются раньше других и встречаются наиболее часто [5]. Количество перелитых доз крови (число антигенных стимуляций) увеличивает вероятность появления и титр нерегулярных антител к большинству групповых антигенов. По данным иностранных авторов количество аллосенсибилизированных лиц, имеющих в сыворотке иммунные антитела среди населения составляет 0,1 — 1,0 %, среди пациентов частота встречаемости антител к антигенам эритроцитов колеблется от 1 до 32 %, в зависимости от пола, категории больных, количества трансфузий в анамнезе [5, 18].

Нередко причиной развития ПГО может стать неправильное определение групп крови системы АВ0, Резус, вызванные биологическими особенностями исследуемых образцов крови пациентов [3, 6, 7].

В некоторых странах в целях уменьшения ошибок, связанных с человеческим фактором осуществляется электронный подбор гемокомпонентов пациентам, в тех случаях, когда все результаты предшествующих иммуногематологических исследований являются достаточно надежными, а компьютерная программная часть установлена на гарантии минимального риска возникновения ошибок. Преимуществами компьютерного подбора являются полный взаимосвязанный анализ фенотипа эритроцитов донора и реципиента, сохранность и обновление результатов типирования, отсутствие необходимости взятия образцов для анализа, устранение проблем при тестировании АВ0-совместимости. Тем не менее распространенность электронного подбора в западных странах пока остается невысокой (порядка 9 %) [5].

Целью исследования был анализ причин случаев ПГО, зарегистрированных в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) Республики Таджикистан.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ материалов республиканской и региональных комиссий по исследованию случаев ПГО, историй болезни из архивов ЛПУ. За период 1989 — 2014 гг. в ЛПУ было зарегистрировано 86 случая ПГО (примерно) на 850000 доз трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови, или 1 случай на 9 883, 7 доз эритроцитсодержащих компонентов крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Причинами ПГО были: несовместимость по группе крови системы АВ0 — 32 (37,3 %), по антиге-

Таблица 1

Результаты анализа причин посттрансфузионных гемолитических осложнений по ЛПУ Республики Таджикистан за 1989–2014 годы

Иммунологический конфликт по антигенам эритроцитов	Количество случаев	%	Причины ПГО
А и В системы АВО	32	37,30	Неправильное тестирование группы крови по системе АВО, индивидуальные особенности крови реципиентов, нарушения методики тестирования, неправильное тестирование на совместимость, низкий уровень знаний медицинского персонала
D системы Резус	34	39,53	Отсутствие скрининга антител и системы подбора совместимой крови, ошибки в определении резус принадлежности, низкий уровень знаний медицинского персонала
Другие антигены системы Резус (С, С ^w с, Е, е) и Келл (К)	16	18,60	
Трансфузии гемолизированной эритроцитсодержащей среды	4	4,60	Неосуществление оценки годности трансфузионной среды
Итого	86	100,00	

ну D группы крови системы Резус — 34 (39,53 %), по минорным антигенам группы крови системы Резус и группы крови системы Келл (С, с, Е, е, К) — 16 (18,6 %). В 4 случаях (4,6 %) причинами ПГО были трансфузии гемолизированных эритроцитсодержащих сред в результате их неправильного хранения без должного контроля температурного режима хранения (табл. 1).

Необходимо отметить, что 52 ПГО зарегистрированы за 1989 — 1995 гг. За последние 20 лет зарегистрировано всего 34 осложнения гемолитического типа, или 1 случай на 11 764, 7 доз эритроцитсодержащей среды. За последние 10 лет зарегистрировано всего 9 осложнений, или 1 случай на трансфузии 26 666,6 доз эритроцитсодержащей донорской трансфузионной среды. Причинами развития 78 из 86 ПГО (90,69 %) были ошибки врачей ЛПУ, 8 (9,31 %) — медицинского персонала отделений переливания крови ЛПУ и региональных центров крови.

Среди причин ПГО (табл. 2) преобладали, в основном, нарушения врачами требований стандартов качества по проведению иммуногематологических исследований — типирования групп крови, тестирования на совместимость крови донора и пациента, а также стандартов по клиническому применению продуктов донорской крови (необоснованное назначение трансфузий, неправильное хранение

гемокомпонентов). В основном нарушения были допущены из-за недостаточного уровня знаний врачей и их помощников по трансфузионной медицине, а также отсутствия технических условий для проведения иммуногематологических исследований в ЛПУ (нехватка оборудования и реагентов).

В 26 случаях осложнения были обусловлены ошибками тестирования образцов крови реципиентов и доноров; D-отрицательная принадлежность расценена как D-положительная. В 7 случаях врачи не стали определять резус-принадлежность пациентов, доверившись данным отметки в паспорте. Не

осуществлялся также поиск аллоантител к антигенам эритроцитов. Не были проведены тесты на совместимость или они были проведены малочувствительными методиками.

При идентификации групп крови системы АВО и Резус допускались нарушения методик тестирования, использовались только гемагглютинирующие сыворотки или цоликлоны анти-А, анти-В, анти-Д (супер) без тестирования перекрестным методом. Тестирования на совместимость в большинстве случаев были выполнены малочувствительными методиками, не соблюдались соотношения между сывороткой пациентов и эритроцитами доноров. Не проводилось тестирование на совместимость методами, рекомендуемыми ВОЗ, в частности трехступенчатым методом тестирования на совместимость с использованием антиглобулиновой сыворотки (сыворотки для пробы Кумбса). В 8 случаях была допущена неправильная маркировка крови донора, в контейнерах находились эритроциты других групп крови системы АВО и Резус, чем указанных на этикетках гемотрансфузионных сред.

15 ПГО были обусловлены присутствием у реципиентов аллоантител к антигенам К, С, с, Е, е, которые не были выявлены при проведении тестирования на совместимость. Типирование антигенов эритроцитов пациентов и поиск аллоантител также не были осуществлены в основном из-за отсутствия возможностей на базах центральных районных больниц.

В 55 случаях ПГО своевременно не были диагностированы врачами. Соответственно лечебные мероприятия по профилактике острой почечной недостаточности, кровотечений в связи с нарушением системы гемостаза (ДВС-синдром), ацидоза, а также противошоковые мероприятия были проведены поздно, что негативно повлияло на результаты лечения. Летальность составила 35,71 % (30 больных). В 4 случаях врачи ЛПУ не стали идентифицировать группу крови системы АВО и Резус

Таблица 2

Перечень объективных ошибок, приведших к ПГО

Перечень причин ошибок, приведших к ПГО	Количество случаев
Ошибки персонала при проведении трансфузии	9
Трансфузии измененной (гемолизированной) среды	4
Неправильная маркировка крови при заготовке	8
Ошибки персонала при проведении исследований в предтрансфузионном периоде	59
Проба на совместимость АВО и Rh не проводилась	6
Всего	86

путем проведения исследования в лаборатории ЛПУ, ограничившись имеющимися записями в документах реципиентов.

При проведении исследований образцов крови реципиентов, взятых после проведения гемотрансфузий и развития ПГО (табл. 3) удалось выявить наличие иммунных анти-А, анти-В антител в 26 случаях, в 4 случаях поиск иммунных антител не осуществлен. Иммунные антитела к антигену D системы Резус были выявлены в 32 случаях, к другим антигенам системы Резус и Келл у 16 больных, в 8 случаях поиск антител не осуществлен, или не удалось идентифицировать специфичность антител. В 4 случаях, когда осложнения были обусловлены трансфузиями гемолизированной крови, выявление аллоантител не проводили.

Результаты исследования антител для некоторых реципиентов приведены в табл. 4.

В целях профилактики ПГО с 2004 г. на базах Центров крови, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, была внедрена стандартная форма заявки ЛПУ на получение трансфузионных сред с одновременной доставкой образца крови больного для типирования и подбора совместимой трансфузионной среды. В Центрах крови после типирования крови пациента и подбора ему совместимой среды бланк-заявки с соответствующими записями вместе с совместимой трансфузионной средой возвращается в ЛПУ. В ЛПУ врачи только выполняют биологическую пробу и переливают трансфузионную среду. У больных, получивших более 100 000 доз таким образом подобранных совместимых трансфузионных сред, тяжелых реакций и осложнений не отмечалось.

Кроме того в течение 2001 – 2011 гг. были проведены однонедельные, двухнедельные тренинги для врачей учреждений службы крови страны и врачей общей лечебной сети, ответственных за осуществления трансфузионной терапии пациентам по различным разделам трансфузионной медицины при поддержке ВОЗ, Глобального Фонда и Центров по контролю и профилактике заболеваний США. Тренинги проводили по проблемам донорства, заготовки, хранения, транспортировки компонентов крови. Большое внимание было уделено проблемам рационального клинического применения компонентов крови, обеспечения иммунологической и инфекционной безопасности гемотрансфузий, стандартов качества в службе крови и клинической трансфузиологии.

Благодаря проведенным тренингам во всех регионах страны, сертифицирования врачей учреж-

Таблица 3

Характеристика выявленных аллоантител в сыворотках реципиентов, перенесших ПГО

Специфичность выявленных антител	Количество случаев выявления
Анти-D антитела	32
Анти-C, E, c, e и	16
Анти-A, анти-B, анти-AB	26
Антитела не выявлены	4
Исследования не проводились	8
Всего случаев	86

дений службы крови и общей лечебной сети удалось значительно уменьшить необоснованные трансфузии компонентов крови, неоднократно снизить количество посттрансфузионных реакций и осложнений. За последние 5 лет не зарегистрировано ни одного случая ПГО с летальным исходом. Это еще раз подчеркивает важность непрерывного обучения врачей учреждений службы крови, общей лечебной сети по международным стандартам в службе крови и клинической трансфузиологии.

В связи с внедрением с 2007 г. современных методов тестирования групп крови системы АВ0, подгрупп этой системы, 5 антигенов системы Резус, Келл, типирования антигенов эритроцитов пациентов и доноров, поиска антиэритроцитарных антител у пациентов, подбора совместимой крови трехступенчатым методом тестирования на совместимость трансфузионных сред в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, налаживания подбора совместимой трансфузионной среды на базах Центров крови число ПГО сократилось в 1,6 раза.

ВЫВОДЫ

Создание системы регистрации, анализа причин развития ПГО, тренинга врачей службы крови и общей лечебной сети по трансфузионной медицине, реформирование службы крови, позволило снизить частоту ПГО с 1 на 9 418 трансфузий эритроцитов до 1 случая на 26 666. Снижение частоты

Таблица 4

Результаты идентификации антител в сыворотке трех больных

Фенотипы тест-эритроцитов*	Результаты исследования специфичности антител		
	Больная А.	Больной Ж.	Больная И.
CwCDeek	1:16	0	0
CCDee	1:16	1:8	0
ccDEEk	0	0	1:32
Ccdeek	8	0	0
ccdEek	0	0	16
ccdee	0	0	0
ccDee	0	0	0
Специфичность выявленных антител	Анти-C	Анти-K	Анти-E

Примечание: * – фенотипы эритроцитов содержали антигены еще к 7 групповым системам, антитела к которым были исключены в результате исследования.

ПГО невозможно без повышения квалификации врачей по трансфузионной медицине, внедрения современных методов фенотипирования антигенов эритроцитов реципиентов и доноров по основным трансфузионнозначимым антигенам групп крови, пациентам, нуждающимся в многократных трансфузиях, а также девочками и женщинам фертильного возраста.

Следующим эффективным мероприятием снижения частоты ПГО должно стать выявление (скрининг) нерегулярных антител современными, чувствительными методами, с последующей (в случае положительных результатов скрининга) идентификацией антител. В случае выявления у больного клинически значимых антител необходимо осуществление трансфузии эритроцитов без соответствующего антигена. Необходимо обеспечить повсеместное использование антиглобулинового теста при проведении тестирования на совместимость между эритроцитами донора и сывороткой реципиента с иммунными антителами. Заслуживает внимания внедрение методов электронного подбора (electronic computer crossmatch), которые значительно снижают риски ошибок, связанных с человеческим фактором. Применение электронного подбора оправданно в тех ситуациях, когда все результаты предшествующих иммуногематологических исследований являются достаточно надежными, а компьютерная программная часть установлена с гарантией минимального риска возникновения ошибок. Все вышеперечисленные меры позволяют снизить риск развития посттрансфузионных осложнений гемолитического типа и степень аллоиммунизации пациентов, что ведет к улучшению эффективности и безопасности результатов компонентной гемотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аграненко, В. А. Служба крови и трансфузиология на пути в XXI столетие (состояние, задачи, перспективы) / В. А. Аграненко, Ю. С. Суханов, В. Е. Алексеев // Вестник Службы крови России. — М., 1999. — №4, С. 3—10.
2. Андреева, А. В. Совершенствование подбора совместимой по антигенам эритроцитов крови сенсibilизированным и несенсибилизированным реципиентам / А. В. Андреева // Диссертация на соискание ученой степени к. м. н. — СПб., 2003.
3. Баховадинов, Б. Б. Анализ посттрансфузионных осложнений гемолитического типа в ЛПУ Республики Таджикистан / Б. Б. Баховадинов, А. Ю. Третьякова, А. Б. Ходжиев // Трансфузиология. — 2014. — Т. 15, №1. — С. 26—27.
4. Зарецкая, Ю. М. Новые тенденции в обеспечении иммунологической безопасности гемотрансфузий / Ю. М. Зарецкая, С. И. Донсков // Новое в трансфузиологии. — СПб., 1999. — № 24. — С. 7—17.
5. Оловникова, Н. И. Иммуногематологическое обследование больных перед трансфузией донорских эритроцитов: пути оптимизации и улучшения качества тестирования / Н. И. Оловникова, Т. А. Николаева, Г. Ю. Митерев // Справочник заведующего КДЛ. — 2014. — № 6. — С. 33—46.
6. Минеева, Н. В. Посттрансфузионные гемолитические осложнения / Н. В. Минеева // Пособие для врачей. — СПб., 1997.
7. Минеева, Н. В. Как снизить число ошибок при определении групп крови АВО / Н. В. Минеева, О. Н. Кирина, Н. Е. Иванова // Новое в трансфузиологии. — Москва, 1998. — № 15. — С. 24—28.
8. Минеева, Н. В. Рациональная схема обеспечения совместимости доноров и реципиентов по антигенам эритроцитов при гемотрансфузиях / Н. В. Минеева, А. В. Андреева, Б. Б. Баховадинов // Здравоохранение Таджикистана, сентябрь 2007, приложение №1. — С. 29—31.
9. Минеева, Н. В. Оптимальная схема иммуногематологического исследования крови доноров и реципиентов перед трансфузией / Н. В. Минеева [и др.] // Здравоохранение Таджикистана, сентябрь 2007, приложение №1. — С. 46—50.
10. Моисеевская, Л. Г. Сравнительная оценка методов выявления анти-эритроцитарных антител. Диссертация на соискание ученой степени кандид. мед. наук / Л. Г. Моисеевская. — М., 2008.
11. Чанчиев, З. М. Переливание крови в историческом аспекте / З. М. Чанчиев, В. В. Чаленко // Гематология и трансфузиология. — М.: Медицина. — 2003. — №1.
12. American Association for Clinical Chemistry (AACC): RBC Antibody Identification // <http://labtestsonline.org/understanding/analytes/rbc-antibody/tab/test>.
13. Bakhovadinov, B. Certain causes of post-transfusion hemolytic complications VoxSanguinis (June 2015) / B. Bakhovadinov [et al.] // International Society of Blood Transfusion. VoxSanguinis (June 2015). — Vol. 109, Suppl. 1. — P. 338 (738).
14. Harmening, D. M. Modern Blood Banking & Transfusion Practices. 6th ed. / D. M. Harmening. — Philadelphia, 2012.
15. Hoeltge, G. A. Multiple red cell transfusion and alloimmunization. Experience with 6996 antibodies detected in a total of 159, 262 patients from 1985 to 1993 / G. A. Hoeltge // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1995. — Vol. 119, №1. — P. 42—5.
16. Perrotta, P. L. Non-infectious complications of transfusion therapy / P. L. Perrotta, E. L. Snyder // Blood Rev. — 2001. — Vol. 15, №2. — P. 69—83.
17. Petras, M. L. Red blood cell alloantibodies: a 45-year historical review at a rural tertiary care center / M. L. Petras [et al.] // Transfusion. — 2012. — Vol. 52, №6. — P. 1380—2.
18. Redman, M. A prospective study of the incidence of red cell alloimmunisation following transfusion / M. Redman, F. Regan, M. Contreras // Vox Sang. — 1996. — № 71. — P. 216—220.
19. Sazama, K. Report of 355 transfusion-associated deaths: 1976—1985 / K. Sazama // Transfusion. — 1990. — Vol. 30. — P. 583—90.
20. Приказ Минздрава Российской Федерации от 02. 04. 2013 г. № 183н «Об утверждении Правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов».

РЕЗЮМЕ

Б. Б. Баховадинов, М. А. Кучер, А. Ю. Третьякова, Г. С. Ашурова, Н. К. Ашуралиев

Пути совершенствования профилактики посттрансфузионных гемолитических осложнений

Посттрансфузионные гемолитические осложнения (ПГО) остаются актуальной проблемой в медицинской практике. Несмотря на усовершенствование методов подбора совместимой трансфузионной среды для переливания пациентам, число ПГО остается еще высоким (1 случай на 6 000—29 000 трансфузий). Цель исследования: Анализ случаев ПГО, зарегистрированных в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) Республики Таджикистан. Проведен ретроспективный анализ материалов республиканской и региональной комис-

сий по расследованию случаев ПГО, историй болезни из архивов ЛПУ. За период 1989–2014 г. в ЛПУ было зарегистрировано 86 случаев ПГО примерно на трансфузию 850 000 доз эритроцитсодержащих компонентов крови, или 1 случай на 9 418 доз трансфузионной среды. Причинами ПГО были: несовместимость по группе крови системы АВО — 32 (37,3 %); по антигену D группы крови системы резус — 34 (39,53 %); по минорным антигенам группы крови системы резус и группы крови системы Келл (C, c, E, e, K) — 16 (18,6 %). В 4 случаях (4,6 %) причинами ПГО были трансфузии гемолизированных эритроцитсодержащих сред в результате их неправильного хранения в холодильных установках без должного контроля температурного режима хранения. Причинами развития 78 из 86 ПГО (90,69 %) были ошибки врачей ЛПУ, 8 (9,31 %) — медицинского персонала отделений переливания крови ЛПУ и региональных центров крови. Снижение частоты ПГО невозможно без повышения квалификации врачей по трансфузионной медицине, внедрения современных методов фенотипирования антигенов эритроцитов реципиентов и доноров по основным трансфузионно значимым антигенам группы крови системы АВО прямым и перекрестным методами, системы Резус (C, c, E, e), Келл (K). Особенно это актуально у пациентов, нуждающихся в многократных трансфузиях, а также у девочек и женщин фертильного возраста.

Ключевые слова: посттрансфузионные гемолитические осложнения, причины, квалификация врачей, профилактика.

SUMMARY

B. B. Bahovadinov, M. A. Kucher, A. Yu. Tretyakova, G. S. Ashurova, N. K. Ashuraliev

Ways to develop the prophylaxis of post-transfusion hemolytic complications

Post-transfusion hemolytic complications (PHC) remain an urgent problem in medical practice despite the improvement of selecting methods of compatible blood transfusion for patients. The number of PHC remains still high (1 in 6 000–29 000 transfusions). Aim: to analyze cases of PHC registered in health care facilities (HCF) in the Republic of Tajikistan. Method of investigation. Retrospective analysis of materials of national and regional committees on investigation of PHC cases, histories from hospital archives. During the period 1989–2014 in health facilities were registered 86 cases of PHC approximately 850 000 doses of red blood cell transfusions containing blood components, or 1 in 9 418 doses of red blood cell-containing blood components. PHC reasons were: incompatibility of ABO blood group system — 32 (37,3 %), antigen D of blood group Rhesus factor system — 34 (39,53 %), according to minor blood group antigens of Rhesus factor and Kell blood group system (C, c, E, e, K) — 16 (18,6 %). In 4 cases (4,6 %) the cases of PHC were hemolytic transfusions of erythrocyte-containing bags as a result of improper storage in domestic refrigeration without control of temperature storage. Causes of development 78 out of 86 PHC (90,69 %) were HCF doctors' mistakes, 8 (9,31 %) — mistakes of health personnel of health facilities departments of blood transfusion and regional blood centers. Reducing the frequency of PHC is impossible without training physicians on transfusion medicine, introduction of modern methods of phenotyping erythrocyte antigens of recipients and donors on major transfusion significant blood group antigens the ABO system by direct and cross-over methods, Rhesus (C, c, E, e), Kell (K) of patients requiring multiple transfusions, as well as to girls and women of childbearing age.

Keywords: post-transfusion hemolytic complications, causes, qualification of doctors, prevention.

© И. А. Гуреева, Е. Р. Исаева, 2015 г.
УДК 616.12-008.331.1:613.86

И. Л. Гуреева, Е. Р. Исаева

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ОТНОШЕНИЕ К ЗДОРОВЬЮ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Кафедра общей и клинической психологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Категория «отношения» — одно из центральных понятий в концепции «психологии отношений», зародившейся еще в начале XX в. в школе В. М. Бехтерева. Первоначально она была очерчена А. Ф. Лазурским и С. П. Франком (1912), в дальнейшем психология отношений получила свое развитие в работах В. Н. Мясищева [2]. Основное положение данной концепции заключается в том, что психологические отношения человека представляют целостную систему индивидуальных, избирательных, сознательных связей личности с различными сто-

ронами объективной действительности [3]. Формирование отношения к здоровью — процесс весьма сложный, противоречивый и динамичный, обусловлен двумя группами факторов:

— внешними (характеристики окружающей среды, в том числе особенности социальной микро- и макросреды, а также профессиональной среды, в которой находится человек);

— внутренними (индивидуально-психологические и личностные особенности человека, а также состояние его здоровья) [1].

Возникшее отношение не остается неизменным, оно непрерывно изменяется с приобретением нового жизненного опыта. Изменчивость системы отношений скорее правило, а не исключение. Вместе с тем коррекция неблагоприятных аспектов того или иного отношения — длительный и подчас весьма болезненный для личности процесс, сопряженный с преодолением внутренних конфликтов и негативных эмоциональных переживаний.

Здоровье занимает одно из ведущих мест в системе ценностей человека. На современном этапе научного развития, который характеризуется сменой глобальной медицинской парадигмы с патоцентрической на саноцентрическую, система пред-

ставлений о здоровье человека рассматривается как расширенная концепция, включающая в себя как понятие «здоровье», так и понятие «болезнь». В рамках этой концепции данные понятия являются взаимосвязанными, а не взаимоисключающими [2, 3]. В связи с этим особое значение приобретает целенаправленное формирование правильного отношения к здоровью на ранних этапах развития личности (особая роль отводится семейному воспитанию и обучению в начальной школе) [3].

Интерес к проблемам здоровья и поведения стал расти во второй половине XX в., когда на первые места в структуре смертности и заболеваемости вышли болезни, вызванные не экзогенными (внешними), а эндогенными (внутренними) поведенческими причинами [4]. Отношение человека к своему здоровью, с одной стороны, отражает опыт индивида, а с другой — оказывает существенное влияние на его поведение. Следовательно, оно может быть рассмотрено как одна из основных «мишеней», на которую следует направить психокоррекционное воздействие специалиста, практикующего в сфере психологии здоровья.

Эффективной технологией профилактической помощи являются школы пациентов. Школа — это новые информационно-мотивационные технологии, которые должны способствовать повышению приверженности пациентов к лечению, сформировать у них мотивацию к сохранению своего здоровья, активную поведенческую позицию в поддержании здорового образа жизни и повысить ответственность пациента [5]. Это лечебно-образовательный процесс, являющийся полноправной областью здравоохранения, составной и непрерывной частью ведения пациентов. Результатом обучения в школе пациентов является прогрессивное изменение представлений пациента о заболевании и его лечении, ведущее к изменению поведения, к умению управлять лечением заболевания в активном союзе с врачом. Одна из важных задач, которую должны решать школы пациентов — это формирование у пациентов навыков и умений по снижению неблагоприятного влияния на их здоровье поведенческих факторов риска (питание, двигательная активность, управление стрессом, отказ от вредных привычек) [6].

Актуальность изучения «отношения к здоровью» на уровне индивидуального сознания обуславливается рядом причин. Во-первых, все большее беспокойство вызывают неблагоприятные тенденции состояния здоровья всех возрастных групп населения. Во-вторых, сегодня состояние здоровья российского населения приближается к тому рубежу, за которым речь может идти об угрозе национальной безопасности. В-третьих, низкий уровень санитарно-гигиенической культуры населения, при отсутствии государственной идеологии здоровья,

обуславливает рост негативных видов поведения, связанных со здоровьем [5].

В этой связи актуальным является изучение картины здоровья не только у здоровых лиц, но и у людей, страдающих хроническими соматическими или иными заболеваниями, для которых категория «здоровье» должна была бы иметь, казалось бы, несколько иное, особое значение. Научный интерес может представлять также сопоставление отношения к здоровью с отношением к собственному заболеванию и уровнем комплаентности к лечению.

Целью нашего исследования явилось изучение отношения к здоровью у пациентов с артериальной гипертензией, как пример страдания одной из форм психосоматического расстройства. Для достижения поставленной цели были сформулированы задачи:

- 1) оценить степень удовлетворенности своим здоровьем и качеством жизни, а также уровень приверженности к лечению у пациентов с артериальной гипертензией;
- 2) выявить уровень тревоги и депрессии у пациентов, находящихся на стационарном лечении в связи с обострением своего основного заболевания;
- 3) исследовать уровень субъективного контроля и установки в отношении здоровья у обследуемых пациентов;
- 4) определить специфику механизмов психологической адаптации: копинг-стратегий и защитных механизмов у пациентов;
- 5) определить и конкретизировать направления психологической коррекции для пациентов с психосоматическими расстройствами.

Для решения поставленных задач исследования использовался следующий комплекс методик: шкала оценки ситуативной и личностной тревожности (Ч. Спилбергер-Ю. Ханин), госпитальная шкала тревоги и депрессии ХАДС, методика «Иррациональные убеждения» А. Эллиса (вариант Х. Кассинова и Э. Бергера), методика для изучения механизмов психологической защиты Келлермана-Плутчика «Индекс жизненного стиля» (в адапт. НИИ им. В. М. Бехтерева), опросник Р. Лазаруса для изучения копинг-стратегий «ССП» (в адапт. НИИ им. В. М. Бехтерева), шкала оценки уровня удовлетворенности качеством жизни Н. Е. Водопьяновой, методика самооценки здоровья Дембо-Рубинштейн, анкета «Отношение к здоровью».

Исследование проведено на базе психосоматического отделения Введенской городской больницы. В нем приняли участие 62 пациента, страдающих артериальной гипертензией 2 степени и ожирением 1 — 2 степени. Средний возраст обследованных пациентов составил 49 лет.

При исследовании выраженности тревожно-депрессивных проявлений у пациентов, находившихся на момент обследования на стационарном

лечении, обнаруживался высокий уровень тревожности- как личностной ($M = 54 \pm 6$), так и ситуативной ($M = 55 \pm 7$). Депрессивные проявления не были выражены.

При исследовании иррациональных установок отмечается средний уровень выраженности нереалистичных (иррациональных) убеждений в системе отношений личности. Установлено, что пациенты воспринимают многие жизненные события негативно, преувеличивая их трагичность и значимость, часто ставят свое здоровье и благополучие в зависимость от внешних ситуаций и окружающих людей. Необходимо отметить также, что пациенты очень требовательно относятся к окружающим людям, у большинства из них обнаруживалась низкая фрустрационная толерантность, проявлявшаяся в низкой устойчивости к стрессам, к изменениям окружающего мира и нежелательным событиям. Результаты представлены в таблице.

При исследовании защитно-совладающего поведения было установлено, что у пациентов наиболее выраженными были механизмы психологической защиты – компенсация ($M = 95 \pm 8$), вытеснение ($M = 87 \pm 9$), регрессия ($M = 80 \pm 9$), реактивное образование ($M = 76 \pm 6$) и отрицание ($M = 61 \pm 5$); наиболее часто используются копинг-стратегии – принятие ответственности ($M = 91 \pm 10$), планирование решения проблемы ($M = 77 \pm 8$), поиск социальной поддержки ($M = 72 \pm 5$), самоконтроль ($M = 67 \pm 9$) и положительная переоценка ($M = 61 \pm 6$). В целом, стиль совладания со стрессовыми событиями у пациентов с артериальной гипертензией характеризуется игнорированием, стремлением к отрицанию имеющихся проблем, а если игнорировать более не удастся, то преобладают эмоционально-фокусированные стратегии преодоления, позитивная переоценка и активные поведенческие усилия по разрешению проблемы, наблюдается высокая потребность в социальной поддержке.

Исследование удовлетворенности качеством жизни показало, что пациенты критично относятся ко многим сферам своей жизни. Низкие показатели удовлетворенности были обнаружены по шкалам: личные достижения, здоровье, оптимизм, самоконтроль, положительные эмоции. В результате чего можно говорить о том, что пациенты, страдающие артериальной гипертензией, довольно часто испытывали отрицательные эмоции по поводу своего здоровья, а также были склонны пессимистично оценивать свою жизненную ситуацию. Можно предположить, что существуют сложности осмысления своей жизни, так как общий индекс удовлетворенности своей жизнью и своим существованием очень низкий ($M = 21 \pm 4$).

При исследовании отношения к своему здоровью с помощью шкалы Дембо-Рубинштейн и анкеты на отношение к здоровью четко прослеживается

Таблица 1

Показатели уровня выраженности иррациональных убеждений пациентов с артериальной гипертензией (n=62)

Шкалы	Среднее значение (M)	Ст. отклонение (CD)
Катастрофизация	27,9	5,072
Долженствование в отношении себя	26,9	6,366
Долженствование в отношении других	28,8	4,857
Низкая фрустрационная толерантность	30,7	5,504
Самооценка	28,9	6,296

ся экстернальность (внешний локус контроля) в отношении своего здоровья и низкая комплаентность в лечении на фоне завышенных требований к понятию «здоровье». Пациенты плохо различают сигналы предболезни, обращают внимание на свое состояние уже при наступлении собственно болезни. В оценке качества жизни пациенты, прежде всего, обращают внимание на свое физическое самочувствие: полноценность сна, аппетит, бодрость (или слабость), болевые ощущения и др. И реже оценивалось пациентами психологическое состояние, вероятно оно не входило в их представления о здоровье.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что для пациентов с артериальной гипертензией характерен высокий уровень тревожности как преобладающего эмоционального состояния и устойчивого свойства личности. Наблюдаются недовольство и низкая удовлетворенность качеством своей жизни, недостаточно реалистичные, т. е. иррациональные установки в отношении здоровья (катастрофизация, низкая фрустрационная толерантность, долженствование в отношении других). Также отмечается низкая комплаентность в отношении лечения и экстернальный локус контроля, особенно в отношении своего здоровья. Имея в представлении завышенный идеал здоровой личности, пациенты редко демонстрируют активную позицию в отношении сохранения здоровья, в которой ответственность за свое здоровье несет непосредственно сам человек.

Полученные результаты позволили определить наиболее актуальные направления психокоррекционных психотерапевтических воздействий для пациентов с психосоматическими расстройствами с учетом их личностных особенностей:

1) необходимо инициировать у пациентов формирование личной ответственности за свое здоровье, как можно раньше формировать у человека мотивацию к использованию оздоровительных технологий в течение всей жизни;

2) важно учитывать духовную составляющую личности – направлять усилия на формирование культуры здоровья, на создание условий для внутренней гармонии физического, психического, ду-

ховного состояния человека, а также гармонии с экологической и социальной средой;

3) необходимо повышать уровень информированности пациентов относительно своего заболевания, обсуждать доступные способы поддержания здоровья, больше времени посвящать этому на занятиях «школы пациентов», внедряя активные формы обсуждения, например, метод мотивационного интервью;

4) стратегии психотерапевтического воздействия необходимо направлять на нивелирование тревожных проявлений у обследуемых пациентов, например, эффективным может стать комплекс упражнений по психоэмоциональной саморегуляции;

5) особенно важно в психотерапевтической работе с такими пациентами разрабатывать программы, направленные на коррекцию иррациональных установок в отношении здоровья и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуреева, И. Л. Психологическое состояние пациентов в период ожидания хирургической операции протезирования клапанов сердца в условиях искусственного обращения / И. Л. Гуреева, Е. Р. Исаева // Вестник Южно-Уральского Государственного Университета. Серия «Психология». — Челябинск. : Изд-во ЮУрГУ, 2012. — Вып. 19. — Т. 304, № 45. — С. 83—87.
2. Мясичев, В. Н. Психология отношений / В. Н. Мясичев. — М. : Воронеж, 1995.
3. Лаптев, А. А. Психология здоровья / А. А. Лаптев. — М. : Медицина, 2000. — 873 с.
4. Психология здоровья: Учебник для вузов / под. ред. Г. С. Никифорова. — СПб. : Питер, 2003. — 606 с.
5. Психологические методы обретения здоровья: хрестоматия / сост. К. М. Сельчонок. — Мн. : Харвест, 2001. — 720 с.

6. Психология здоровья / под. ред. Г. С. Никифорова. — СПб. : СПбГУ, 2000. — 504 с.

РЕЗЮМЕ

И. Л. Гуреева, Е. Р. Исаева

Психологические особенности и отношение к здоровью у пациентов с артериальной гипертензией

Работа посвящена исследованию психологических особенностей и отношения к здоровью у пациентов с психосоматическими заболеваниями на примере пациентов с артериальной гипертензией. В основу исследования легло предположение о том, что важно изучать картину здоровья не только у здоровых лиц, но и у людей, страдающих хроническими соматическими заболеваниями, для которых категория «здоровье» может иметь особое значение. Вместе с этим интересно проследить соотношение параметров отношения к здоровью с уровнем комплаентности к лечению.

Ключевые слова: здоровье, тревожность, качество жизни, иррациональные установки, отношение к здоровью.

SUMMARY

I. L. Gureeva, E. R. Isaeva

Psychological characteristics and attitude to health among patients with arterial hypertension

This work is dedicated to the study of psychological characteristics and attitude to health among patients with arterial hypertension. We hypothesized that it was important to study the picture of health not only for healthy individuals, but also for people with chronic somatic diseases for whom category «health» may be of particular significance. It was also important to study correlation between attitude to health and compliance to treatment.

Keywords: health, anxiety, quality of life, irrational purpose, attitude to health.

ПАМЯТКА ДЛЯ АВТОРОВ

«Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» — официальный научный журнал ПСПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

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

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- в помощь практическому врачу;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов;
- реклама.

Общими критериями работ, принимаемых для публикации в «Ученых записках СПбГМУ», является актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Обычной формой рукописи является оригинальная статья, текст которой включает в себя введение, материалы и методы исследования, результаты проведенной работы, обсуждение результатов, список литературы.

Обзоры, лекции, статьи по истории медицины и работы, доложенные и одобренные Научным советом СПбГМУ, принимаются после предварительного согласования с Редакцией или по ее заказу.

Правила рецензирования статей:

1. Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное закрытое рецензирование) материалов, соответствующих ее тематике, с целью их экспертной оценки.
2. Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи.
3. Один из рецензентов является членом редколлегии журнала
4. Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное закрытое рецензирование) рукописей.
5. На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высылается автору (соавторам) на доработку или отклоняется.
6. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ
7. Редакция обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса
8. Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.
9. Статьи, посвященные диссертационным исследованиям, публикуются в журнале бесплатно.

Документы, необходимые для представления статьи в редакцию:

- 1) статья на бумажном носителе в 2-х экземплярах с подписями всех авторов статьи с указанием их должностей и званий, рабочих адресов и телефонов для связи, а также с подписью руководителя подразделения;
- 2) электронный вариант статьи на CD-диске, соответствующий бумажному варианту;
- 3) направление от учреждения для публикации статьи в журнале «Ученые записки СПбГМУ»;
- 4) экспертное заключение руководителя об отсутствии в материале статьи сведений, не подлежащих опубликованию, подтверждением, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, сообщением о возможном конфликте интересов;
- 5) письмо-сопровождение, подтверждающее передачу прав на публикацию статьи в неограниченном количестве экземпляров, с подписями всех авторов.

Электронные версии статей, полученные через Интернет, без оригиналов указанных выше документов редакцией не рассматриваются.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в такой последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

ЮРИДИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ

Подача рукописи означает, что описываемая работа не публиковалась ранее; что она не находится на рассмотрении где-либо еще; что ее публикация одобрена всеми авторами (соавторами) и организацией, где была выполнена работа.

Автор (соавторы) предоставляют издателю на срок до 10 лет следующие права:

- право на воспроизведение работы без ограничения тиража экземпляров;
- право на опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение произведения;
- право на распространение произведения любым способом, в том числе через Интернет;
- право на публичное использование и демонстрацию произведения в информационных, рекламных и прочих целях;
- право на доведение до всеобщего сведения;
- право на переработку произведения и внесение изменений;
- право на использование метаданных произведения (название, имя автора (правообладателя), аннотация, библиографические материалы и пр.) путем распространения и доведения до всеобщего сведения, обработки и систематизации, а также включения в различные базы данных и информационные системы;
- право переуступить на договорных условиях частично или полностью полученные по настоящим правилам публикации права третьим лицам без выплаты автору (соавторам) вознаграждения.

Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора (соавторов) с правилами журнала.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статьи представляются в редакцию на дисках (CD-диск), подготовленных на любом IBM-совместимом компьютере в текстовом редакторе «Word» (версия 7.0 и выше) с распечаткой текста на белой бумаге в двух экземплярах. Работы должны быть напечатаны шрифтом TimesNewRoman, 14 кеглем, через два интервала с полями сверху — 20 мм, слева — 30 мм, справа — 10 мм, снизу — 20 мм. Все страницы статьи должны быть пронумерованы арабскими цифрами.

Таблицы. Каждая таблица должна быть напечатана на отдельной странице, иметь номер и название. Все графы в таблице должны иметь заголовок, сокращения слов в таблице допускаются только в соответствии с требованиями ГОСТ 1-5-68. Ранее опубликованный материал указывается в форме ссылки в конце заголовка таблицы. При внесении в материал таблиц изменений, необходимо предоставить письменное разрешение на воспроизведение от их автора (владельца).

Рисунки должны быть выполнены в двух экземплярах на одной стороне отдельных листов плотной белой гладкой бумаги или ватмана, размером не более 20×30 см, черной тушью; микрофотографии и рентгенограммы — на глянцевой бумаге (холодный глянец). Размер фотографий — 9×12 см. На обратной стороне каждого рисунка или фото указываются ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка и отмечается верх и низ. На рисунке должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подрисуночные подписи. Для всех иллюстративных материалов в тексте указывается их место. Для иллюстраций (рисунков, схем, диаграмм, фотографий), имеющих **электронную версию**, необходимо предоставлять ее **в виде отдельного файла в форматах tif, psx, bmp, xls** и т. п. на CD-диске. Для ранее опубликованных иллюстраций необходимо указать оригинальный источник в форме ссылки в конце подписи. При внесении в материал иллюстраций изменений, необходимо предоставить письменное разрешение на воспроизведение от их автора (владельца). Люди, изображенные на фотографиях, не должны быть узнаваемыми, либо автор должен предоставить в редакцию письменное разрешение на публикацию этих иллюстраций от лица, изображенного на фотографии.

Для *оригинальной статьи* суммарный объем (текст, иллюстрации, список литературы, резюме на русском и английском языках и ключевые слова) не должен превышать 10 страниц (бумага А4), напеча-

танных 14 кеглем, через 2 интервала. *Краткое сообщение* (до 4-х страниц) оформляется аналогичным образом, число иллюстраций и таблиц — не более трех, список использованной литературы в краткое сообщение не включается, резюме не требуется.

Объем и оформление других видов работ (обзоры, лекции или иное) согласуются с Редакцией заранее.

СТАТЬИ, НАПРАВЛЕННЫЕ В ЖУРНАЛ, ДОЛЖНЫ ИМЕТЬ

Титульный лист (печатается на отдельной странице) включает: 1) название статьи; 2) ФИО автора (соавторов); 3) ученую степень автора (соавторов); 4) место (места) выполнения работы, служебный адрес (адреса) и телефон; 5) фразу «Авторы ознакомлены с памяткой для авторов и полностью согласны с имеющимися требованиями»; 6) подпись автора (соавторов); 7) источники финансирования. В нижней части этого листа следует проставить должность, ученое звание, степень, а также телефон, факс и e-mail (если имеются) автора, с которым Редакция будет поддерживать связь.

Данные об авторах указываются в последовательности, которая определяется их совместным решением и подтверждается подписями на титульном листе. Иные лица, внесшие вклад в выполнение работы, недостаточный для признания авторства (не могущие принять на себя ответственность за содержание работы, но оказавшие техническую, финансовую, интеллектуальную помощь), должны быть перечислены (с их письменного разрешения) в разделе «Выражение признательности» после текста статьи.

Список литературы (печатается с новой страницы) составляется в алфавитном порядке: сначала работы отечественных авторов, затем иностранных авторов. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов. В тексте статьи ссылки нумеруются в квадратных скобках: [1], [3 – 6], [8, 9].

Фамилии иностранных авторов, упоминаемые в тексте статьи, даются в оригинальной транскрипции.

Резюме, объемом не более 150 слов, в котором коротко, но исчерпывающе излагается основное содержание работы. Резюме должно включать ФИО авторов, название работы и место ее выполнения; *ключевые слова* (не более 6), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Вся указанная информация приводится **на русском и английском языках**.

ЭТИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ

Защита прав человека и животных. Рукописи, подаваемые на публикацию, должны содержать заявление о том, что исследования с участием человека/людей одобрены соответствующим комитетом по этике и проводились в соответствии с законодательством.

Соблюдение прав пациентов и конфиденциальность. Пациенты имеют право на соблюдение конфиденциальности, которую нельзя раскрывать без их согласия. Информация, позволяющая установить личность, включая ФИО пациентов, номера больниц и историй болезней, не должна публиковаться в виде письменных описаний и фотографий без предоставления письменного согласия пациента или его законного представителя. Авторы статьи должны предоставить в Редакцию письменное информированное согласие пациента или его законного представителя на распространение информации и сообщить об этом в статье.

РАЗНОЕ

1. В статью рекомендовано включать не более 5 соавторов.
2. Титульный лист в общий объем оригинальной статьи или краткого сообщения не включается.
3. В материалах, направленных в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.
4. Все сокращения и аббревиатуры, используемые в статье, должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании, кроме символов химических элементов и сокращенных названий метрических единиц.
5. Исправленные автором после рецензирования и перепечатанные рукописи возвращаются в редакцию не позднее одного месяца, а исправленные гранки — через одну неделю.
6. Авторский гонорар и оплата труда по рецензированию рукописей не предусмотрены.
7. Материалы, не принятые к печати, возвращаются авторам по их заявлению по месту нахождения Редакции журнала не позднее, чем в течение трех месяцев с момента отказа в печати.

8. Один авторский экземпляр журнала можно получить в Издательстве СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Электронная версия журнала размещается в Интернете по адресу <http://1spbgmu.ru/ru/>. Рассылка авторских экземпляров журнала почтой не осуществляется.

**ОФОРМЛЕННЫЕ В СООТВЕТСТВИИ С НАСТОЯЩИМИ ПРАВИЛАМИ РУКОПИСИ
СЛЕДУЕТ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:**

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8,
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Редакция журнала «Ученые записки СПбГМУ».

телефон: 338-66-77, 338-70-07
факс: 8 (812) 338-66-77
e-mail: nauka@spb-gmu.ru
www.1spbgmu.ru/ru/

Главный редактор — академик РАН, профессор *С. Ф. Багненко*

Зам. главного редактора — профессор *Э. Э. Звартау*

Зам. главного редактора — чл.-корр. РАН, профессор *Ю. С. Полушин*

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Сообщаем Вам, что на журнал «Ученые записки» проводится подписка по каталогу «Пресса России». Подписной индекс для организаций и частных лиц — **29248**.

Информацию о подписке на журнал «Ученые записки» Вы также можете получить в издательстве СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Адрес: 193089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8

Телефон: (812) 338-66-77

Факс: (812) 338-66-77

REGULATIONS FOR AUTHORS

The «Record of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University» («Record of IPP-SPSMU») is the official journal of the IPP-SPSMU. It publishes reports on the problems of medical science, practical work and teaching.

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

The journal offers the following sections:

- editorials;
- original papers;
- reviews and lectures;
- discussions;
- to assist the practitioner
- brief information;
- history and present day events;
- historical calendar;
- information on the schedule of conferences, symposia, and congresses;
- advertisement.

The general criteria for publication of a manuscript submitted to the «Record of IPP-SPSMU» are novelty and actuality of the presented material, its theoretical and practical value. The accepted form of a manuscript is the original text incorporating introduction, materials and methods, results, discussion, and summary (in Russian and English).

Reviews, lectures, and papers approved by the Scientific Board are admitted for publication after the Editorial Board approval.

Rules of the articles reviewing:

1. The Editorial board provides practitioner led assessment (double-blind review) of the materials according to their category for the expert assessment.
2. All reviewers are the acknowledged experts on the subject of the reviewed materials and have publications on the subject of the reviewed article during the past 3 years.
3. One of the reviewers is a member of the Editorial board.
4. The Editorial board provides practitioner led assessment (double-blind review) of the manuscripts.
5. Based on written reviews and the conclusion of the Editorial board of the manuscript is accepted for publication, sent to the author (co-authors) for revision, or it is rejected.
6. In case of refusal in publication of article, the Editorial board sends a reasoned refusal to the author.
7. The Editorial board is obliged to send copies of reviews to the Ministry of Education and Science of the Russian Federation upon receipt of the corresponding request at the editorial office.
8. The reviews are kept at the publishing house and the editorial office for 5 years.
9. The articles devoted to the dissertation research are published in the journal free of charge.

The documents to be presented to the Editorial Board are:

- 1) the article on the paper sheet in two copies with signatures of all co-authors, their posts and ranks, office telephones for communication, and the department chief signature;
- 2) an electron variant of the article on a CD-disc;
- 3) recommendation from the office for publication of the paper in the journal «Record of IPP SPSMU»;
- 4) an expert conclusion from the office supervisor on the absence of any information not to be published; on confirmation of the fact that the material presented had not been published in other journals nor has been accepted by other publishing organizations; as well as information on the possible conflict of interests;
- 5) a covering letter confirming transfer of the rights on publication of the article in unlimited number of copies signed by all authors.

The electron versions of the articles without the above mentioned documents are not accepted.

The Editorial Board is authorized to publish the accepted manuscripts in the most optimal manner for the Journal.

LEGAL REQUIREMENTS

Submission of a manuscript for publication signifies that the work had not been published anywhere; that it had not been accepted by any other publishing house; that its publication was approved by the authors and by the institution where the work had been done.

The author/co-authors grant the Publishing House — for ten years — the following rights:

- to reprint the work without restriction of the copies;
- to publish, promulgate and duplicate the work;
- to distribute the work by any method, including Internet;
- to openly use and demonstrate the work for information and advertisement;
- to make corrections and to recast the text;
- to use the metadata (the title of the work, the author's name, annotation, bibliographic material etc.) for distribution and promulgation, for correction and systematization, for including the information into various data bases and other information systems;
- to cede the information as a whole or partially - in accordance with the rules currently in force - to a third person (royalties are not provided).

Submission of a manuscript to the Editorial Board is a confirmation of the author(s) agreement with the requirements.

MANUSCRIPT PREPARATION

A manuscript of a Regular Article should be printed in triplicate, double-spaced using 2.5 cm wide margins all around, and restricted to 10 A4 numbered pages. The space allotted should incorporate all sections of the manuscript, including the numbered, alphabetically arranged, and full (with titles in quotation) List of References. In the text, the references are given as figures in the square parentheses. Figures and/or photos are submitted on the separate sheets, with indication of their optimal place on the left margins of the text. Up to six single (9×12 cm) or two composite (14×18 cm) halftone photos ready for PC-scanning are accepted, each one with a scale bar, markings (if necessary), and figure legends as well as magnifications and staining modes on a separate sheet. All illustrations should be identified on the back with figure number, running title of the paper, name of the first author, and an arrow indicating the top. Short Communication should not exceed four pages, with three single or one composite photos, ten quotations, and the arrangement as in a Regular Article. Style and length for the Review Articles, Lectures, and History of Medicine Articles are to be stipulated with the Editor before the manuscript submission.

Manuscripts not conforming to the Regulations will be returned to the authors without assessment.

Title page. The title page bears the name(s) of the author(s), the title of the manuscript, the institution(s) where the work was done, all addresses and signatures of the authors. On the bottom of the Title Page, a full name, person's duties, academic degree(s), affiliation, as well as the address, phone, facsimile, and e-mail coordinates are placed as to the author to whom the Journal should communicate.

Summary. Summary should written (150 words or less) on a separate sheet and followed by up to six key words, in italics, on a separate line.

Disk Submission. The CD-disk file of all sections of the paper, except for photos, should accompany the manuscript prepared on PC-IBM (not Apple Mackintosh) compatible computer. Include an ASCII version on the disc, together with the word-processed version.

ETHICS STANDARDS

Defence of the rights of people and animals. A manuscript to be submitted should include a statement that the investigation of the problems concerning human beings and animals had been approved by a corresponding Commission on Ethics and had been carried out in full accordance with the legislation.

Observation of the patient's rights and confidence. A patient has a right to confidence that cannot be violated without his/her consent. The data on the patients name, the hospital number, and the case history are not to be disclosed by written description and photos without written consent of the patient or his legal representative. The author of a manuscript should produce a written consent of the patient or his/her legal representative to spreading of the data and mention the fact in the manuscript.

MISCELLANEOUS

1. The number of the authors should not exceed five persons.
2. Title page, summary, any figures, and figure legends are not included in the space allotted to a manuscript, of either Regular Article or Short Communication type.
3. All measurements should be presented in the symbols of the Numerical System except the values with specific notations.
4. All abridgements and abbreviations — except the chemical element symbols and the metric system units — should be deciphered when first mentioned in the text.
5. It is advisable for the contributors to return the revised and re-printed versions of the manuscripts, and also the approved galley proofs within one month and one week after receipt, respectively. Otherwise, publishing of the manuscripts can be delayed.
6. The author and the reviewer royalties for the papers revised and published are not provided for.
7. A manuscript rejected by the IPP SPSMU may be returned to the authors at the Editorial Board office on receiving a request within 3 months.
8. The author's copy of the journal may be obtained in the Editorial office. The electronic version of the Record as given in Internet the address is <http://www.spb-gmu.ru>. Delivery of the Journal to the authors is not provided.

SUBMISSION ADDRESS:

197022, St. Petersburg, 6-8 Lev Tolstoy str.,
the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University
Editorial Office of the journal «Records of SPbSMU»

Tel.: 7 (812) 338-66-77, 338-70-07
Fax: 7 (812) 338-66-77
e-mail: nauka@spb-gmu.ru
www.1spbgmu.ru/ru/

Editor-in-chief — S. F. Bagnenko, MD, PhD, DMSc, academician of RAMS, professor

Deputy Editors — E. E. Zvartau, MD, PhD, DMSc, professor

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

Обложка и художественное оформление *Е. В. Корнилова*

Журнал зарегистрирован
Государственным комитетом Российской Федерации по печати.
Свидетельство № 017631 от 22 мая 1998 г.
Подписано в печать 30.11.2015. Формат бумаги 60×90¹/₈.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 13,25. Тираж 1000 экз. № 987/15.
Издательство СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8.

© УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2015