

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 XXIII · № 2 · 2016

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
2016

# СОДЕРЖАНИЕ

## Обзоры и лекции

Л. А. Александрова

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГАММА-ГЛУТАМИЛТРАНСПЕПТИДАЗЫ  
В ЭНЗИМОДИАГНОСТИКЕ ..... 6

В. А. Губкина, В. И. Трофимов, Л. Н. Цветкова, Т. Е. Погода, Ю. И. Муморцев, Д. А. Сунцов

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКАЯ  
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПОЖИЛЫХ ..... 11

Ж. И. Ионова, Е. Г. Сергеева, О. А. Беркович, С. Н. Пчелина, Е. И. Баранова

РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ АКТИВАТОРА ПРОЛИФЕРАЦИИ ПЕРОКСИСОМ-АЛЬФА И ГАММА-2  
В ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА ..... 15

С. Н. Бардаков, С. А. Живолупов, Е. Р. Баранцевич, М. В. Захаров, И. Н. Самарцев

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ  
ПРИБРЕТЕННОЙ МИАСТЕНИИ. Часть 1: диагностика ..... 20

## Организация здравоохранения

### *Исследовательский протокол*

Г. Е. Иванова, Е. В. Мельникова, А. А. Шмонин, Д. М. Аронов, А. А. Белкин, А. Ф. Беляев, Р. А. Бодрова,  
М. Г. Бубнова, Т. В. Буйлова, И. Е. Мишина, В. В. Никифоров, С. В. Прокопенко, А. М. Сарана, Л. В. Стаховская,  
А. Ю. Суворов, Д. Р. Хасанова, М. Б. Цыкунов, Н. А. Шамалов

ПИЛОТНЫЙ ПРОЕКТ «РАЗВИТИЕ СИСТЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ  
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ». ПРОТОКОЛ ВТОРОЙ ФАЗЫ ..... 27

## Оригинальные работы

Ж. В. Береза, Е. Р. Исаева, С. В. Горбатов, Д. С. Антипина

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И СЕМЕЙНЫЕ ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ КОММУНИКАЦИИ  
МАТЕРЕЙ НАРКОЗАВИСИМЫХ ..... 35

Е. Л. Заславская, В. А. Ионин, О. В. Листопад, С. Е. Нифонтов, К. Н. Маликов, А. В. Соболева, Е. И. Баранова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН  
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ..... 39

О. В. Иванов, В. Н. Клименко, В. И. Новик, Г. В. Николаев

ИММУНОЦИТОХИМИЯ – МЕТОД ВЫБОРА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ  
ОПУХОЛЕВЫХ ПЛЕВРИТОВ НЕЯСНОЙ ЭТИОЛОГИИ ..... 42

И. Ма, А. С. Улитина, В. А. Ионин, Е. Л. Заславская, В. В. Мирошникова, А. А. Пантелеева, О. Д. Беляева,  
Е. А. Баженова, О. А. Беркович, С. Н. Пчелина, Е. И. Баранова

С(-344)Т-ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ, РИСК МЕТАБОЛИЧЕСКОГО  
СИНДРОМА И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО  
РЕГИОНА РОССИИ ..... 46

Л. Г. Заславский, В. Д. Косачев, А. Б. Хуршилов

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МИАСТЕНИИ  
В ОТДАЛЕННЫХ ПЕРИОДАХ ЗАБОЛЕВАНИЯ ..... 49

Т. Б. Баззи, И. В. Деева

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРИРОДНЫХ  
ФАКТОРОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЗВОНОЧНИКА В СОЧЕТАНИИ  
С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ..... 54

М. Б. Гудиева, С. В. Дора, А. Р. Волкова, Н. Э. Пейкришвили, Е. С. Шилова

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ У БОЛЬНЫХ  
ДИФфуЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ ..... 59

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

ВЛИЯНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС  
У РАБОТНИКОВ МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА ..... 61

## Краткие сообщения

Э. В. Карслиду, В. В. Шаповалова, А. С. Анохина, Г. А. Косач

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИСХОДНОГО УРОВНЯ ЗНАНИЙ СТУДЕНТОВ  
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ПО ПРОБЛЕМЕ «ВНУТРЕННЯЯ КАРТИНА БОЛЕЗНИ» ..... 65

Э. В. Посохова, Е. А. Никанорова

ПЕРВЫЙ ОПЫТ УЧАСТИЯ СТУДЕНТОВ I-II КУРСА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА  
В ОВЛАДЕНИИ ПРАКТИЧЕСКИМИ НАВЫКАМИ ОЦЕНКИ ВЫРАЖЕННОСТИ АУТОДЕЗАДАПТАЦИИ  
У ИХ РОДНЫХ И БЛИЗКИХ ..... 65

В. В. Шаповалова

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИСХОДНОГО УРОВНЯ ЗНАНИЙ ВНУТРЕННЕЙ КАРТИНЫ БОЛЕЗНИ  
СТУДЕНТОВ I-V КУРСОВ ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА ..... 66

Е. А. Никанорова, Д. Б. Пази

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ ФОРМИРОВАНИЕ У СТУДЕНТОВ НАВЫКОВ СИСТЕМНОГО ПОДХОДА  
К ИССЛЕДОВАНИЮ БОЛЬНОГО НА КАФЕДРЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ ..... 67

Э. В. Карслиду, Т. Н. Овсепян, М. Г. Аленкина, А. Н. Хрипунова

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИСХОДНОГО УРОВНЯ ЗНАНИЙ СТУДЕНТОВ ЛЕЧЕБНОГО  
ФАКУЛЬТЕТА ПО ПРОБЛЕМЕ «ВНУТРЕННЯЯ КАРТИНА БОЛЕЗНИ» ..... 68

А. С. Кознаков

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА СИНДРОМА ПСИХО-СЕНСОРНО-АНАТОМО- ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ  
АУТОДЕЗАДАПТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ОБРАТИВШИХСЯ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКУЮ  
ПОЛИКЛИНИКУ ..... 69

К. П. Пименов

СИНДРОМ ПСИХО-СЕНСОРНО-АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АУТОДЕЗАДАПТАЦИИ  
У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ОДОНТОГЕННЫМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ ЧЕЛЮСТЕЙ ..... 69

## 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.  
Д. А. Лиознов – 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

D. A. Lioznov – 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.

© Л. А. Александрова, 2016 г.  
УДК 615.355

Л. А. Александрова

## НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГАММА- ГЛУТАМИЛ-ТРАНСПЕПТИДАЗЫ В ЭНЗИМОДИАГНОСТИКЕ

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

### ВВЕДЕНИЕ

Клиническая энзимодиагностика включает несколько десятков тестов, успешно используемых для ранней постановки и дифференциации диагноза, получения информации о развитии возможных осложнений и эффективности применяемой терапии. Однако один и тот же энзиматический сдвиг может являться звеном патогенеза или характеризовать вторичные механизмы, сопутствующие данной форме патологии, или, наконец, быть связанным со стереотипной, неспецифической реакцией организма на заболевание, такой как стресс. Развитие энзимодиагностики преимущественно идет по двум перспективным направлениям: по пути поиска новых специфических маркеров и по пути использования уже известных, но при других патологиях, путем усовершенствования методов и уточнения референсных значений. В последнее время интерес исследователей привлекает давно известный в клинической медицине фермент гамма-глутамил-транспептидаза (ГГТП), повышение которого в крови связывают с воспалительными заболеваниями печени. Наряду с аланинаминотрансферазой и аспартатаминотрансферазой, ГГТП признана бесспорным маркером гепатобилиарных

нарушений [16]. Однако ГГТП не является специфичной для печени, а экспрессируется практически во всех клетках, преимущественно обладающих высокой секреторной и абсорбирующей способностью: эпителиальных клетках, выстилающих желчные пути, печеночные каналы, проксимальные каналы нефрона, в панкреатических экзокринных клетках и выводных протоках, в ворсинчатых клетках тонкой кишки [1].

Со времени получения в чистом виде из почки овцы в 1950 г. ГГТП, выделенная из разных источников — от микроорганизмов до млекопитающих, включая кровь и органы человека, достаточно подробно изучена, что позволило по-новому взглянуть на роль этого фермента в метаболизме, патогенезе ряда заболеваний и использовании его в энзимодиагностике.

### СТРУКТУРА И ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ГГТП

Гамма-глутамил-транспептидаза (гамма-глутамил-трансфераза, EC2.3.2.2) представляет собой эволюционно консервативный мембраносвязанный фермент, гликопротеин, который специфичен для расщепления  $\gamma$ -глутамильной связи в молекуле глутатиона (GSH) и переноса  $\gamma$ -глутамильной группы либо на молекулу воды (гидролиз), аминокислоту либо пептиды (транспептидация).

Гетеродимерный белок ГГТП человека детерминируется семейством гена, состоящим, по крайней мере, из семи различных локусов, преимущественно расположенных на длинном плече хромосомы 22 [38]. Белок экспрессируется в виде отдельного полипептида, который затем расщепляется с помощью специфической протеазы, с образованием тяжелой (68 кД) и легкой (22 кД) цепей. Тяжелая цепь располагается внутри клетки, содержит трансмембранный домен и внеклеточный компонент, находящийся на наружной мембране клетки и связывающий легкую цепь, на которой локализован активный центр ГГТП (рис. 1). В естественных условиях тяжелая цепь не только обеспечивает привязку легкой цепи к клеточной мембране, но также участвует в аутопроцессинге и модифицирует каталитическую активность фермента [6].

ГГТП обнаружена в клетках почек, печени, поджелудочной железы, эпидидимиса, семенных канальцев [16]. В недавнее время показана высокая активность фермента в сосудистой эндотелии, макрофагах периферической крови [3, 4]. Как видно из данных таблицы, в почках активность фермента в 7000 раз превышает показатели в сыворотке крови; в печени — в 500 раз больше, чем в сыворотке; в поджелудочной железе содержание выше, чем в сыворотке крови, в 650 раз.

Сывороточный фермент имеет множественные формы, выявленные с помощью высокоэффективной

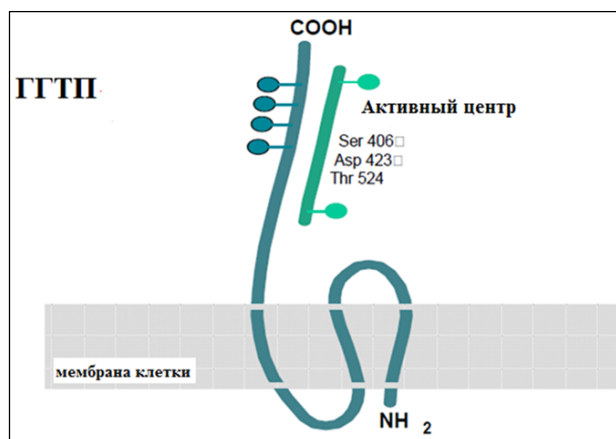


Рис. 1. Активный центр гамма-глутамил-транспептидазы [6]

жидкостной хроматографии и, вероятно, связанные с посттрансляционной модификацией, которую определяют множественные сайты гликозилирования на поверхности белка [14].

### РОЛЬ ГГТП В МЕТАБОЛИЗМЕ ГЛУТАТИОНА

Глутатион (GSH) – важнейший тиолсодержащий трипептид – содержится во всех клетках организма и выполняет множество важнейших функций в клетке: обеспечивает окислительно-восстановительный потенциал клетки; участвует в активации транскрипции генов, в том числе некоторых антиоксидантных ферментов, а также ингибировании редоксзависимых путей активации апоптоза; входит в систему детоксикации и антиоксидантной защиты, предупреждения и ограничения окислительного стресса [3, 4, 33]. В качестве внутриклеточного регуляторного сигнального пептида играет ключевую роль в физиологических и патофизиологических процессах, включая воспаление, иммунный ответ, апоптоз [28, 33, 37].

Около 90 % GSH-плазмы крови синтезируется в печени, и его транспортировка внутрь клетки осуществляется путем его распада и ресинтеза в  $\gamma$ -глутамильном цикле (рис. 2). ГГТП – единственный фермент этого цикла, расположенный на наружной поверхности цитоплазматической мембраны, запускает его, являясь первым и лимитирующим ферментом процесса катаболизма и синтеза *de novo* GSH. ГГТП, расщепляя  $\gamma$ -глутамильную связь в молекуле внеклеточного GSH, дает возможность клетке использовать этот трипептид как источник цистеина, который, в свою очередь, служит эссенциальным субстратом для образования внутриклеточного GSH. Необходимо подчеркнуть, что только ГГТП способна катализировать разрыв  $\gamma$ -глутамильной связи глутатиона. ГГТП также инициирует метаболизм глутатион-S-конъюгатов в меркаптоураты путем переноса  $\gamma$ -глутамильного остатка на акцептор аминокислоты и высвобождая цистеинил-глицин.

Особое значение ГГТП состоит в том, что из всех ферментов метаболизма GSH только она катализировать реакции, связанные с  $\gamma$ -глутамильным остатком, ввиду устойчивости глутатиона к обычным пептидазам.

### ТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ ГГТП

В связи с тем, что  $\gamma$ -глутамильная группа при гидролизе молекулы

Распределение активности ГГТП в органах человека [7]

Орган	Активность Е/г влажной ткани	Соотношение активности в ткани и в сыворотке крови
Почка	2225	7420
Поджелудочная железа	184,5	614
Печень	86,5	288
Селезенка	34	113
Сердце	1	3
Скелетные мышцы	1,5	5
Легкое	7	23
Головной мозг	11	37
Сыворотка крови	0,3	1

GSH переносится на аминокислоты (рис. 2), приводя к образованию  $\gamma$ -глутамильного производного аминокислоты, которое легко проникает внутрь клетки, ГГТП рассматривают как транспортер аминокислот [37]. Однако исследования последнего десятилетия в оценке роли этого цикла в транспорте аминокислот противоречивы [7, 37, 39]. Возможно, ГГТП в отношении транспорта аминокислот имеет ограниченную тканевую и субстратную специфичность и еще нуждается в экспериментальном уточнении.

### СВЯЗЬ ГГТП С МЕТАБОЛИЗМОМ ОКСИДА АЗОТА

Оксид азота (NO) хорошо известен как один из наиболее важных биологических медиаторов, вторичный мессенджер, который вовлечен во множество физиологических функций, таких как вазодилатация, нейротрансмиссия, агрегации тромбоцитов, реакции иммунной системы, состояние памяти, а также некоторые патофизиологические процессы [1, 2, 5, 9]. Помимо синтеза NO из аргинина спе-

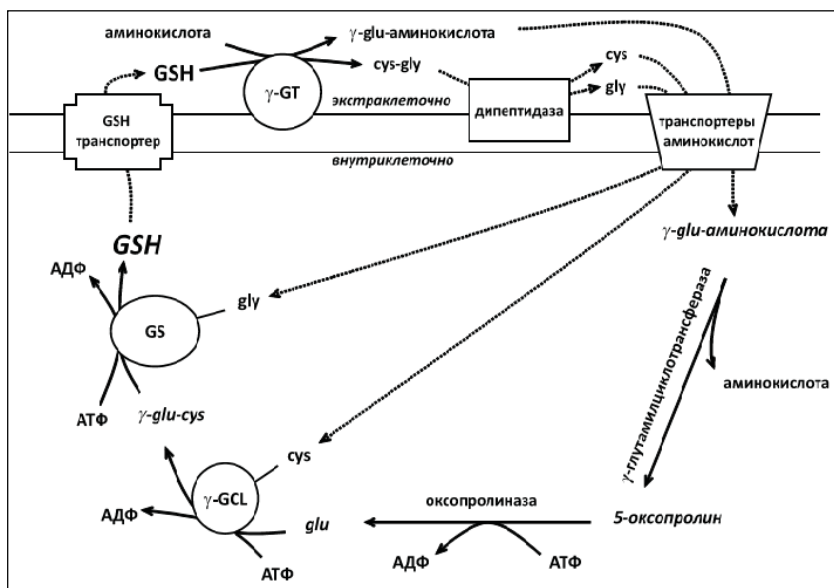


Рис. 2. Гамма-глутамильный цикл и транспорт аминокислот [3]

специализированными NO-синтазами *de novo*, клетки имеют некоторый «стратегический» запас этих активных радикалов в виде нитрозотиолов, преимущественно нитрозоглутатиона (GSNO), представляющего собой соединение, которое участвует в депонировании и транспорте NO в физиологических условиях [8].

В 1997 г. было опубликовано первое сообщение о способности ГТТП к декомпозиции нитрозотиолов [20]. Распад GSNO с участием ГТТП может происходить в результате либо реакции гидролиза (реакция 1), либо реакции транспептидации (реакция 2):

1) GSNO  $\xrightarrow{\text{ГТТП}}$  глутамат + S-нитрозо-цистеинил-глицин (реакция 1);

2) GSNO + глицил-глицин  $\xrightarrow{\text{ГТТП}}$  гамма-глутамилглицил-глицин + S-нитрозо-цистеинил глицин (реакция 2).

Далее от молекулы S-нитрозо-цистеинил-глицина, образованного в обеих реакциях, под действием ионов металлов переменной валентности образуется окисленный цистеинил-глицин с отщеплением свободного радикала NO<sup>•</sup>:

S-нитрозо-цистеинил-глицин  $\xrightarrow{\text{Cu}^{2+} + \text{Fe}^{2+}}$  NO<sup>•</sup> + оксид цистеинил-глицина.

Как показали более поздние работы, кинетические константы разложения GSNO сходны с константами, известными для других субстратов ГТТП в реакции как гидролиза, так и транспептидации [6, 11], что предполагает участие фермента в метаболизме оксида азота.

### УЧАСТИЕ ГТТП В ПОСТТРАНЛЯЦИОННОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ

Глутатионзависимая окислительно-восстановительная сигнальная система, контролирующая трансдукцию и амплификацию сигналов различной природы, играет ключевую роль в регуляции важнейших процессов жизнедеятельности организма [34]. Важное место в ней занимает посттрансляционная модификация белков, связанная с процессами S-глутатионилирования и S-нитрозилирования (рис. 3).

S-глутатионилирование представляет собой окислительно-восстановительный процесс модификации белка посредством конъюгации GSH с SH-группой цистеина белка, приводящий к изменению конформации и заряда белка, что влияет на его функции. В экспериментах на клеточных клонах *in vitro* продемонстрировано участие ГТТП в процессе S-глутатионилирования белков [18, 38]. В клетках с увеличенной экспрессией ГТТП S-глутатионилированные белки накапливались в большей степени, а ингибирование ГТТП уменьшало образование модифицированных белков. Показано также, что вызванная катаболизмом GSH окислительная модификация молекул модулирует рецепторы протеинфосфатазы и транскрипционные факторы [4].

Участие ГТТП в регуляции клеточного метаболизма исследовано на разных типах клеток [5, 8, 29]. ГТТП участвует в регуляции пути экстраклеточной сигналрегулируемой киназы (ERK) и белка p38 пути митогенактивируемой протеинкиназы (МАРК), а также включена в регуляцию синтеза цитокинов, альфа-TNF, альфа- и бета-интерферонов [4].

Важной находкой стала демонстрация в физиологических условиях с помощью методов гистохимии участия эндотелиальной ГТТП в релаксации колец аорты в эксперименте на крысах [9]. Корреляция плазменной ГТТП с функцией эндотелия отмечена при хронических заболеваниях почек [40].

Интересен факт обнаружения нейропептида, гамма-глутамилтаурина, который оказывает гормоноподобный эффект в ЦНС и влияет на эмоциональное возбуждение, модулирует возбуждающую нейротрансмиссию, влияет на поведение, проявляет антиэпилептическое действие [7]. Образование этого нейропептида в головном мозге происходит с участием ГТТП.

### СВЯЗЬ ГТТП С ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ

Многочисленные исследования последних лет показывают связь активности ГТТП и окислительного стресса (ОС), сопровождающего многочисленные патологические состояния [1, 19, 26, 32]. Однако роль этого фермента в развитии ОС трактуется неоднозначно [10, 33].

В экспериментах на мышах показано, что экспрессия гена ГТТП индуцируется оксидантами [4], причем наблюдается рост только определенных субтипов м-РНК, что предполагает существование особого способа регуляции ГТТП при ОС.

Увеличение уровня м-РНК и активности ГТТП в печени и плазме крови у экспериментальных животных отмечено при введении некоторых канцерогенов, ксенобиотиков и этилового спирта [6]. Этот эффект, приводящий к увеличению концентрации основного внутриклеточного антиоксиданта GSH, может рассматриваться как элемент антиоксидантной защиты. С другой стороны, опубликованы данные экспериментов, в которых ГТТП осуществляет прооксидантное действие в присутствии ионов железа или других металлов переменной валентности посредством интермедиата цистеинил-глицина, сильного восстановителя [10, 33]. Восстановление Fe<sup>3+</sup> до Fe<sup>2+</sup> приводит к пероксидации липидов и белков, а при истощении антиоксидантной системы — к ОС. В связи с этими данными в литературе активно обсуждаются вопросы, относить ли этот фермент к антиоксидантной системе либо к прооксидантам и можно ли считать ГТТП маркером ОС [10, 23, 32, 37].

Увеличение активности ГТТП установлено при хроническом избыточном потреблении алкоголя [12],



сахарном диабете 2-го типа [20], сердечно-сосудистых заболеваниях [26], инсульте и гипертонии, метаболическом синдроме [6, 27]. Активность сывороточной ГГТП в организме человека коррелирует со многими факторами, в числе которых – потребление этанола, ожирение, уровень липидов и липопротеинов, концентрация глюкозы, С-реактивный белок [6, 25]. У больных гипертонической болезнью активность ГГТП положительно коррелирует с такими маркерами воспаления, как С-реактивный белок, фибриноген, а также F2-изопростаном, общепризнанным маркером ОС [23, 24]. При экспериментальной гипертонии увеличение активности ГГТП коррелировало с показателями антиоксидантной системы [1]. У больных диабетом 2-го типа выявлена взаимосвязь периферической полинефропатии с активностью ГГТП в плазме крови [19].

Показано, что увеличение активности ГГТП вызывает нарушения обмена веществ в костной ткани [18, 28]. Так, у трансгенных мышей с гиперэкспрессией ГГТП регистрировали усиленный рост остеокластов и повышение костной резорбции с явлениями остеопороза, что объясняют стимуляцией ферментом экспрессии активатора ядерного фактора NFκB, универсального фактора транскрипции, продемонстрированной в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [31]. При введении рекомбинантного фермента ГГТП у мышей с ГГТП дикого типа увеличилась экспрессия активатора рецептора NFκB [31].

В то же время у нокаутных мышей с дефицитом ГГТП также выявляются изменения костной ткани, выражающиеся в остеопении, которую связывают с угнетением остеогенеза. По мнению авторов, причиной такого патологического состояния может быть нехватка цистеина, уровень которого регулируется ГГТП, а высокий терапевтический эффект N-ацетил-цистеина, вводимого нокаутным мышам, служит тому подтверждением [18].

Генетически детерминированный дефицит ГГТП у человека известен как редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования [35]. У больных наблюдалась глутатионурия с высоким уровнем глутатиона в моче и плазме крови, нарушение биосинтеза лейкотриена D4, анемия, катаракта, нарушения ЦНС, фертильность.

Широко обсуждается участие ГГТП в патогенезе атеросклероза. По одной из гипотез, ГГТП действует непосредственно в качестве атерогенного

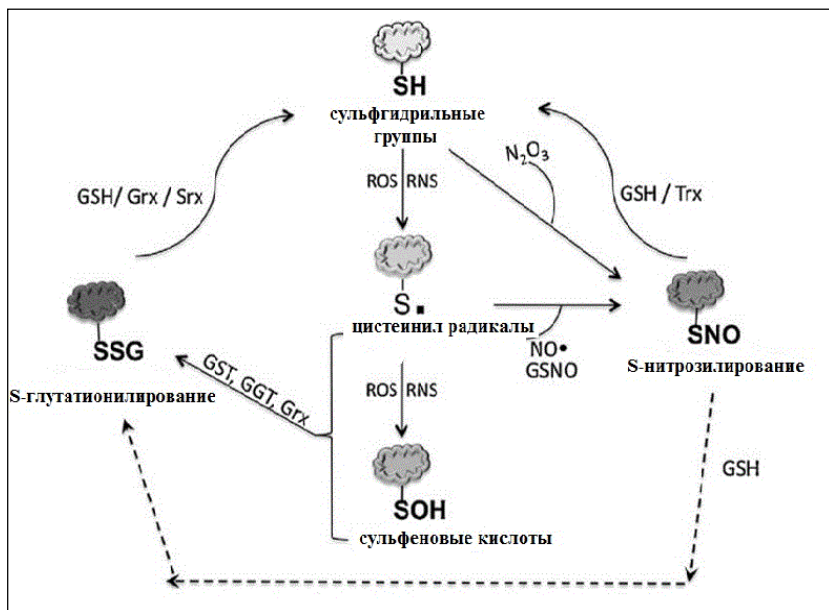


Рис. 3. Схема посттрансляционной модификации белков путем S-глутатионирования и S-нитрозилирования [38]

фактора, что подтверждается участием фермента в процессе образования атероматозных бляшек сонной и коронарных артерий [5, 11, 15]. Другой путь атерогенеза может быть связан с инсулин-индуцированным избыточным синтезом ГГТП, наблюдаемом, например, при метаболическом синдроме [26, 33]. Активность ГГТП предлагают включить в массив маркеров риска сердечно-сосудистой патологии [21, 23].

Увеличение концентрации ГГТП в крови может указывать на онкологический процесс, причем уровень фермента повышается практически с самого начала образования опухоли [8, 36]. Воспаление поджелудочной и предстательной желез и их опухоли приводят к повышению уровня ГГТП в 5–10 раз [6]. Влияют на ГГТП и лекарственные препараты: парацетамол, фенобарбитал, цефалоспорины повышают ее активность в плазме крови [6].

Оценивая биологическое действие ГГТП, такие эпитеты как «двуликий Янус» или «изменчивое лицо», встречающиеся в литературе относительно глутатиона, можно в полной мере отнести и к этому ферменту. Тем не менее простота, экономичность, высокая чувствительность метода определения ГГТП [21], а также гипотетическая возможность новых способов фармакотерапии, связанные с этим ферментом [17, 30], привлекают исследователей к поиску способов адаптации этого показателя в клинической медицине. Накапливаются доказательства в пользу использования ГГТП как надежного маркера прогноза сердечно-сосудистых заболеваний, осложнений диабета 2-го типа [12, 13, 31, 33]. Большинство исследователей отмечают, что корреляции активности ГГТП с другими факторами риска

атеросклероза, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний выявляются, когда значения активности фермента находятся в пределах верхнего квартиля референсных значений [14, 22, 26, 27]. Из этого следует, что референсные интервалы должны быть определены с учетом возрастных, гендерных, нутриентных и других факторов в популяции. При наличии надежных границ нормы активность ГГТП займет надлежащее место в практике клинической энзимодиагностики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Л. А., Жлоба А. А., Блашко Э. Л. и др. Метаболизм аминокислот и антиоксидантный статус крыс в условиях односторонней ишемии почки // Профилакт. и клин. мед. — 2010. — № 2. — С. 103–105.
2. Александрова Л. А., Филиппова Н. А., Субботина Т. Ф. и др. Оценка проявлений окислительно-нитрозильного стресса при системных заболеваниях соединительной ткани // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — 2016. — Т. 23. — № 1. — С. 26–29.
3. Калинина Е. В., Чернов Н. Н., Новичкова М. Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов разра и глутаредоксин // Успехи биол. химии. — 2014. — Т. 54. — С. 299–348.
4. Кулинский В. И., Колесниченко Л. С. Система глутатиона. II Другие ферменты, тиол-дисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, функции // Биомед. химия. — 2009. — Т. 55. — Вып. 4. — С. 365–379.
5. Belcastro E., Franzini M., Cianchetti S. Monocytes/macrophages activation contributes to  $\gamma$ -glutamyltransferase accumulation inside atherosclerotic plaques // J. Transl. Med. — 2015. — Vol. 13. — P. 325.
6. Castellano I., Merlino A. Gamma-Glutamyl Transpeptidases: Structure and Function. — Heidelberg: Springer, 2013. doi: 10.1007/978-3-0348-0682-4.
7. Chung M. C., Malatesta P., Bosquesi P. L. et al. Advances in Drug Design Based on the Amino Acid Approach: Taurine Analogues for the Treatment of CNS Diseases // Pharmaceuticals. — 2012. — Vol. 5. — P. 1128–1146. doi:10.3390/ph5101128.
8. Corti A., Franzini M., Paolicchi A., Pompella A. Gamma-glutamyltransferase of cancer cells at the crossroads of tumor progression, drug resistance and drug targeting // Anticancer. Res. — 2010. — Vol. 30. — P. 1169–1181.
9. Dahboul F., Leroy P., Maguin Gate K. et al. Endothelial gamma-glutamyltransferase contributes to the vasorelaxant effect of S-Nitrosoglutathione in rat aorta // PLoS ONE. — 2012. — Vol. 7. — P. e43190. doi: 10.1371/journal.pone.0043190.
10. Dominici S., Paolicchi A., Lorenzini E. et al. Gamma-glutamyltransferase-dependent prooxidant reactions: a factor in multiple processes // Biofactors. — Vol. 17. — P. 187–198.
11. Fornaciari I., Fierabracci V., Corti A. et al. Gamma-Glutamyltransferase Fractions in Human Plasma and Bile: Characteristic and Biogenesis // PLoS ONE. — 2014. — Vol. 9. — P. e88532. doi: 10.1371/journal.pone.0088532.
12. Fraser A., Harris R., Sattar N. Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and Meta-Analysis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2007. — № 27. — P. 2729–2735. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.152298.
13. Fraser A., Harris R., Sattar N. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis // Diabetes Care. — 2009. — № 32. — P. 741–750. doi: 10.2337/dc08-1870.
14. Franzini M., Ottaviano V., Fierabracci V. Fractions of plasma gamma-glutamyltransferase in healthy individuals: reference values // Clin. Chim. Acta. — 2008. — Vol. 395. — P. 188–189.
15. Franzini M., Corti A., Martinelli B. et al.  $\gamma$ -Glutamyltransferase activity in human atherosclerotic plaques — Biochemical similarities with the circulating enzyme // Atherosclerosis. — 2009. — Vol. 202. — Is. 1. — P. 119–127.
16. Goldberg D. M. Rev. Clin. Lab. Sci. — 1980. — Vol. 121. — P. 1–58.
17. Hanigan M. Gamma-Glutamyl Transpeptidase: Redox Regulation and Drug Resistance // Adv. Cancer Res. — 2014. — Vol. 122. — P. 103–141. doi: 10.1016/B978-0-12-420117-0.00003-7.
18. Hiramatsu K., Asaba Y., Takeshita S. et al. Overexpression of Glutamyltransferase in Transgenic Mice Accelerates Bone Resorption and Causes Osteoporosis // Endocrinology. — 2007. — Vol. 148. — P. 2708–2715.
19. Ho C. C. The association between serum GGT concentration and diabetic peripheral polyneuropathy in type 2 diabetic patients // Korean diabetes J. — 2010. — Vol. 34. — P. 111–118.
20. Hogg N., Singh J., Konorev E. et al. S-Nitrosoglutathione as a substrate for  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase // Biochem. J. — 1997. — Vol. 323. — P. 477–481.
21. Hou X., Zeng F., Wu S. A fluorescent assay for  $\gamma$ -glutamyltransferase via aggregation induced emission and its applications in real samples // Biosens Bioelectron. — 2016. — Vol. 85. — P. 317–323. doi: 10.1016/j.bios.2016.05.036.
22. Kim D., Lee D. H., Jacobs D. R. et al. Serum gamma-glutamyltransferase within its normal concentration range is related to the presence of diabetes and cardiovascular risk factors // Diabetic. Medicine. — 2005. — Vol. 22. — P. 1134–1140.
23. Koenig G., Senef S. Gamma-glutamyltransferase: a predictive biomarker of cellular antioxidant inadequacy and disease risk // Hindawi Publishing Corporation Disease Markers. — 2015. — Article ID 818570. — 18 pages. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/818570>.
24. Lee D. H., Gross M. D., Jacobs D. R. Jr. Association of serum carotenoids and tocopherols with gamma-glutamyltransferase: the Cardiovascular Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study // Clin. Chem. — 2004. — Vol. 50. — P. 582–528.
25. Lee D. H., Jacobs D. R. Association between serum gamma-glutamyltransferase and C-reactive protein // Atherosclerosis. — 2005. — Vol. 178. — P. 327–330.
26. Lee D. S., Evans J. C., Robins S. J. et al. Gamma glutamyltransferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2007. — Vol. 27. — P. 127–33.
27. Lee S., Sung E., Chang Y. et al. Elevated Serum Gamma-Glutamyltransferase Is a Strong Marker of Insulin Resistance in Obese Children // International Journ. of Endocrinology. — 2013. — Article ID 578693. — 6 pages. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/578693>.
28. Lévassour R., Barrios R., Elefteriou F. et al. Reversible skeletal abnormalities in gamma-glutamyl transpeptidase-deficient mice // Endocrinology. — 2003. — Vol. 144. — P. 2761–2764.
29. Moon D. O., Kim B. Y., Jang J. H. et al. K-RAS transformation in prostate epithelial cell overcomes H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptosis via upregulation of gamma-glutamyltransferase-2 // Toxicol. In Vitro. — 2012. — Vol. 3. — P. 429–434. doi: 10.1016/j.tiv.2012.01.013.
30. Nakajima M., Watanabe B., Han L. et al. Glutathione-analogous peptidyl phosphorus esters as mechanism-based inhibitors of  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase for probing cysteinyl-

glycine binding site // *Bioorg Med. Chem.* — 2014. — Vol. 22. — P. 1176–1194. doi: 10.1016/j.bmc.

31. Niida S., Kawahara M., Ishizuka Y. et al. Gamma-glutamyltranspeptidase stimulates receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand expression independent of its enzymatic activity and serves as a pathological bone-resorbing factor // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — № 7. — P. 5752–5756.

32. Onur S., Niklowitz P., Jacobs G. et al. Ubiquinol reduces gamma glutamyltransferase as a marker of oxidative stress in humans // *Research Notes.* — 2014. — Vol. 7. — P. 427–436.

33. Paolicchi A., Minotti G., Tonarelli P. et al. Gamma-glutamyltranspeptidase-dependent iron reduction and LDL oxidation — a potential mechanism in atherosclerosis // *J. Investig. Med.* — 1999. — Vol. 47. — P. 151–160.

34. Pompella A., Visvikis A., Paolicchi A. et al. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist // *Biochem. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 66. — № 8. — P. 1499–1503.

35. Ristoff E., Larsson A. Inborn errors in the metabolism of glutathione // *Orphanet Journ. of Rare Diseases.* — 2007. — Vol. 2. — P. 16. doi: 10.1186/1750-1172-2-16.

36. Strasak A. M., Pfeiffer M. F., Klenk J. et al. Prospective study of the association of gamma-glutamyltransferase with cancer incidence in women // *Int. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 123. — P. 1902–1906.

37. Sweiry J., Sastret J., Vifia J. A role for  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase and the amino acid transport system xc<sup>-</sup> in cystine transport by a human pancreatic duct cell line // *Journ. of Physiology.* — 1995. — Vol. 485. — № 1. — P. 167–177.

38. Uys J. D., Mulholland P. J., Townsend D. M. Glutathione and redox signaling in substance abuse // *Biomed Pharmacother.* — 2014. — Vol. 68. — P. 799–807.

39. West M. B., Chen Y., Wickham S., et al. Novel insights into eukaryotic  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase 1 from the crystal structure of the glutamate-bound human enzyme // *J. Biol. Chem.* — 2013. — Vol. 288. — P. 31902–31913.

40. Yilmaz M. I., Turgut F., Kanbay M. Serum gamma-glutamyltransferase levels are inversely related to endothelial

function in chronic kidney disease // *Int. Urol. Nephrol.* — 2013. — Vol. 45. — P. 1071–1078. Doi: 10.101007/s11255-012-0354-2.

## РЕФЕРАТ

Л. А. Александрова

### Новые перспективы использования гамма-глутамил-транспептидазы в энзимодиагностике

Гамма-глутамил-транспептидаза (ГТТП), выделенная из разных источников, от микроорганизмов до млекопитающих, включая кровь и органы человека, достаточно подробно изучена, что позволило по-новому взглянуть на роль этого фермента в клеточном метаболизме, патогенезе ряда заболеваний и применении его в клинической медицине. Накапливаются доказательства в пользу использования ГТТП как надежного маркера прогноза сердечно-сосудистых заболеваний, осложнений диабета 2-го типа, метаболического синдрома.

**Ключевые слова:** гамма-глутамил-транспептидаза, маркер, сердечно-сосудистые заболевания, глутатион.

## SUMMARY

L. A. Alexandrova

### New perspectives for use of gamma-glutamyltranspeptidase in clinical enzymes tests

Gamma-glutamyltranspeptidase (GGTP), isolated from a variety of sources from microorganisms to mammals, including human blood and organs, has been studied sufficiently detailed, which allowed to take a fresh look at the role of this enzyme in cellular metabolism, the pathogenesis of several diseases and its application in clinical medicine. Evidences in favor of use of GGTP as reliable marker to forecast cardiovascular diseases, and complications of type 2 diabetes of a metabolic syndrome are accumulated.

**Key words:** gamma-glutamyltranspeptidase, marker, cardiovascular disease, glutathione.

© Коллектив авторов, 2016 г.  
УДК [616.24+616.12-008.46-039]-036.12-053.9

**В. А. Губкина, В. И. Трофимов,  
Л. Н. Цветкова, Т. Е. Погода,  
Ю. И. Муморцев, Д. А. Сунцов**

## ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПОЖИЛЫХ

СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»; кафедра госпитальной терапии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

По данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, в последнее время отмечается устойчивый рост численности пожилых людей. Санкт-Петербург занимает

ведущее место по количеству проживающих пожилых людей и людей старческого возраста, являясь одним из самых «старых» городов России [4]. В связи с вышесказанным за помощью обращается больше пожилых пациентов с коморбидной патологией, например, пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Известно, что Россия — единственная страна в мире, в которой диагноз ХСН долгое время не являлся самостоятельным: она могла быть лишь осложнением какого-либо заболевания. Вследствие этого больные с ХСН не попадали в число официально наблюдающихся кардиологами. По результатам первого этапа исследования IMPROVEMENT HF (улучшение в лечении и диагностике ХСН), проводившегося в 14 европейских странах, в том числе и в России, можно констатировать, что среди пациентов с выраженной декомпенсацией ХСН лишь 62,7% находились под наблюдением кардиологов. А среди пожилых больных всего лишь 49%

когда-либо наблюдались специалистами-кардиологами [1].

Наиболее частой причиной развития ХСН являются сердечно-сосудистые заболевания, проявляющиеся левожелудочковой недостаточностью, наличием отеков нижних конечностей и одышки. ХОБЛ, в свою очередь, тоже приводит к развитию ХСН, чаще с правожелудочковой недостаточностью.

Для постановки правильного диагноза и назначения адекватного лечения необходимо дифференцировать ХОБЛ от заболеваний сердечно-сосудистой системы, учитывая, что при коморбидной патологии одышка может иметь смешанный характер, а боль в грудной клетке обуславливаться как приступом стенокардии, так и развитием «легочного сердца».

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких является глобальной проблемой. Основными клиническими симптомами данного заболевания являются хронический кашель, отделение мокроты и одышка. По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время ХОБЛ является 4-й лидирующей причиной смерти в мире. В период 1990 – 2000 гг. летальность от сердечно-сосудистых заболеваний в целом снизилась на 19,9 %, в то же время летальность от ХОБЛ выросла на 25,5 % [10].

ХОБЛ занимает существенное место в структуре болезней у лиц пожилого и старческого возраста, усугубляя старческую полиморбидность и приводя к нарушению качества жизни и к летальности. Обострения ХОБЛ являются одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью.

Важнейшим внешним фактором риска развития ХОБЛ является табакокурение. Нетрудно оценить негативную роль курения у больных пожилого и старческого возраста, имеющих, как правило, большой стаж курения. Другим фактором риска заболевания ХОБЛ считается длительное воздействие профессиональных вредностей (пыль, химические соединения, дым, пары, запахи, различные ирританты). Следует учитывать индивидуальные факторы риска ХОБЛ (генетическая предрасположенность, респираторные инфекции в детстве, сочетанное воздействие внешних факторов, наличие сопутствующих заболеваний, прием различных медикаментозных препаратов и др.) [5].

С возрастом бронхолегочная система претерпевает разнообразные морфологические и функциональные изменения, обозначаемые термином «сенильное легкое». Эти изменения приобретают важное значение в развитии и дальнейшем течении ХОБЛ и, возможно, обуславливают более частую манифестацию ХОБЛ в позднем возрасте. Кроме того, возрастные морфофункциональные изменения бронхолегочной ткани определяют особенно-

сти клинического течения и трудности диагностики, а также влияют на выбор методов лечения легочной патологии у пожилых. Основными возрастными изменениями в бронхолегочном аппарате, имеющими наибольшее клиническое значение, являются:

- нарушение мукоцилиарного клиренса;
- увеличение количества слизистых и уменьшение реснитчатых клеток, уменьшение количества эластических волокон;
- снижение активности сурфактанта;
- возрастзависимое снижение показателей бронхиальной проходимости;
- увеличение объема раннего закрытия дыхательных путей;
- уменьшение альвеолярнокапиллярной поверхности;
- снижение физиологического ответа на гипоксию;
- снижение активности альвеолярных макрофагов и нейтрофилов;
- повышение микробной колонизации респираторных слизистых [5].

Нарушение бронхиальной проводимости у больных с ХОБЛ приводит к формированию легочной артериальной гипертензии, гипертрофии правого желудочка, снижению его систолической функции, дальнейшей дилатации правого желудочка и развитию застоя крови в венозном русле большого круга кровообращения (изолированная правожелудочковая недостаточность) [7].

В пожилом возрасте обострения ХОБЛ могут провоцироваться бронхолегочной инфекцией, экзогенными факторами окружающей среды, а также физической нагрузкой. При этом признаки инфекционного поражения респираторной системы могут быть незначительными. Часто об обострении ХОБЛ свидетельствуют такие симптомы, как нарастание одышки, тахикардия, правожелудочковая недостаточность. Одышка может варьировать в очень широких пределах: от ощущения нехватки воздуха до тяжелой дыхательной недостаточности; возникать при небольших физических нагрузках.

Как описывалось выше, у пожилых людей часто ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания сочетаются, что создает определенные сложности в правильности диагностики и определения тактики лечения пациента.

Диагноз хронической обструктивной болезни легких трудно установить у больных с ХСН из-за сходной симптоматики, а также из-за проблем в интерпретации функции внешнего дыхания. Ввиду возможной гипердиагностики у больных с ХОБЛ и ХСН, функция внешнего дыхания должна быть выполнена, когда пациенты стабильны в течение, по крайней мере, 3 месяцев, чтобы избежать эффекта рестрикции при венозном застое в малом

круте кровообращения, вызывающей внешнюю обструкцию альвеол и бронхиол [12].

В качестве маркера, помогающего определить этиологию проявлений сердечной недостаточности, используется мозговой натрий-уретический пептид и его предшественник NT-proBNP, который характеризуется большей чувствительностью.

Повышение уровня BNP и NT-proBNP положительно коррелирует со степенью сердечной недостаточности и выявляется даже при минимальных клинических симптомах. Увеличение концентрации NT-proBNP можно наблюдать и при бессимптоматической левожелудочковой дисфункции, дисфункции левого и правого желудочков, возникающих при артериальной гипертензии, патологии клапанов сердца, аритмиях, остром коронарном синдроме и легочной гипертензии. NT-proBNP — быстрый и информативный тест, полезный в клинической диагностике сердечной недостаточности в неясных случаях с неоднозначной клинической картиной. Отрицательная предсказательная ценность теста — более 95 %, т. е. нормальный уровень NT-proBNP с высокой вероятностью позволяет исключить сердечную недостаточность (например, в случаях одышки, обусловленной резким обострением хронического обструктивного легочного заболевания, или отеков, не связанных с сердечной недостаточностью).

Изучению роли NT-proBNP при ХОБЛ посвящены единичные работы. Измерение уровня натрий-уретических пептидов облегчало диагностику причин одышки у больных с сочетанной патологией ХОБЛ и ХСН. Серийные измерения плазменных концентраций NT-proBNP позволили вовремя диагностировать острую дисфункцию ЛЖ во время неудачной отмены ИВЛ у больных ХОБЛ. R. H. Tung et al. оценивали роль NT-proBNP у больных с одышкой, страдающих ХОБЛ. Значения NT-proBNP были более высокими при декомпенсации СН (сердечная недостаточность), чем при обострении ХОБЛ. Кроме того, при сочетании ХОБЛ и СН этот маркер был значительно выше по сравнению с изолированной острой СН.

Концентрация NT-proBNP значимо повышалась у больных ХОБЛ с легочной гипертензией и систолической дисфункцией ЛЖ [3].

В настоящее время определение уровня BNP и NT-proBNP в плазме крови выполняется в частных лабораториях, крупных медицинских центрах. Существует также исследование методом тест-полосок, что способствует быстрому определению концентрации данного маркера ХСН у пациентов с одышкой не вполне ясной этиологии. Безусловно, измерение уровня BNP, а особенно NT-proBNP, необходимо шире внедрять в клиническую практику и использовать для дифференциальной диагностики одышки, в частности, для диагностики хронической сердечной недостаточности у пациентов с ХОБЛ.

Сочетание хронической сердечной недостаточности с ХОБЛ обуславливает ряд специфических не только диагностических, но и терапевтических проблем [8].

Лечение больных ХОБЛ при стабильном состоянии необходимо для профилактики и контроля симптомов заболевания, сокращения частоты и тяжести обострений, улучшения общего состояния и повышения толерантности к физической нагрузке. Тактика ведения пациентов с ХОБЛ в стабильном состоянии характеризуется ступенчатым увеличением объема терапии, зависящим от тяжести заболевания.

Кроме того, бета<sub>2</sub>-агонисты короткого действия необходимо с осторожностью применять у пожилых больных при сопутствующей патологии сердца (при ИБС и артериальной гипертензии), так как эти препараты, особенно в сочетании с диуретиками, могут вызывать транзиторную гипокалиемию и, как следствие, нарушение сердечного ритма [11].

Получены положительные результаты использования в составе комплексной терапии ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) периндоприла или лизиноприла в сочетании с высокоселективным β<sub>2</sub>-адреномиметиком пролонгированного действия салметеролом (серевентом) по 50 мкг 2 раза в день у пациентов с ХОБЛ с компенсированным и декомпенсированным хроническим легочным сердцем [2].

Как известно, что в лечении ХСН основными препаратами являются ИАПФ (сартаны при непереносимости ИАПФ), бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики.

Свойства описанных выше классов препаратов при сочетании ХСН и ХОБЛ: ИАПФ уменьшают эндотелиальную дисфункцию, замедляют ремоделирование правого и левого желудочка, улучшают качество жизни, кроме того, они способствуют уменьшению легочного воспаления и вазоконстрикции и, таким образом, улучшают альвеолярно-капиллярный газообмен. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов и диуретики бесспорно показаны для лечения явлений ХСН любой этиологии. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов препятствуют повреждению альвеолярно-капиллярной мембраны, таким образом, улучшают диффузию газов. В стандартных дозах диуретики не влияют на функцию легких, однако в больших дозах могут способствовать гиповентиляции вследствие развивающегося метаболического алкалоза [8].

Что касается применения бета-блокаторов, существовало много споров, особенно при сочетании ХОБЛ и ХСН.

В последние годы благодаря достижениям доказательной кардиологии бета-блокаторы занимают одно из центральных мест в лечении больных с различными заболеваниями сердечно-сосудистой

системы. Установлено, что применение бета-блокаторов для лечения пациентов с артериальной гипертензией, ИБС (стенокардией, инфарктом миокарда), сердечной недостаточностью, тахикардией снижает риск и частоту сердечно-сосудистых осложнений, положительно влияет на клинические проявления заболевания и улучшает качество жизни больных. Однако в реальной клинической практике такие пациенты имеют большое количество сопутствующих заболеваний, которые являются абсолютными или относительными противопоказаниями к назначению бета-блокаторов.

Одним из таких заболеваний является ХОБЛ. Установлено, что назначение бета-блокаторов пациентам с ХОБЛ, перенесшим инфаркт миокарда, снижает риск смертности этих больных на 40 % (по сравнению с аналогичной группой пациентов, которым бета-блокаторы из-за хронического obstructивного процесса назначены не были) [6].

Понятно, что использование бета-блокаторов у больных с бронхообструктивными заболеваниями ограничено их неблагоприятным влиянием на параметры функции внешнего дыхания (ФВД). Если пациент, наряду с артериальной гипертензией и/или ИБС, страдает ХОБЛ, назначение бета-блокаторов может ухудшить бронхиальную проходимость, что связано с блокадой бета<sub>2</sub>-рецепторов бронхов. Однако это утверждение, как известно, верно лишь для неселективных или малоселективных бета-блокаторов. Селективные бета-блокаторы, в отличие от неселективных, не оказывают клинически значимого влияния на параметры функции внешнего дыхания. Именно селективность бета-блокаторов в отношении бета<sub>1</sub>-адренорецепторов определяет низкую частоту побочных эффектов препаратов этой группы. К селективным бета-блокаторам относятся, в частности, бисопролол, метопролола сукцинат, небивалол и карведилол, для пациентов с ХОБЛ и ХСН предпочтительно применять первые три.

Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016), использование селективных бета-блокаторов при ХОБЛ не противопоказано, рекомендовано назначать преимущественно бисопролол, метопролола сукцинат или небивалол, титровать, начиная с малых доз [12].

Наличие сопутствующей ХОБЛ у больных ХСН повышает частоту фибрилляции предсердий, способствует более высокому функциональному классу (ФК) стенокардии напряжения, повышает риск госпитализаций по всем причинам и способствует повышению уровня ФК ХСН вследствие недооценки вклада бронхолегочной патологии в одышку. Терапия бета-блокаторами, по данным различных авторов, улучшает клинический статус (ФК ХСН, интенсивность одышки) больных ХСН вне зависи-

мости от наличия сопутствующей ХОБЛ, не приводит к ухудшению течения ХОБЛ и нарастанию бронхообструктивного синдрома у большинства больных. Отсутствие такой терапии не позволяет контролировать тяжесть ХСН и частоту госпитализаций. Применение селективных бета-блокаторов бисопролола и небиволола способствует стабильному течению бронхообструктивного синдрома в течение 12 месяцев, сопровождается снижением частоты обострений ХОБЛ и имеет по этим показателям преимущество по сравнению с применением неселективного бета-блокатора карведилола у этого контингента больных. Основными предикторами нарастания тяжести бронхообструктивного синдрома на фоне терапии бета-блокаторами являются снижение уровня ОФВ<sub>1</sub>, большая интенсивность курения (пачек/лет) и отсутствие регулярной бронходилатационной терапии М-холинолитиками в течение 12 месяцев [6, 9].

Таким образом, проблема взаимовлияния и взаимного отягощения ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний является актуальной. В связи со «старением» Санкт-Петербурга возрастает количество пожилых пациентов с коморбидной патологией. Представляет интерес изучение течения ХСН у пожилых больных с ХОБЛ, особенностей диагностики и лечения. Имеется ряд работ о взаимовлиянии ХОБЛ и ИБС, гипертонической болезни, однако их взаимодействие мало изучено, особенно у пожилых людей. Известно, что NT-proBNP может помочь в дифференциальной диагностике сердечной недостаточности у пациентов ССЗ и ХОБЛ, в связи с чем остается актуальным изучение его значений у пожилых пациентов с ХОБЛ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов А. Г., Обрезан А. Г. Лечение хронической сердечной недостаточности: современные российские и международные рекомендации. — СПб.: ИнформМед, 2010. — 360 с.
2. Бакаев Р. Г. Особенности формирования, прогрессирования и результаты длительной медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда, и у пациентов с ХОБЛ и хроническим легочным сердцем: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2010 г.
3. Баймаканова Г. Е., Авдеев С. Н. Диагностическая и прогностическая значимость конечного N-отрезка мозгового натрийуретического пептида (NtproBNP) при обострении хронической obstructивной болезни легких // Пульмонология. — 2011. — № 6. — С. 80–86.
4. Дергаева А. Е. Профилактика социального исключения пожилых людей в современном российском обществе: автореф. дис. ... канд. соц. наук. — СПб., 2013. — 34 с.
5. Дворецкий Л. И. Ведение пожилого больного ХОБЛ. — М.: Д 24 Литтерра, 2005. — С. 27–36.
6. Кукес В. Г., Остроумова О. Д., Мамаев В. И. и др. Эффективность и безопасность различных бета-блокаторов у пациентов с изолированной систолической гипертензией и сопутствующими сахарным диабетом и obstructивными заболеваниями легких // Терапевт. арх. — 2003. — № 8. — С. 43–47.

7. Ройтер Г. Е., Струтинский А. В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система: учеб. пособие. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — С. 853–859.

8. Сердечная недостаточность / Рой С. Гарднер, Тереза а. МакДонаг, Никола Л. Уолкер; пер. с англ.; под ред. проф. С. Н. Терещенко. — М.: МЕДпресс-информ, 2014. — С. 144–146.

9. Феготов П. А. Сердечная недостаточность у пациентов, имеющих хроническую обструктивную болезнь легких. Возможности применения бета-адреноблокаторов: автореф. дис. .... — СПб., 2010. — 21 с.

10. Чучалин А. Г. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. — 2014. — № 3. — С. 15–36.

11. URL: [http://www.rlsnet.ru/articles\\_449.htm](http://www.rlsnet.ru/articles_449.htm). Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких.

12. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Europ. Heart Journ. — 2016. — № 37. — P. 2168.

## РЕЗЮМЕ

*В. А. Губкина, В. И. Трофимов, Л. Н. Цветкова, Т. Е. Погода, Ю. И. Муморцев, Д. А. Сунцов*

**Хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая сердечная недостаточность у пожилых**

Представлен обзор литературы о патогенезе, принципах лечения, течении сердечной недостаточности у пожилых людей с коморбидной патологией (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистые

заболевания). Проанализирована роль NT-proBNP как маркера сердечной недостаточности у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической обструктивной болезнью легких. Рассмотрено влияние бета-агонистов и м-холинолитиков на сердечно-сосудистую систему и возможность приема бета-блокаторов у больных ХОБЛ с ХСН.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP.

## SUMMARY

*V. A. Gubkina, V. I. Trofimov, L. N. Tsvetkova, T. E. Pogoda, Y. I. Mumortsev, D. A. Suntsov*

**Chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure in elderly people: literature review**

The article provides literature review on the subject: chronic obstructive pulmonary disease: pathogenesis, principles of treatment, the course of heart failure in elderly people with comorbide pathology (chronic obstructive pulmonary disease and cardio-vascular diseases). Role of NT-pro BNP as marker of heart failure in patients with chronic heart failure (CHF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was analyzed. Influence of  $\beta$ -blockers and m-anticholinergic drug on cardiovascular system, and possibility of reception of  $\beta$ -blockers at people with COPD and HF was studied.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic heart failure (CHF), NT-pro BNP.

© Коллектив авторов, 2016 г.  
УДК 616.13-004.6-084:612.815.1

**Ж. И. Ионова, Е. Г. Сергеева,  
О. А. Беркович, С. Н. Пчелина,  
Е. И. Баранова**

## РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ АКТИВАТОРА ПРОЛИФЕРАЦИИ ПЕРОКСИСОМ-АЛЬФА И ГАММА-2 В ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

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

Атеросклероз и его основные клинические формы, в частности, ишемическая болезнь сердца (ИБС), представляют собой патологию, которая по-прежнему определяет высокую заболеваемость, инвалидизацию и смертность людей работоспособного возраста (около 30 % от всех летальных исходов в развитых странах) [11].

Россия занимает одно из первых мест по смертности от ИБС: 55,8 % в структуре общей смертно-

сти, причем эти показатели неуклонно растут [4, 11]. Отмечается отчетливая тенденция к возникновению ИБС в молодом возрасте: за последние 30 лет смертность от инфаркта миокарда в возрасте до 45 лет увеличилась на 60 %.

В настоящее время одними из важнейших задач, стоящих перед клинической кардиологией, являются поиск молекулярно-генетических предикторов атеросклероза и выявление новых кандидатных генов, связанных с неблагоприятным течением атеросклероза и с развитием его осложнений. Важнейшим регулятором атерогенеза является система генов ядерных рецепторов.

Система ядерных рецепторов — это семейство, состоящее из 48 транскрипционных факторов с различными функциями. Они участвуют в регуляции метаболизма, иммунного воспаления, дифференцировке клеток, функции эндотелия, ангиогенеза и ремоделирования сердца и сосудов [14, 22]. Система ядерных рецепторов регулирует транскрипционную активность более двухсот целевых генов. Особую роль играют рецепторы активатора пролиферации пероксисом (PPAR), широко представленные в сердечно-сосудистой системе — гладкомышечных клетках, в эндотелиоцитах, моноцитах и макрофагах [22, 52].

Установлено, что PPAR представляют собой ядерные рецепторы, которые содержат три основ-

ных домена: лигандассоциированный домен, цитоплазматический домен и ДНК-содержащий домен, последний из которых связывается с промоторным регионом таргентных для PPAR-генов. Известны три изоформа PPAR: PPAR- $\gamma$ , PPAR- $\alpha$  и PPAR- $\delta/\beta$  [22, 52]. Они играют существенную роль в модуляции иммунного ответа, липидного обмена, фиброгенеза и в процессе развития гипертрофии миокарда [50].

PPAR играют важнейшую роль на всех стадиях атерогенеза — от образования липидных пятен, атеросклеротической и фиброзной бляшки и до формирования осложненной бляшки [3, 12, 14, 32].

Одним из ключевых звеньев патогенеза атеросклероза является иммунное воспаление в сосудистой стенке [3, 11, 12, 50]. Провоспалительные механизмы, вовлеченные в развитие атеросклероза, могут ускоряться под влиянием различных факторов, таких как липопротеины низкой плотности, продукты перекисного окисления, активированные клетки крови, интерлейкины, интерферон-гамма и С-реактивный белок [34, 49]. Установлено, что жировая ткань функционально активна, и ожирение предрасполагает к провоспалительному статусу [31, 51].

Известно, что активация PPAR- $\alpha$  способствует подавлению различных механизмов иммунного воспаления через систему ядерного фактора  $\kappa$ -B. При этом уменьшается продукция провоспалительных цитокинов (интерлейкина (ИЛ)-6, 8, 1- $\beta$ , интерферона- $\gamma$ , фактора некроза опухолей- $\alpha$ , сосудистой клеточной адгезивной молекулы-1 (VCAM-1)), тормозится адгезия и миграция моноклеаров в субэндотелий, происходит подавление провоспалительной активности эндотелия и продукции острофазовых белков [3, 12, 53]. J. D. Brown и J. Plutzky в 2007 г. установили, что PPAR- $\alpha$  оказывают многоуровневое влияние на метаболизм липидов: повышают синтез липопротеинов высокой плотности, стимулируют обратный транспорт холестерина, снижают уровень триглицеридов [3, 12, 15].

Также выявлено, что PPAR- $\alpha$  регулируют гены систем внутриклеточного окисления жирных кислот [10, 12]. Эффективность работы оксидативных систем обусловлена генетическими факторами и метаболическими нарушениями [22].

Известно, что активация PPAR- $\gamma$  2 сопровождается увеличением синтеза белков глюкозотранспортеров 1-го и 4-го типов и, следовательно, повышением чувствительности тканей к инсулину, снижением уровня свободных жирных кислот за счет активации липопротеинлипазы на генном уровне [3, 9, 12, 48].

PPAR- $\gamma$  2 регулируют следующие пути метаболизма и иммунного воспаления: ангиогенез, продукция адипонектина, активность интерферона- $\gamma$  и фактора некроза опухолей- $\alpha$ , ИЛ-6, -8, -10, экспрессия адгезивных молекул, хемокинов и матрикс-

ных металлопротеиназ в сосудистой стенке, особенно в зонах атеросклеротического поражения [12, 29]. J. D. Brown et al. в 2007 г. выявили уникальную способность этих рецепторов влиять на сквенджер-захват липидов макрофагами [15].

В настоящее время наиболее часто применяемыми в клинической практике фармакологическими лигандами PPAR- $\gamma$  2 являются тиазолидиндионы, которые повышают чувствительность периферических тканей к инсулину и применяются при сахарном диабете 2-го типа с целью преодоления инсулинорезистентности [2, 3, 12]. Кроме того, рядом авторов доказано, что, снижая уровень глюкозы при сахарном диабете, данные препараты улучшают липидный спектр крови и препятствуют атерогенезу [2, 3, 12, 33].

Доказано, что тиазолидиндионы активируют опосредованный инсулином захват глюкозы в мышцы и в жировую ткань, а также ингибируют стимулированный инсулином выход глюкозы из печени, тем самым уменьшая содержание свободных жирных кислот в плазме крови и гипертриглицеридемию [2]. Кроме этого, терапия тиазолидиндионами нормализует функционирование  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, регулирует адипогенез [3, 23, 48].

Показано, что терапия пиоглитазоном и розиглитазоном способствует снижению уровней С-реактивного белка, матриксной металлопротеиназы-9, фактора некроза опухолей  $\alpha$ , CD 40, сывороточного амилоида А и фибриногена сыворотки крови [12].

Выявлено, что влияние тиазолидиндионов на параметры липидного спектра крови зависит от исследуемого препарата. Так, в работах В. А. Остапенко и А. А. Александрова показано значимое повышение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), снижение триглицеридов сыворотки крови на фоне терапии пиоглитазоном без влияния на уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Данные о влиянии розиглитазона на липидный спектр неоднозначны — на фоне лечения этим препаратом уровень триглицеридов снижался или повышался, уровень ЛПВП повышался. Оба препарата переводили ЛПНП в менее атерогенные плотные частицы [2, 12].

Данные, полученные в исследовании PROactive, показали эффективность тиазолидиндионов во вторичной и третичной профилактике осложнений сахарного диабета 2-го типа. Так, у пациентов, получавших терапию пиоглитазоном, вторичная конечная точка (летальный исход, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт) выявлялась значимо реже, чем в группе, получавшей плацебо [12, 18, 37].

J. Liu et al. в 2015 г. также показали, что терапия розиглитазоном и пиоглитазоном уменьшает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, от ишемических инсультов, снижает риск развития инфарктов миокарда и ишемических



инсультов без летальных исходов, улучшает чувствительность тканей к инсулину и способствует стабилизации атеросклеротических бляшек. Авторы рассматривали тиазолидиндионы как потенциальные препараты для вторичной профилактики ишемических инсультов и инфарктов миокарда у пациентов с наличием в анамнезе ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки [33].

В экспериментальных работах W. Chen et al. на лабораторных крысах было смоделировано острое поражение печени, индуцированное Д-галактозаминном и липополисахаридом. Розиглитазон, назначенный интраперитонеально в дозировках 3, 10 или 30 мг/кг, дозозависимо снижал гепатотоксичность, уровни экспрессии циклооксигеназы-2, фактора некроза опухоли- $\alpha$  и ИЛ-6, что было связано с регуляцией сигнального пути ядерного фактора  $\kappa$ - $\beta$  [16].

Вместе с тем рядом авторов показано, что тиазолидиндионы могут приводить к развитию таких побочных эффектов, как задержка воды в организме, увеличение массы тела, периферические отеки, застойная сердечная недостаточность и анемия [12, 37, 48].

Бензолы сульфаниламочевинны – новейшие PPAR- $\gamma$  2-агонисты – показали более выраженный антидиабетический эффект с контролем уровня глюкозы и снижением веса по сравнению со стандартной терапией глибенкламидом и розиглитазоном. Была показана способность данных препаратов повышать экспрессию PPAR- $\gamma$  2 на генетическом уровне [26].

M. B. Li et al. в 2016 г. в экспериментальном исследовании на крысах показали, что уменьшение экспрессии PPAR- $\gamma$  2 в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса сопровождается снижением чувствительности животных к терапии телмисартаном при артериальной гипертензии [30].

Известно, что фибраты представляют собой фармакологические агонисты PPAR- $\alpha$  и применяются в клинической практике как средство коррекции гипертриглицеридемии за счет активизации ключевого фермента метаболизма триглицеридов – липопротеиновой липазы [3, 12, 44]. В ряде клинических исследований, включавших пациентов с гипертриглицеридемией, было установлено, что терапия фибратами снижала сердечно-сосудистую смертность [12, 42, 54].

Кроме этого, результаты крупных рандомизированных исследований VA-HIT и Helsinki Heart Study показали положительное влияние терапии гемфиброзилом на снижение смертности от осложнений ИБС у больных с сахарным диабетом 2-го типа в сравнении с пациентами, которые получали стандартную терапию, а также на уменьшение частоты развития острого коронарного синдрома [20, 40].

Однако в исследовании FIELD получены данные об отсутствии снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным

диабетом, получавших терапию фенофибратом, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [25]. Возможно, полученные результаты обусловлены тем, что многие пациенты, получавшие плацебо, получали терапию статинами.

В исследовании N. Marx et al., проведенном в 1999 г., показано, что фенофибрат и синтетический селективный лиганд WY14643 дозозависимо подавляли продукцию VCAM-1 в культуре эндотелиоцитов человека. Это связано с тем, что фенофибрат подавляет продукцию ядерного фактора- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) с последующей ингибацией экспрессии VCAM-1 [35].

Несмотря на то, что фибраты являются признанными агонистами PPAR- $\alpha$ , безафибрат обладает уникальными свойствами, активируя не только PPAR- $\alpha$ , но и PPAR- $\gamma$  2, а также PPAR- $\alpha$  представляя собой, таким образом, пан-агонист PPAR [48]. Сочетанная активация PPAR- $\alpha$  и PPAR- $\gamma$  2 способствовала одновременному преодолению инсулинорезистентности и атерогенной дислипидемии. Безафибрат характеризовался способностью к более существенному снижению уровня триглицеридов плазмы крови и повышению уровня ХС-ЛПВП по сравнению с фенофибратом. Кроме этого, данный препарат способствовал регрессии атеросклеротических бляшек в грудном и абдоминальном отделах аорты, а также улучшал функцию эндотелия и снижал активность иммунного воспаления [48].

В клинических исследованиях терапия безафибратом способствовала эффективному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с метаболическим синдромом и атерогенной дислипидемией [48]. Подобные эффекты связаны с сочетанной активацией PPAR и с кумуляцией их протективных эффектов в отношении липидного метаболизма и гомеостаза глюкозы.

Результаты исследований CANTOS и CIRT показали, что различные факторы иммунного воспаления являются перспективными мишенями в терапии атеросклероза [39].

Установлено, что терапия фибратами сопровождалась снижением уровней провоспалительных цитокинов и острофазовых белков плазмы крови у пациентов с ангиографически доказанным атеросклерозом [12, 13]. Так, терапия фенофибратом в течение четырех недель способствовала подавлению экспрессии провоспалительного цитокина ИЛ-6, основного индуктора синтеза в печени острофазовых белков. С этим, по-видимому, связано и то, что фенофибрат подавлял ИЛ-6-индуцированную экспрессию генов фибриногена  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ , сывороточного амилоида А и гаптоглобина на транскрипционном уровне [13, 21, 27]. Терапия фенофибратом также способствовала снижению концентрации интерферона- $\gamma$ , фактора некроза опухоли- $\alpha$ , фибриногена и С-реактивного белка в плазме крови пациентов с гиперлипидемией Пв-типа [12].

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) также являются агонистами PPAR- $\alpha$  [43]. Они представляют собой лиганды эффекторных регионов изучаемых рецепторов, которые воздействуют на цис-регуляторные элементы гена PPAR- $\alpha$  [45]. Ежедневное употребление в пищу омега-3-ПНЖК сопровождается снижением содержания лейкотриена-В4 в плазме крови посредством индукции активности пероксимальных ферментов, которые регулируются PPAR- $\alpha$  [38].

Ген PPAR- $\alpha$  локализуется в длинном плече 22-й хромосомы. L162V-полиморфизм гена PPAR- $\alpha$  характеризуется заменой лейцина на валин в 162-м положении и происходит за счет замены С на G в 484-м положении 5-го экзона вышеуказанного гена. L162V-генотип гена PPAR- $\alpha$  ассоциируется с компонентами метаболического синдрома [41] и с ранним развитием ИБС (Northwick Park Heart Survey), встречается в 4 раза чаще у пациентов с ангиографически верифицированным коронарным атеросклерозом, чем в группе сравнения [12, 46], а также связан с ранним развитием сахарного диабета 2-го типа [19]. У носителей L162V-генотипа — больных сахарным диабетом 2-го типа — отмечался более высокий уровень общего холестерина и аполипопротеина АI [19].

В рамках Фремингемского исследования изучалось влияние диеты с включением омега-3-ПНЖК у носителей L162L- и L162V-генотипов гена PPAR- $\alpha$  на показатели триглицеридов плазмы крови [47]. Если потребление омега-3-ПНЖК было менее 4 % суточного рациона, то уровень триглицеридов плазмы крови у носителей L162V-генотипа был на 28 % выше, чем у носителей L162L-генотипа. Напротив, при суточном потреблении омега-3-ПНЖК более 8 % уровень триглицеридов плазмы крови у носителей L162V-генотипа был на 4 % ниже, чем у носителей L162L-генотипа [47].

Кроме этого, установлено, что плейотропные эффекты статинов, направленные на преодоление эндотелиальной дисфункции, опосредуются через активацию PPAR- $\alpha$  [5, 24]. Статины увеличивают экспрессию PPAR- $\alpha$  в культуре эндотелиальных клеток желчного пузыря [28]. В экспериментальных исследованиях выявлено, что правастатин повышает экспрессию PPAR- $\alpha$  в эпителиоцитах желчного пузыря [17].

В последние годы в литературе появились данные о способности двойных агонистов PPAR- $\alpha$  и  $\gamma$  усиливать противовоспалительную активность рецепторов обоих типов. Так, исследуемый в настоящее время препарат алеглитазар показал способность сочетать в себе эффекты фибратов в плане улучшения липидного спектра крови, а также тиазолидиндионов — в преодолении инсулинорезистентности. После проведения клинического исследования данного препарата планируется его ис-

пользование в восстановительном лечении больных сахарным диабетом 2-го типа после перенесенного острого коронарного синдрома [36].

Алеглитазар, как и розиглитазон с фенофибратом, уменьшает индуцированную фактором некроза опухолей- $\alpha$  экспрессию гена моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в адипоцитах человека посредством снижения активности р38-митогенактивируемой протеинкиназы и подавления миграции моноцитов. Исследуемый препарат снижает провоспалительную активность жировой ткани через прерывание цикла созревания макрофагов из моноцитов [36].

Таким образом, PPAR играют важнейшую роль в патогенезе атеросклероза, и существующие методы фармакологического воздействия на PPAR с использованием тиазолидиндионов, фибратов, омега-3-ПНЖК, статинов и алеглитазара могут оказывать позитивное влияние при проведении первичной и вторичной профилактики атеросклероза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алекперов Э. З., Нагжафов Р. Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе // Кардиология. — 2010. — Т. 50. — № 6. — С. 88–91.
2. Александров А. А. Тиазолидиндионы — агонисты гамма-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом: «Что в имени тебе моем?» // Росс. мед. журн. — 2011. — № 13. — С. 847.
3. Алешин С. Е. Взаимосвязь между ядерными рецепторами PPAR  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и ее роль в регуляции воспалительного ответа: дис. ... канд. биол. наук. — 2009. — С. 143.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1998. — С. 459.
5. Грацианский Н. А. Нестабильная стенокардия - острый коронарный синдром. III. Предупреждение обострений ишемической болезни сердца. Статины и антибиотики // Кардиология. — 1997. — Т. 37. — № 11. — С. 4–17.
6. Ионова Ж. И., Беркович О. А., Костарева А. А. и др. Патогенетические механизмы иммунного воспаления сосудистой стенки: роль рецепторов активатора пролиферации пероксисом  $\alpha$  и  $\gamma$  типов и тканевого фактора // Трансляцион. мед. — СПб., 2015. — С. 423–430.
7. Карпов Ю. А., Буза В. В. Прогностическое значение маркеров воспаления у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца после имплантации стентов с лекарственным покрытием на фоне длительной терапии статинами (госпитальный период) // Кардиология. — 2012. — Т. 52. — № 3. — С. 4–9.
8. Климов А. Н., Шляхто Е. В. Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии // СПб.: Мед. лит., 2006. — С. 246.
9. Красильникова Е. И., Сергеева Е. Г., Антонова Т. В. и др. Клиническое и патогенетическое значение рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом типа  $\gamma$  в атерогенезе // Профилактик. и клин. мед. — 2010. — № 3–4 (36–37). — С. 99–107.
10. Красильникова Е. И., Сергеева Е. Г., Беркович О. А. и др. Клиническое и патогенетическое значение рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом типа  $\alpha$  в атерогенезе // Артериальная гипертензия. — 2011. — № 1. — С. 18–24.
11. Оганов Р. Г. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики // Медицина труда,

- восстановит. и профилакт. мед.: федеральный справ. — 2012. — Т. 13. — С. 257—264.
12. *Остапенко В. А., Гришечкина И. А., Викторова И. А.* Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, и ишемическая болезнь сердца // Омский науч. вестн. — 2012. — № 2. — С. 14—17.
  13. *Aljada A., Shah K. A., Mousa S. A.* PPAR agonist: do they increase cardiovascular risk // *Endocrinology*. — 2010. — Vol. 151. — № 4. — P. 1846—1852.
  14. *Barbier O., Torra I. P., Duquay Y. et al.* Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2002. — Vol. 22. — № 5. — P. 717—726.
  15. *Brown J. D., Plutzky J.* Peroxisome proliferator-activated receptors as transcriptional nodal points and therapeutic targets // *Circulation*. — 2007. — Vol. 115. — № 4. — P. 518—533.
  16. *Chen W., Lin Y. J., Zhou X. Y. et al.* Rosiglitazone protects rat liver against acute liver injury associated with the NF- $\kappa$ B signaling pathway // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2015. — Vol. 16. — P. 1—7.
  17. *Dong S. H., Lee J., Koh D. H. et al.* Pravastatin activates PPAR $\delta$ /PPAR $\gamma$  expression in the liver and gallbladder epithelium of hamsters // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2011. — Vol. 10. — № 2. — P. 185—190.
  18. *Dormandy J. A.* The PPAR $\gamma$  receptor agonists and prevention of cardio-vascular complications in patients with type 2 diabetes. The results of the PROactive study // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366. — P. 1279—1289.
  19. *Flavell D. M., Pineda T. I., Jamshidi Y. et al.* Variation in the PPAR-alpha gene is associated with altered function in vitro and plasma lipid concentrations in type II diabetic subjects // *Diabetologia*. — 2000. — Vol. 43. — № 5. — P. 673—680.
  20. *Frick M. H., Elo O., Haapa K. et al.* Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — Vol. 317. — № 20. — P. 1237—1245.
  21. *Gervois P., Kleemann R., Pilon A. et al.* Global suppression of IL-6-induced acute phase response gene expression after chronic in vivo treatment with the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activator fenofibrate // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — № 16. — P. 16154—16160.
  22. *Grygiel-Gorniak B.* Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications — a review // *G. Nutr. J.* — 2014. — Vol. 13. — № 17.
  23. *Houseknecht K. L., Cole B. M., Steele P. J.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its ligand: a review // *Domestic Animal Endocrinology*. — 2002. — Vol. 22. — P. 1—23.
  24. *Kandoussi A., Martin F., Hazzan M. et al.* HMG-CoA reductase inhibition and PPAR-alpha activation both inhibit cyclosporine-A induced endothelin-1 secretion in cultured endothelial cells // *Clin. Sci. (Lond)*. — 2002. — Vol. 103. — Suppl. 48. — P. 81—83.
  25. *Keech A., Simes R. J., Barter P. et al.* Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366. — № 9500. — P. 1849—1861.
  26. *Kharbanda C., Alam M. S., Hamid H. et al.* Antidiabetic effect of novel benzenesulfonylureas as PPAR- $\gamma$ 2 agonists and their anticancer effect // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2015. — Vol. 15. — № 25(20). — P. 4601—4605.
  27. *Lee D. L., Wilson J. L., Duan R. et al.* Peroxisome proliferator- $\alpha$ activated receptor- $\beta$  activation decreases mean arterial pressure, plasma interleukin-6, and COX-2 while increasing renal CYP4A expression in an acute model of DOCA-salt hypertension // *PPAR Res.* — 2011. — Article ID: 502631.
  28. *Lee H., Shi W., Tontonoz P. et al.* Role for peroxisome proliferator-activated receptor alpha in oxidized phospholipid-induced synthesis of monocyte chemoattractant protein-1 and IL-8 by endothelial cells // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 87. — P. 516—521.
  29. *Li G. S., Liu X. H., Zhu H. et al.* Skeletal muscle insulin resistance in hamsters with diabetes developed from obesity is involved in abnormal skeletal muscle LXR, PPAR and SREBP expression // *Exp. Ther. Med.* — 2016. № 11 (6). — P. 2259—2269.
  30. *Li H. B., Li X., Huo C. J. et al.* TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling and PPAR- $\gamma$  within the paraventricular nucleus are involved in the effects of telmisartan in hypertension // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2016. Jun 9. pii: S0041-008X(16)30148-X. doi: 10.1016/j.taap.2016.06.014.
  31. *Libby P., Ridker P. M., Maseri A.* Inflammation and atherosclerosis // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — № 9. — P. 1135—1143.
  32. *Liu H. J., Liao H. H., Yang Z. et al.* Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$  Is Critical to Cardiac Fibrosis // *PPAR Res.* — 2016; 2016: 2198645. doi: 10.1155/2016/2198645.
  33. *Liu J., Wang L. N. et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists for preventing recurrent stroke and other vascular events in patients with stroke or transient ischaemic attack // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2015. — Vol. 29. — № 10.
  34. *Mallat Z., Besnard S., Duriez M. et al.* Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis // *Circ. Res.* — 1999. — Vol. 85. — № 8. — P. 17—24.
  35. *Marx N., Sukhova G. K., Collins T. et al.* PPAR-alpha activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells // *Circulation*. — 1999. — Vol. 99. — № 24. — P. 3125—3131.
  36. *Massaro M., Scoditti E., Pellegrino M. et al.* The dual peroxisome proliferator activated receptor  $\delta/\gamma$  agonist aleglitazar reduces the inflammatory-mediated expression of monocyte chemoattractant protein-1 selectively in human adipocytes // *Proceedings of the 18 Frontiers in Cardiovascular Biology Congress*. — 2014.
  37. *Patel L., Buckels A. C., Kinghorn I. J. et al.* Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2003. — Vol. 300. — P. 472—476.
  38. *Price P. T., Nelson C. M., Clarke S. D.* Omega-3 polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2000. — Vol. 11. — № 1. — P. 3—7.
  39. *Ridker P. M., Luscher T. F.* Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease // *European Heart Journal*. — 2014. — Vol. 35. — P. 1782—1791.
  40. *Robins S. J., Collins D., Wittes J. T. et al.* Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events VA-HIT: a randomized controlled trial // *JAMA*. — 2001. — Vol. 285. — № 12. — P. 1585—1591. F
  41. *Robitaille J., Brouillette C., Houde A. et al.* Association between the PPAR $\delta$ -L162V polymorphism and components of the metabolic syndrome // *Journal of Human Genetics*. — 2004. — Vol. 49. — № 9. — P. 482—489. EE
  42. *Rubins H. B., Robins S. J., Collins D.* The veterans affairs high-density lipoprotein intervention trial: baseline characteristics of normocholesterolemic men with coronary artery disease and low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans affairs cooperative studies program high-density lipoprotein intervention trial study group // *Am. J. Cardiol.* — 1996. — Vol. 78. — № 5. — P. 572—575.
  43. *Rudkowska I., Verreault M., Barbier O. et al.* Differences in transcriptional activation by the two allelic (L162V polymorphic) variants of PPAR- $\beta$  after omega-3 fatty acids treatment // *PPAR Research*. — 2009. — P. 5. Article ID 369602.
  44. *Schoonjans K., Watanabe M., Suzuki H. et al.* Induction of the acyl-coenzyme A synthetase gene by fibrates and fatty acids is mediated by a peroxisome proliferator response element in the C promoter // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270. — № 33. — P. 19269. — Article ID 369602.

45. Sethi S., Ziouzenkova O., Ni H. et al. Oxidized omega-3 fatty acids in fish oil inhibit leukocyte-endothelial interactions through activation of PPAR-alpha // *Blood*. — 2002. — Vol. 100. — № 4. — P. 1340–1346.

46. Skoczynska A., Dobosz T., Poreba R. et al. The dependence of serum interleukin-6 level on PPAR-alpha polymorphism in men with coronary atherosclerosis // *Euro. J. of Int. Med.* — 2005. — Vol. 16. — № 7. — P. 501–506.

47. Tai E. S., Demissie S., Cupples L. A. et al. Framingham heart study. Polyunsaturated fatty acids interact with the PPARA-L162V polymorphism to affect plasma triglyceride and apolipoprotein C-III concentrations in the Framingham Heart Study // *J. Nutr.* — 2005. — Vol. 135. — № 3. — P. 397–403.

48. Tedenbaum A., Fisman E. Balanced pan-PPAR activator bezafibrate in combination with statin: comprehensive lipids control and diabetes prevention? // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2012. — Vol. 11. — P. 140.

49. Von der Thusen J. H., Kuiper J., van Berkel T. J. et al. Interleukins in atherosclerosis: molecular pathways and therapeutic potential // *Pharmacol. Rev.* — 2003. — Vol. 55, № 1. — P. 133–166.

50. Wahli W., Michalik L. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 23. — P. 351–363.

51. Wang Z., Nakayama T. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease // *Mediators of Inflammation* — 2010. — Vol. 2010. — 17 p. — Article ID 535918.

52. Warden A., Truitt J., Merriman M. et al. Localization of PPAR isotypes in the adult mouse and human brain // *Sci. Rep.* — 2016 Jun 10;6:27618. doi: 10.1038/srep27618.

53. Xu X., Guo H., Jing Z. et al. N-Oleoylethanolamine reduces inflammatory cytokines and adhesion molecules in TNF- $\alpha$ -induced human umbilical vein endothelial cells by activating CB2 and PPAR- $\alpha$  // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2016. — Jun 7.

54. Zandbergen F., Plutzky J. PPAR-alpha in atherosclerosis and inflammation // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2007. — Vol. 1771. — № 8. — P. 972–982.

## РЕЗЮМЕ

Ж. И. Ионова, Е. Г. Сергеева, О. А. Беркович,  
С. Н. Пчелина, Е. И. Баранова

## Роль рецепторов активатора пролиферации пероксисом-альфа и гамма-2 в первичной и вторичной профилактике атеросклероза

Обзор литературы посвящен патогенезу атеросклероза и патогенетическим механизмам, определяющим значение рецепторов пролиферации пероксисом (PPAR) в атерогенезе. PPAR-альфа и гамма-2 представляют собой ядерные рецепторы, регулирующие обмен липидов, глюкозы и иммунное воспаление в сосудистой стенке и играют существенную роль в патогенезе атеросклероза. Тиазолидиндионы, фибраты, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), статины и алеглитазар, влияя на PPAR-альфа и гамма-2, могут предупреждать развитие и прогрессирование атеросклероза и использоваться для первичной и вторичной профилактики атеросклероза.

**Ключевые слова:** рецепторы активатора пролиферации пероксисом, PPAR, тиазолидиндионы, фибраты, омега-3-ПНЖК, статины, алеглитазар.

## SUMMARY

Z. I. Ionova, E. G. Sergeeva, O. A. Berkovich,  
S. N. Pchelina, E. I. Baranova

## Role of peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha$ and $\gamma$ -2 in primary and secondary prophylaxis of atherosclerosis

Literature review is devoted to the pathogenesis of atherosclerosis and pathogenetic mechanisms that determine the value of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in atherogenesis. PPAR  $\alpha$  and  $\gamma$ -2 are nuclear receptors that regulate lipid and glucose metabolism, and immune inflammation in the vascular wall and play a significant role in the pathogenesis of atherosclerosis. Thiazolidinediones, fibrates,  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids, statins, and aleglitzar, affecting PPAR  $\alpha$  and  $\gamma$ -2 can prevent development and progression of atherosclerosis and may be used for primary and secondary prophylaxis of atherosclerosis.

**Keywords:** peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR, thiazolidinediones, fibrates,  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids, statins, aleglitzar.

© Коллектив авторов, 2016 г.  
УДК 616.74-007.33-07

С. Н. Бардаков, С. А. Живолупов,  
Е. Р. Баранцевич, М. В. Захаров,  
И. Н. Самарцев

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПРИОБРЕТЕННОЙ МИАСТЕНИИ. Часть 1: диагностика

Кафедра нефрологии и эфферентной терапии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова; кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург; кафедра неврологии и мануальной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Миастения (*myasthenia gravis*), или болезнь Эрба – Гольдфлама – Джели, – аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, в основе которого лежит аутоагрессия гуморального иммунитета в отношении элементов нервно-мышечных синапсов и внутриклеточных структур мышечных волокон (антитела к ацетилхолиновым рецепторам; мышечной специфической тирозинкиназе; белку-4, связанному с рецептором липопротеинов низкой плотности; рианодиновым рецепторам; титину и антигенам скелетной мускулатуры). Точные причины аутоиммунных процессов при миастении неизвестны, но несомненное значение имеют аномалии вилочковой железы (гиперплазия и неоплазия), особенно у пациентов с антителами к ацетилхолиновым рецепторам (АцХР), а также генетическая предрасположенность.

Большое разнообразие клинических проявлений миастении и ассоциированных с ней состояний требует выделения патогенетических подтипов на основании распространенности мышечной слабости (глазная и генерализованная формы), возраста начала заболевания, аномалий тимуса и типа специфических аутоантител. Выделение клинических подтипов данного заболевания позволит оптимизировать лечебную стратегию и прогноз.

**Цель** исследования – обобщить текущие сведения об эпидемиологии, клиническо-иммунологических корреляциях, диагностике (часть 1) и современных схемах терапии приобретенной миастении (часть 2).

Общая заболеваемость и распространенность миастении за рубежом основывается на 55 исследованиях, проведенных в период с 1950 по 2007 г., при этом обобщенная частота заболевания составила 0,53 на 100 000 населения в год, а распространенность – 7,77 случаев на 100 000 населения [13]. В Российской Федерации оценка заболеваемости и распространенности носит не системный характер и представлена отдельными популяционными исследованиями. Так, в Московской области с 1980 по 2002 г. частота заболевания миастенией варьировала от 0,42 до 0,03 на 100 000 населения, а распространенность в 2002 г. составила 8,96 на 100 000 населения [3]. В Саратовской области распространенность составила 9,7 на 100 000 населения [5]; в Республике Башкортостан – 6,6 на 100 000 населения [2]. Таким образом, распространенность миастении увеличивается с середины прошлого века, особенно среди пациентов пожилого возраста, что объясняется улучшением диагностики, терапии и увеличением продолжительности жизни [10] и находит подтверждение в иммунологических изменениях, которые возникают с возрастом и включают уменьшение рецепторов активации В- и Т-клеток [18]. Тем не менее на сегодняшний день исследования миастении позднего возраста затруднены из-за отсутствия согласованности по возрасту начала заболевания, который варьирует от 40 до 75 лет [7].

Кроме возраста, на заболеваемость миастенией влияет пол: женщины болеют почти в 3 раза чаще, чем мужчины, в период до 40 лет. После 50-летнего возраста более высокая заболеваемость выявлена у мужчин. Миастения у детей в Европе и Северной Америке составляет 10 – 15 % от всех случаев миастении, в Российской Федерации – до 3 %, но чаще встречается в Азиатских странах, например, в Китае,

где достигает 50 %, с дебютом в возрасте младше 15 лет, чаще в виде локальных глазных форм.

**Клинические проявления.** Основным клиническим маркером миастении является патологическая утомляемость скелетной мускулатуры, обычно специфически развивающаяся в определенных восприимчивых мышечных группах. Отмечается колебание слабости в течение дня или даже нескольких часов в виде увеличения после физической активности и в вечернее время. Уменьшение мышечной слабости отмечается после отдыха.

В 50 – 60 % случаев миастении первыми в процесс вовлекаются экстраокулярные мышцы, в течение последующих двух лет у 85 % происходит генерализация – распространение мышечной слабости в кранио-каудальном направлении от экстраокулярных к лицевым, орофарингеальным мышцам туловища и конечностей. У более чем 80 % пациентов от появления первых симптомов до максимальной мышечной слабости проходит 2 года. Совокупность всех клинических проявлений приведена в табл. 1. Несмотря на современные методы лечения, по крайней мере, 20 % пациентов испытывают миастенические кризы, определяемые как состояние выраженного усиления мышечной слабости, требующее интубации и механической вентиляции легких.

Течение миастении отличается вариабельностью и может быть представлено эпизодической мышечной слабостью, стационарным течением, медленным или быстрым прогрессированием. Кроме того, мышечная слабость может усиливаться при эмоциональном и физическом перенапряжении, высокой температуре, инфекциях, менструации, беременности, операциях, заболеваниях щитовидной железы (гипо- или гипертиреоз) и при

Таблица 1

Клинические проявления миастении	
Расстройства	Проявления
Глазодвигательные	Асимметричный/симметричный птоз; диплопия, страбизм (с наиболее частым вовлечением внутренних прямых мышц глаз)
Бульбарные	Дизартрия – лингвальная (затруднение произношения Ч, Ш, Щ), щечная, небная (назолалия); дисфагия (затруднение глотания твердой пищи, поперхивание, попадание жидкой пищи в нос); дисфония (снижение звучности, хрипота); слабость жевательных мышц (затруднение жевания твердой горячей пищи)
Лицевые	Слабость круговых мышц глаз (симптом "ресниц"); слабость мышц нижней части лица (слюнотечение, "плоская" улыбка либо улыбка-"оскал")
Мышцы конечностей	Проксимальные мышцы верхних, реже нижних конечностей, симметрично; дистальные отделы верхних конечностей (независимо от степени тяжести заболевания)
Аксиальная мускулатура	Слабость сгибателей шеи; слабость разгибателей шеи (падение головы вперед)
Дыхательная мускулатура	Ортопноэ (затруднение дыхание в положении лежа); диспноэ (затруднение вдоха); тахипноэ, дыхательная недостаточность

использовании ряда лекарственных средств, особенно в течение первого года болезни [7]. Спонтанные длительные ремиссии миастении возникают в 15–20 % случаев, а после тимэктомии и активной иммуносупрессивной терапии – в 28–34 % случаев [20].

Независимо от существующих классификаций, предложенных В. С. Лобзиным [5], А. Г. Пановым, Л. В. Догель, В. С. Лобзиным в 1965 г. [4], Б. М. Гехтом [1], К. Е. Ossreman [21], клинические проявления миастении, главным образом, обусловлены возрастом начала заболевания, спектром аутоантител, активностью аутоиммунного процесса, наличием или отсутствием патологии тимуса и степенью генерализации мышечной слабости. В связи с этим пациенты, страдающие миастенией, могут быть разделены на следующие основные группы: с глазной и генерализованной формами, в которых выделяют миастению с ранним и поздним началом заболевания, сочетающуюся с тимомой, и с серонегативными формами (табл. 2).

Патологическая мышечная утомляемость, ограниченная только глазодвигательными мышцами и мышцами век, называется глазной формой и включает 17 % от всех форм миастении у лиц европеоидной расы. Заболевание обусловлено антителами к  $\gamma$ -субъединице АцХР, которые выявляются в 20–50 % случаев глазной формы. Глазная форма миастении, по-видимому, чаще встречается в азиатской популяции (более 58 % всех пациентов с миастенией) с преобладанием среди детей. Переход глазной формы в генерализованную наблюдается в 10–20 % случаев в течение первого года. Как изолированное поражение глазодвигательных мышц, так и первичное их вовлечение при генерализованной форме миастении объясняется меньшей выраженностью складчатости постсинаптических мембран, меньшим количеством

АцХР и моторных единиц, а также низкой экспрессией регуляторных факторов комплемента в экстраокулярных мышцах, что делает их более уязвимыми при аутоиммунном процессе. Несмотря на выход клинического руководства по глазной форме миастении [26], ряд вопросов остается открытым: прогноз генерализации, эффективность тимэктомии, глюкокортикостероидов и высокий уровень серонегативных форм (до 50 %). Это обусловлено редкостью глазной формы, необходимостью наблюдения за больными в течение 1–2 лет для подтверждения факта отсутствия генерализации мышечной слабости, а также отсутствием унифицированной технологии верификации антител только к  $\gamma$ -субъединице АцХР. По этим причинам прекращен набор пациентов в одно из крупных исследований EPITOM [12]. В 2015 г. Ассоциацией британских неврологов (ABN) представлены предварительные данные о вероятных причинах генерализации глазной формы, указывающие на гиперплазию тимуса, наличие антител к ацетилхолиновым рецепторам и коморбидность (включая другие аутоиммунные заболевания).

Заболевшие до 40 лет – это пациенты с ранним началом миастении (на сегодняшний день договоренности о возрастном критерии нет, диапазон колеблется от 14 до 40 лет). А. Evoli et al. [16] относят к этой форме также ювенильную миастению. Пик заболеваемости приходится на 20–30 лет. В данной группе больных наиболее часто встречаются женщины (3:1) с наличием антител к АцХР и гиперплазией вилочковой железы. Гиперплазия тимуса характеризуется наличием лимфоцитарного инфильтрата и большого количества герминативных центров, что может подтверждать интра-тимический генез данной формы, либо быть реакцией на аутоиммунный процесс в целом. Также выявляются антитела к другим патогенетически

Таблица 2

**Клинические подтипы миастении**

Клинический подтип миастении	Возраст начала заболевания, лет	Гистопатология тимуса	Аутоантитела к	Ассоциация с HLA
Миастения с ранним началом заболевания	<40	Гиперплазия	Ацетилхолиновым рецепторам, титину (редко LRP4, агрину, ColQ)	DR3-B8, DR9 (в азиатской популяции)
Миастения с поздним началом заболевания	>40	Норма	Ацетилхолиновым рецепторам, титину, рианодиновым рецепторам (реже миозину)	DR2-B7
Миастения с тимомой	40–50	Неоплазия	Ацетилхолиновым рецепторам, титину, рианодиновым рецепторам, KCNA4, кальциевым каналам, (реже к CRMP5, GAD, Hu)	Не выявлена
MuSK	<40	Норма	MuSK	DR14-DQ5
Серонегативная миастения (генерализованная форма)	Вариабельно	Норма, реже гиперплазия	Кластеризованным АцХР – 66 % и MuSK – 8–13 %, ColQ – 1,2–5,5 %, LRP4 – 3–18 %, агрину – 15–50 %, новым антигенам – около 5 %	Не выявлены
Глазная форма	Взрослые в европейской когорте и дети в азиатской когорте	Неизвестно	Ацетилхолиновым рецепторам – в 50 % случаев, низкоаффинным антителам – 50 %	Bw46 (азиатская когорта)

Примечание: MuSK – мышечная специфическая тирозинкиназа; ColQ – коллаген Q; LRP4 – белок-4, ассоциированный с рецептором липопротеинов низкой плотности; CRMP5 – дигидропиримидиназа-ассоциированный протеин-5; GAD – декарбоксилаза глутаминовой кислоты.

значимым для миастении внесинаптическим антигенам (титин в 40 % случаев), постсинаптическим антигенам (LRP4, агрин, ColQ) и неспецифическим антигенам, с развитием сопутствующих аутоиммунных заболеваний (наиболее часто — патология щитовидной железы). Не выявлено прямой корреляции между титром антител к АцХР и выраженностью мышечной слабости. Клинический паттерн миастении с ранним началом характеризуется преимущественным вовлечением экстраокулярной, мимической и бульбарной мускулатуры (80 %), с более редким поражением жевательных, шейных и дыхательных мышц (40 %). Отличительным моментом является преобладание мышечной слабости в трехглавых мышцах плеч над дельтовидными.

Миастения с поздним началом заболевания возникает после 40 лет, но возрастная критерий включения в эту группу не уточнен (от 40 до 65 лет); большинство авторов [6] относят к этой группе больных после 60 лет, которые составляют 20 % от всех случаев миастении с преобладанием мужчин с тимомой (15–20 %). Для пациентов с поздним началом характерно поражение экстраокулярных и мимических мышц (90 %) и достоверно чаще выявляемое поражение жевательных, бульбарных, шейных (70 %) и проксимальных мышц верхних конечностей (40 %). Клинический паттерн совпадает с клиническими проявлениями миастении у пациентов с тимомой. Характерно более тяжелое течение и редкость спонтанных ремиссий в сравнении с миастенией с ранним началом заболевания. Основная патогенетическая роль в данной группе принадлежит антителам к АцХР, но также выявляются антитела к антигенам мышечной ткани: титину (80 %), рианодиновым рецепторам, Kv1.4, миозину, актину, актинину, филаментину [6], что объясняется феноменом увеличения количества эпитопов в ходе развития аутоиммунного ответа на фоне возрастных изменений иммунной системы. Наличие данных антител ассоциируется с более тяжелым течением, генерализацией и выявлением «миастенической миопатии», что подтверждается спонтанной активностью, уменьшением длительности потенциалов двигательных единиц при электромиографическом исследовании. Патогенез данных изменений связывают со способностью антител к титину повреждать участки соединения А/І-дисков миофибрилл [19], а антитела к RyR1,2 обуславливают нарушение кальциевого тока.

Около 10–24 % пациентов с миастенией имеют опухоль тимуса — тимому. Миастения в сочетании с тимомой наблюдается в равной степени как среди мужчин, так и среди женщин, и может встречаться в любом возрасте с преобладанием в диапазоне 30–50 лет. Паттерн клинических проявлений

сходен с миастенией с поздним началом, но отличается большей выраженностью симптомов и частым вовлечением дыхательной мускулатуры. Пациенты, страдающие миастенией, ассоциированной с тимомой, имеют достоверно более высокие титры антител к АцХР (90 %) и титину (90 %). Кроме того, при опухолях тимуса выявляются антитела к RyR (31,6 %), Kv1.4 (36,8 %), кальциевым каналам (VGCC), анти-Hu, антитела к дигидропиримидиназа-ассоциированному протеину-5 (CRMP5) и антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты [17], антитела к интерлейкину-12, интерферону-альфа-2. Наличие антител к титину, RyR1, Kv1.4, ассоциировано с более тяжелым течением миастении с возможным развитием миозита и/или миокардита [24]. Миокардит (известный как *Herzmyasthenie*) чаще выявляется при наличии антител к Kv1.4 и характеризуется летальными аритмиями, включающими желудочковую тахикардию, слабость синусового узла и полную атриовентрикулярную блокаду. Наличие первично-мышечного поражения подтверждается лимфоцитарной инфильтрацией (CD8+) скелетных мышц.

Причинами такого разнообразия антител являются позитивная селекция аутореактивных Т-лимфоцитов и презентация собственных антигенов, экспрессируемых опухолевыми клетками, возникающая из-за недостатка экспрессии аутоиммунного регуляторного гена (AIRE) и селективной утраты Т-регуляторных клеток [23]. В данной группе у большинства пациентов тимэктомию приводит к уменьшению выраженности симптомов, в меньшей степени при наличии антител к титину.

Приблизительно у 10–15 % пациентов с генерализованной формой миастений и у 50 % с глазной формой антитела к АцХР не выявляются. У 40 % пациентов были обнаружены антитела к MuSK, приводящие к нарушению фосфорилирования АцХР и нарушающие его функционирование как ионного канала. MuSK-ассоциированная миастения характерна преимущественно для женщин моложе 35 лет [15], при этом уровень антител коррелирует с тяжестью заболевания. Клинический паттерн характеризуется преимущественным вовлечением мимических, жевательных, глоточных и шейных мышц с возможным развитием в них атрофии (так называемая миопатия краниальных мышц) [11], относительно редким поражением экстраокулярных (50 %), туловищных мышц (31 %) и мышц конечностей. E. D. Apel et al. [9] описывают только глазные проявления у пациентов с антителами к MuSK. Для них характерны более частые миастенические кризы, обусловленные низкой эффективностью антихолинэстеразной (около 60 %), глюкокортикоидной терапии и тимэктомию. Отличительными

особенностями также являются отсутствие или небольшой декремент М-ответа при ритмической стимуляции и отсутствие тимом.

В группе серонегативной миастении выявлены также антитела к LRP4, которые препятствуют агрин-ассоциированной кластеризации АцХР. Распространенность данной формы серонегативной миастении составляет 3 – 18 % [17]. Клинический паттерн полностью не описан, но известно, что преобладают пациенты женского пола (2:1), мышечная слабость носит умеренный характер, распределение по мышечным группам сходно с серопозитивными пациентами (АцХР), но в 22 % случаев ограничивается только глазными проявлениями. В отличие от MuSK-позитивных пациентов, они имеют положительный ответ на ингибиторы ацетилхолинэстеразы.

Сравнительно недавно в группе «трижды серонегативных» (без антител к АцХР, MuSK и LRP4) пациентов, страдающих миастенией, выявлены антитела к агрину в 15 – 50 % случаев [17, 22], к ColQ – в 1,2 – 5,5 %, роль которых в формировании клинических проявлений уточняется. В оставшейся части серонегативных пациентов выявлены низкоаффинные антитела к АцХР (глазная форма – 50 %, генерализованная – 66 %) и низкоаффинные антитела к MuSK в 8 – 13 %, которые не определяются обычными методиками. В то же время ведется поиск новых антигенных мишеней в небольшой группе оставшихся серонегативных пациентов.

**Методы диагностики миастении.** Для подтверждения диагноза существует ряд методов: экспресс-тесты (с введением антихолинэстеразных препаратов и Ice-pack-тест), электрофизиологическое исследование и определение concentra-

ции специфических антител в сыворотке крови (рисунок).

**Экспресс-тесты.** Ингибиторы ацетилхолинэстеразы обратимо блокируют ацетилхолинэстеразу и пролонгируют эффект ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе, что приводит к уменьшению выраженности мышечной слабости. 1,5 мл 0,05 %-го неостигмина гидрохлорид (прозерин) или 10 мг пиридостигмина бромид (калимин-форте) вводится подкожно при массе тела пациента 50 – 60 кг, в дозе 2 мл (или 20 мг калимин-форте) при массе тела 60 – 80 кг и 2,5 мл (или 30 мг) – при весе 80 – 100 кг. Детская дозировка составляет 1 мл, или 5 мг калимин-форте. При возникновении избыточных мускариновых эффектов вводят атропин в дозе 0,2 – 0,5 мл 0,1 %-го раствора. Оценка проводится в течение 0,5 – 1 часа. Чувствительность метода составляет 71,5 – 95 % для генерализованных форм. Глазодвигательные расстройства существенно меньше реагируют на введение ИХЭ.

Ice-pack-тест выполняется путем прикладывания к закрытому глазу льда на 2 – 5 мин. Проба считается положительной, если глазная щель расширяется более чем на 3 мм. Для оценки обратимости офтальмоплегии тест продемонстрировал чувствительность 83 %, специфичность – 100 %. Для птоза чувствительностью теста составила 89 %, а специфичность – 100 % [25].

**Электрофизиологические методы исследования.** Ритмическая стимуляция – наиболее часто используемый электрофизиологический метод исследования нервно-мышечного проведения. При ритмической стимуляции (2 – 5 Гц) наблюдается прогрессивное уменьшение (декремент) амплитуд потенциалов действия мышечного волокна, выявляемое в 75 % случаев генерализованной миастении (<50 % при глазной форме миастении). Электромиография единичного мышечного волокна (SFEMG), в основе которой лежит оценка разницы во времени (джиттера) не одновременного появления потенциала действия в двух мышечных волокнах, иннервируемых одним аксоном, синхронно стимулируемых электродом, позволяет обнаружить рост джиттера (норма <60 мс) в 95 – 99 % случаев миастении, если исследуется пораженная мышца. Однако джиттер не является специфическим явлением для первичного поражения нервно-мышечного синапса и может быть обнаружен при патологии нервов и мышц. Поэтому наибольшая специфичность для SFEMG наблюдается



Алгоритм диагностики миастении



при полном отсутствии или незначительных изменениях на ЭМГ.

*Исследование уровня специфических антител при миастении.* На сегодняшний день часто используемыми методиками (РИА, ИФА, иммуноблоттинг) возможно исследование уровня антител к АцХР, MuSK, групповым антигенам скелетной мускулатуры, титину, RYR, LRP4, рапсину.

Наиболее современной методикой диагностики миастении является методика клеточных культур (человеческие эмбриональные клетки почек), содержащих на своей поверхности кластеризованные антигенные мишени, позволяющие определять наличие антител в серонегативных случаях как при низкой аффинности, так и небольшой концентрации антител [14]. В Российской Федерации сейчас возможно исследование уровня антител к АцХР, антигенам скелетной мускулатуры и титину.

*Методы визуализации.* Для выявления изменений тимуса используется компьютерное томографическое исследование переднего средостения и магнитно-резонансное исследование органов грудной полости. Йодсодержащие контрастные агенты должны использоваться с осторожностью, поскольку они могут усилить мышечную слабость.

Итак, полиморфизм клинических проявлений приобретенной миастении, в основе которых лежит патологическая мышечная утомляемость, основан на гетерогенности аутоиммунных процессов, на которых основывается патогенез данного заболевания. Большинство исследований в этой области направлено на поиск новых антигенных мишеней и разработку более чувствительных методов диагностики с использованием клеточных технологий и кластеризованных рецепторов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гехт Б. М. Синдромы патологической мышечной утомляемости. — М.: Медицина, 1974. — 200 с.
2. Ишмухаметова А. Т. и др. Эпидемиологическое исследование миастении гравис в Республике Башкортостан // Невролог. журн. — 2006. — № 6 (11). — С. 16–21.
3. Неретин В. Я. и др. Эпидемиология миастении // Альманах клин. мед. — 2001. — № 4. — С. 178–179.
4. Панов А. Г., Догель Л. В., Лобзин В. С. Актуальные вопросы клиники миастении // Миастен. расстройства. — М.: Наука, 1965. — С. 140–146.
5. Романова Т. В., Повереннова И. Е. Клинико-эпидемиологическое исследование миастении в Самарской области // Мед. альманах. — 2011. — № 1. — С. 187–191.
6. Саназге А. Г. и др. Антитела к мышцам (антититиновые антитела) у больных с поздним началом миастении: клинические и электрофизиологические корреляции // Невролог. журн. — 2003. — Прил. 1. — С. 23–26.
7. Alkhawajah N., Oger J. Late-onset myasthenia gravis: a review when incidence in older adults keeps increasing // Muscle Nerve. — 2013. — № 48 (5). — P. 705–710.
8. Alsheklee A. et al. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals // Neurology. — 2009. — № 18 (72). — P. 1548–1554.

9. Apel E. D. Rapsyn is required for MuSK signaling and recruits synaptic components to a MuSK-containing scaffold // Neuron. — 1997. — № 4 (18). — P. 623–635.

10. Barth D. et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis // Neurology. — 2011. — № 23 (76). — P. 2017–2023.

11. Benatar M. et al. Design of the efficacy of prednisone in the treatment of ocular myasthenia (EPITOME) trial // Ann N.-Y. Acad. Sci. — 2013. — № 1275. — P. 17–22.

12. Bril V. et al. IVIg and PLEX in the treatment of myasthenia gravis // Ann N.-Y. Acad. Sci. — № 1275. — P. 1–6.

13. Carr A. S. et al. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis // BMC Neurol. — 2010. — № 18 (10). — P. 46–47.

14. Cruz P. M. R., Palace J., Beeson D. Inherited disorders of the neuromuscular junction: an update // J. Neurol. — 2014. — № 11 (261). — P. 2234–2243.

15. DeChiara T. M. et al. The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation *in vivo* // Cell. — 1996. — № 4 (85). — P. 501–512.

16. Evoli A. et al. Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset // Neuromuscul Disord. — 1998. — № 8 (8). — P. 561–567.

17. Higuchi O. et al. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in Myasthenia Gravis // Ann. Neurol. — 2011. — № 69 (2). — P. 418–422.

18. Linton P. J., Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function // Nat. Immunol. — 2004. — № 5 (2). — P. 133–139.

19. Luebke E. et al. Striation autoantibodies in myasthenia gravis patients recognize I-band titin epitopes // J. Neuroimmunol. — 1998. — № 1–2 (82). — P. 98–108.

20. Marulli G. et al. Surgical and neurologic outcomes after robotic thymectomy in 100 consecutive patients with myasthenia gravis // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2013. — № 145 (3). — P. 730–735.

21. Osserman K. E. Myasthenia gravis / K. E. Osserman. — N.-Y.: Grune and Stratton, 1958. — P. 79–86.

22. Pasnoor M. et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a US experience // Muscle Nerve. — 2005. — № 3 (41). — P. 370–374.

23. Scarpino S. et al. Expression of autoimmune regulator gene (AIRE) and T regulatory cells in human thymomas // Clin. Exp. Immunol. — 2007. — № 149. — P. 504–512.

24. Suzuki S. et al. Novel antibodies to a voltage-gated potassium channel Kv1.4 in a severe form of myasthenia gravis // J. Neuroimmunol. — 2005. — № 170. — P. 141–149.

25. Wolfe G. I. et al. Development of a thymectomy trial in nonthymomatous myasthenia gravis patients receiving immunosuppressive therapy // Ann. N.-Y. Acad. Sci. — 2003. — № 998. — P. 473–480.

26. Wong S. H. et al. Ocular myasthenia gravis: controversies and updates // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. — 2014. — № 14 (1). — P. 421.

## РЕФЕРАТ

С. Н. Бардаков, С. А. Живолупов, Е. Р. Баранцевич, М. В. Захаров, И. Н. Самарцев

**Современные представления о рациональной диагностике и лечении приобретенной миастении. Часть 1: диагностика**

Приобретенная миастения — это аутоиммунное заболевание, характеризующееся слабостью и повышенной утомляемостью скелетной мускулатуры, а в ряде случаев — сердечной мышцы, в основе которого лежит дисбаланс гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Объектом

аутоиммунного поражения в большинстве случаев являются периферические никотиновые ацетилхолиновые рецепторы постсинаптической мембраны нервно-мышечного синапса. Известен ряд других антигенных мишеней при миастении: мышечная специфическая тирозинкиназа, белок-4, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности, рианодиновые рецепторы, титин и другие антигены скелетной мускулатуры. Их специфичность и патогенетическая роль раскрыта, но все же остается примерно 15–20 % серонегативных форм, требующих иммунологической идентификации. Точный диагноз зависит от выявления клинической формы миастении и полноценного анализа аутоиммунных механизмов, лежащих в основе заболевания.

**Ключевые слова:** миастения, серонегативная форма миастении, антитела к ацетилхолиновым рецепторам, антитела к антигенам скелетной мускулатуры.

### SUMMARY

*S. N. Bardakov, S. A. Zhivolupov, E. R. Barantsevich, M. V. Zakharov, I. N. Samartsev*

### Current aspects of the clinic, diagnosis and treatment of acquired myasthenia gravis (review). Part 1: diagnostics

Acquired myasthenia gravis is an autoimmune disease, based on the imbalance of humoral and cellular immunity, characterized by weakness and fatigue of skeletal muscles, and in some cases involvement of the heart muscle. In most cases, the object of the autoimmune destruction is peripheral nicotinic acetylcholine receptors of the postsynaptic membrane of the neuromuscular synapse. In myasthenia gravis there has been identified a number of other antigenic targets: muscle-specific tyrosine kinase, low-density lipoprotein receptor-related protein 4, titin, and ryanodine receptors skeletal muscles. Their specificity and pathogenetic role have been disclosed, but it is about 15-20% of seronegative forms that require further immunological research. Accurate diagnosis depends on the efficient detection of clinical forms of myasthenia gravis and full analysis of the autoimmune mechanisms underlying the disease.

**Key words:** myasthenia gravis, seronegative myasthenia gravis, antibodies to acetylcholine receptors, antibodies to antigens of skeletal muscle.

## 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

© Коллектив авторов, 2016 г.  
УДК 616-036.865(471)

**Г. Е. Иванова, Е. В. Мельникова,  
А. А. Шмонин, Д. М. Аронов,  
А. А. Белкин, А. Ф. Беляев,  
Р. А. Бодрова, М. Г. Бубнова,  
Т. В. Буйлова, И. Е. Мишина,  
В. В. Никифоров, С. В. Прокопенко,  
А. М. Сарана, Л. В. Стаховская,  
А. Ю. Суворов, Д. Р. Хасанова,  
М. Б. Цыкунов, Н. А. Шамалов**

## **ПИЛОТНЫЙ ПРОЕКТ «РАЗВИТИЕ СИСТЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ». ПРОТОКОЛ ВТОРОЙ ФАЗЫ**

Общероссийская общественная организация содействия развитию медицинской реабилитологии «Союз реабилитологов России»

Пилотный проект «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации» реализуется с 1 сентября 2015 г. в 13 субъектах России. Проект предусматривает переход на новую модель медицинской реабилитации пациентов с различными заболеваниями. В качестве моделей заболеваний были выбраны три группы пациентов: с церебральным инсультом, инфарктом миокарда и после эндопротезирования тазобедренного сустава.

В проекте предусмотрены две фазы исследования, когда одни и те же реабилитационные центры работают сначала по «старой модели» (в первой фазе), а далее, после набора нужного для статистики количества пациентов, центры — участники исследования переходят к «новой» модели (вторая фаза). Протокол Первой фазы Пилотного проекта был опубликован в журнале «Вестник Ивановской медицинской академии» [2].

Проект зарегистрирован в международном регистре клинических исследований Clinical Trials.gov под названием «The Pilot Project Development Of MEdical Rehabilitation System in Russian Federation (DOME)» и идентификационным номером NCT02793934.

Основания для проведения пилотного проекта «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации»:

— Письмо заместителя Министра здравоохранения Т. В. Яковлевой от 14 августа 2015 г. № 17-5/10/2-4691 «О проведении пилотного проекта «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации»;

— Письмо первого заместителя Министра здравоохранения И. Н. Каграманяна от 26 августа 2015 г. №16-2/10/2-4972 «О проведении пилотного проекта «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации»;

— Письмо заместителя Министра здравоохранения Т. В. Яковлевой от 22 января 2016 г. №16-2/10/2-264 «О проведении пилотного проекта «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации»;

— Письмо главного специалиста МЗРФ по медицинской реабилитации Г. Е. Ивановой от 8 февраля 2016 г. № 2016-01-12 к руководителям органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья, руководителям медицинских организаций — участникам Пилотного проекта «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации» «ICF-reader — система мониторинга».

Во 2-й фазе Пилотного проекта медицинские организации реализуют проблемно-ориентированный пациент-центрированный мультидисциплинарный подход [2], с применением Международной классификации функционирования (МКФ), использованием клинических шкал с целью проведения своевременной экспертизы и маршрутизации пациентов в медицинские организации или их структурные подразделения для продолжения реабилитационных мероприятий, адекватных характеру и уровню функциональных нарушений, с обязательным применением новых управленческих технологий работы мультидисциплинарных бригад (МДБ) и современных реабилитационных технологий.

Во 2-й фазе пилотного проекта в составе МДБ появляется новый специалист — эрготерапевт. Выполнять функциональные обязанности эрготерапевта после специального обучения могут специалисты, имеющие высшее педагогическое, высшее психологическое, сестринское или высшее медицинское образование.

Также продолжается сбор информации о пациентах в программе «ICF-reader». Основная задача, которая решается с помощью МКФ, — это установка реабилитационного диагноза [10]. МКФ содержит информацию обо всех компонентах здоровья пациента, поэтому позволяет описать не только проблемы ограничения подвижности, боли, слабости, но и иные проблемы пациента, возможно, не связанные с основным заболеванием, которые могут иметь куда более важное значение. Так, влиять на функционирование могут следующие распространенные факторы: взаимоотношения в семье («муж — жена», «родители — дети»), финансовое положение семьи, профессия человека, обустройство палаты или квартиры, наличие или отсутствие лифта, наличие ухаживающего лица,

установки и убеждения пациента и его родственников. Описывая проблемы пациента в категориях МКФ, мы составляем список проблем пациента, которые следует решить для помощи больному. Проблемы пациента (сформулированные в виде доменов МКФ) могут решаться не только медицинскими методами (операция, лекарство, лечебная физкультура), но и психологической коррекцией, подбором деятельности для пациента и воздействием на родственников (работа с убеждениями родственников, обучение и переобучение). Поэтому для реализации новой модели реабилитации и использования МКФ важно работать в мультидисциплинарной бригаде при наличии психолога и эрготерапевта, поскольку у врача и методиста ЛФК может не хватить времени и компетенций для того, чтобы увидеть эти проблемы и работать с ними. Для правильного использования МКФ в программе «ICF-reader» участникам реабилитационного процесса предложено пройти обучение в форме видеокурса. Таким образом, при работе с МКФ во вторую фазу Проекта:

- программа позволяет формулировать реабилитационный диагноз – список проблем пациента в категориях МКФ;

- МКФ служит инструментом планирования лечебного и реабилитационного процесса, т. е. выявленные нарушения в форме МКФ одновременно являются целью для разных участников реабилитационной мультидисциплинарной команды;

- выступает как клинический инструмент для оценки потребностей, сравнения вариантов терапии, оценки профессиональной пригодности, реабилитации и оценки результатов вмешательств;

- дает возможность вводить диагностированные у больного нарушения в виде доменов МКФ по названию и коду доменов МКФ, по ключевым словам и комментариям;

- предусматривает оценку по утвержденным шкалам для реабилитации с возможностью одновременного перевода выявленных нарушений из шкалы в реабилитационный диагноз по МКФ;

- дает возможность визуализировать выявленные нарушения в виде графиков и диаграмм для лучшего понимания степени и характера нарушений;

- позволяет сформировать общий язык для описания показателей здоровья с целью улучшения взаимопонимания между различными участниками реабилитационного процесса – врачами, медсестрами, логопедами, психологами, работниками здравоохранения, исследователями, администраторами и обществом, включая инвалидов;

- позволяет передавать информацию между разными этапами реабилитации и разными стационарами;

- обеспечивает систематизированную схему кодирования для информационных систем;

- обеспечивает научную основу для понимания и изучения показателей здоровья и показателей, связанных со здоровьем, результатов вмешательств и определяющих их факторов;

- выступает как статистический инструмент для сбора и накопления информации (например, в популяционных исследованиях, эпидемиологическом мониторинге или при создании информационных систем);

- выступает как инструмент обучения для разработки учебных планов, пропаганды и проведения общественных акций;

- делает сравнимой информацию в разных странах, сферах здравоохранения, службах и во времени.

Для работы с МКФ с целью формулирования реабилитационного диагноза нами разработаны правила использования МКФ в Пилотном проекте и в программе «ICF-reader»:

- 1) МКФ носит описательный характер и предназначена, в первую очередь, для описания проблем пациента и установления целей реабилитации для каждого участника мультидисциплинарной бригады (МДБ) и для пациента;

- 2) оценка нарушений происходит участниками МДБ в течение нескольких дней (например, трех дней);

- 3) каждый член МДБ по мере получения информации о пациенте (оценка по шкале, осмотр, заполнение опросников пациентом или его родственниками, инструментальные исследования, тестирование функции с использованием приборов и др.) вводит информацию в бланк МКФ в соответствии со своей компетенцией;

- 4) оцениваются все функции и структуры, активность и участие и контекстные факторы, но заполняются только те разделы формы МКФ, в которых есть нарушения у пациента или которые актуальны для больного;

- 5) для разделов МКФ, где не применяются общепризнанные шкалы, возможно введение информации в форму МКФ на основании опыта специалиста без использования специализированных шкал (в первую очередь, активность и участие, факторы среды);

- 6) заполненная форма МКФ является протоколом мультидисциплинарной бригады.

Программа «ICF-reader» ведет учет логинов и при мониторинговании (внутреннем электронном аудите) позволяет учитывать того, кто вводит данные в систему. Данная опция позволяет выявить главный вопрос – как работает мультидисциплинарная команда. Предварительный анализ 1-й фазы Пилотного проекта показал, что введение данных в систему осуществляется одним специа-

листом. Обычно это либо регистратор, либо специалист по профилю (кардиолог, невролог или травматолог).

Во 2-й фазе проекта, так же как и в 1-й, для включения пациента и учета его в системе мониторинга независимо от профилей формулируются критерии включения/невключения. В исследовании принимают участие все пациенты, имеющие критерии включения и не имеющие критериев неключения. Но во 2-ю фазу Пилотного проекта созданы четко регламентированные критерии перевода с этапа на этап, выработанные профессиональным сообществом (Союз реабилитологов России). Перевод пациентов на последующие этапы реабилитации в учреждениях, принимающих участие в Пилотном проекте, возможен только в соответствии с приведенными в данной публикации критериями.

Авторы проекта хотели бы отдельно обратить внимание на то, что в Пилотном проекте критерии включения используются для учета пациентов в системе. Однако, согласно законодательству, все пациенты, которые нуждаются в реабилитации, должны ее получать. Противопоказаний для реабилитации в целом нет. Могут быть противопоказания к отдельным методикам и технологиям. Так, даже очень тяжелый пациент может получить в качестве реабилитационной помощи сенсорную коррекцию, позиционирование или занятия с психологом. А при крайне низком реабилитационном потенциале действия реабилитационной команды могут быть направлены на родственников — обучение уходу и психологические занятия. Таким образом, все центры, принимающие участие в Пилотном проекте, оказывают реабилитационную помощь всем пациентам, но в электронной системе мониторинга регистрируют только тех пациентов, которые соответствуют критериям включения.

Приведем критерии перевода пациентов кардиологического профиля. Критерии включения и не-включения были опубликованы ранее [4].

*Критерии перевода из реанимации в отделение ранней реабилитации (кардиология и кардиохирургия):*

- отсутствие нарушения сознания;
- отсутствие болевого синдрома в течение двух последних дней пребывания в отделении реанимации/интенсивной терапии;
- отсутствие расширения зоны инфаркта по ЭКГ;
- стабильность гемодинамических показателей;
- отсутствие жизнеугрожающих нарушений ритма (пароксизм фибрилляции предсердий, ранние, политопные желудочковые экстрасистолы, бигеминия);
- отсутствие дренажных систем.

*Критерии выписки из стационара первого этапа:*

- выполнение объема обследования и лечения согласно Порядку оказания медицинской помощи больным;

- стабильность основных гемодинамических показателей;

- крайне низкий реабилитационный потенциал (требуется дальнейшее амбулаторное наблюдение участковым терапевтом, в основном симптоматическое лечение, постельный/полупостельный режим, организация ухода).

*Критерии перевода с первого этапа на второй (стационарный, в условиях специализированного кардиореабилитационного отделения):*

- III, IV класс больных ИБС по результатам теста с 6-минутной ходьбой;

- наличие реабилитационного потенциала;

- адекватная реакция на вертикализацию и патологическая реакция на пробы с нагрузкой при ходьбе или педалировании (ноги или руки);

- толерантность к нагрузке менее 0,5 Вт на кг веса тела или менее 3 МЕТ;

- состояние после аорто-коронарного шунтирования.

Противопоказания к переводу на реабилитационное лечение любого этапа и противопоказания к физическим тренировкам были приведены в предыдущей публикации [4].

*Критерии перевода на третий этап кардиореабилитации (дневной стационар):*

- острый инфаркт миокарда, после лечения в специализированном кардиологическом отделении, I — II степени тяжести клинического состояния, при наличии I — II функционального класса стенокардии по данным нагрузочных проб, освоение IV ступени реабилитации;

- ИМ после эндоваскулярного вмешательства на коронарных артериях (стентирование) и лечения в отделении неотложной кардиологии (перевод с первого этапа при наличии высокого реабилитационного потенциала);

- состояние после планового эндоваскулярного вмешательства (стентирование) при наличии высокого уровня реабилитационного потенциала;

- возраст менее 75 лет;

- фракция выброса ЛЖ более 45 %;

- 1–2 сосудистых поражения;

- отсутствие устойчивых аритмий, других осложнений и сопутствующих заболеваний;

- возможность продолжения реабилитационных мероприятий на 3-м этапе (дневной стационар, специализированные санатории, амбулаторное наблюдение в условиях кардиореабилитационного центра).

В связи с появлением нового специалиста в составе МДБ — эрготерапевта, были подобраны шкалы для более эффективной работы МДБ и расширения возможностей МДБ при работе с факторами

Таблица 1

Новые шкалы во 2-й фазе Пилотного проекта по профилю "Кардиология"

№	Объем обследования пациента	Этап реабилитации			
		I	II	III	
				поликлиника, реабилитационное отделение санатория, телереабилитация	3 месяца. Телефонное интервью
24	Тест функциональной независимости (FIM)	X	X	X	-
25	Шкала активности "Ривермид"	X	X	X	-
26	Канадская оценка выполнения деятельности (COPM) (оценивает пациент вместе со специалистом)	X	X	X	-
27	Шкала эрготерапевта для оценки окружения (стационар: 1-й и 2-й этапы)	X	X	-	-
28	Шкала эрготерапевта для оценки окружения (амбулаторно: 3-й этап)	-	-	X*	-

\* – у пациентов, проходящих реабилитации на 3-м этапе в санатории, используется стационарная версия Шкалы эрготерапевта для оценки окружения.

среды и активность/участием. В табл. 1; 2 приведены «новые» шкалы для кардиологического профиля и новое распределение обязанностей по оценке пациента бригадой.

По профилю «Неврология» в Пилотном проекте также предусмотрены критерии перевода во 2-й

фазе, которые строго регламентируют маршрутизацию пациентов, нуждающихся в реабилитации.

*Критерии перевода из реанимации в отделение ранней реабилитации (наличие всех критериев обязательно):*

- стабилизация витальных показателей пациента;
- уровень сознания не ниже оглушения;
- спонтанное дыхание, отсутствие показаний к ИВЛ;
- не нуждается в инотропной поддержке;
- стабильность вегетативной реакции на активную вертикализацию до положения сидя или пассивную

вертикализацию на поворотном столе до 60°.

*Критерии перевода с первого этапа на второй уровня (наличие всех критериев обязательно):*

– выполнены все исследования по Порядку для ОНМК;

- стабилизированы основные витальные функции;
- индекс мобильности Ривермид – 2–8 баллов;
- устойчивое вертикальное положение, в том числе с использованием технических средств;
- степень самообслуживания – 3–4 балла по модифицированной шкале Рэнкин;
- наличие положительной динамики по модифицированной шкале Рэнкин при наличии реабилитационного потенциала.

*Критерии перевода с первого этапа на второй третьего уровня (наличие всех критериев обязательно):*

- выполнены все исследования по Порядку для ОНМК;
- стабилизированы основные витальные функции;
- индекс мобильности Ривермид – 2–8 баллов;
- степень самообслуживания – 3–5 балла по модифицированной шкале Рэнкин;
- отсутствие динамики по модифицированной шкале Рэнкин;
- необходимость проведения расширенного нейрофизиологического обследования с целью коррекции реабилитационной программы.

Таблица 2

Распределение функциональных обязанностей по заполнению шкал во 2-й фазе Пилотного проекта по профилю "Кардиология"

Специалист МДБ	Шкала
Реабилитолог (кардиолог)	Модифицированная шкала Рэнкин. Оценка функционального класса стенокардии (Канадская классификация). ВАШ боли в грудной клетке. Оценка ФК ИБС. Оценка фракции выброса по Симпсону (ЭхоКГ). Объем форсированного выдоха (ОФВ1). Жизненная емкость легких. Степень артериальной гипертензии. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕPI. Оценка риска смерти по шкале GRACE (используется однократно при поступлении)
Психолог	Монреальская шкала оценки психического статуса (MoCA). Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)
Инструктор ЛФ	Оценка функционального класса ХСН – тест с 6-минутной ходьбой (NYHA). Толерантность к физической нагрузке (ВЭМ). Оценка качества жизни (EQ-5D). Сизтлский опросник для пациентов со стенокардией (только для 2-го и 3-го этапов)
Эрготерапевт	Тест функциональной независимости (FIM)*. Шкала активности "Ривермид"*. Канадская оценка выполнения деятельности (COPM) (оценивает пациент вместе со специалистом)*. Оценка качества жизни (EQ-5D) (оценивает пациент, только для больных в сознании)*. Шкала эрготерапевта для оценки окружения (стационар: 1-й и 2-й этапы, санаторий)*. Шкала эрготерапевта для оценки окружения (амбулаторно: 3-й этап, за исключением санатория)*

Примечание: на каждом этапе оценка проводится дважды – при поступлении и при выписке; \* – новые.

*Критерии перевода со второго на третий этап (домой на самостоятельные занятия):*

- наличие реабилитационного потенциала;
- оценка по модифицированной шкале Ренкин – 3–4 балла;
- индекс мобильности Ривермид – 5–8 баллов;

*Критерии перевода на третий этап (дневной стационар, реабилитационные отделения санаториев, поликлиническая реабилитация):*

- наличие реабилитационного потенциала;
- степень самообслуживания – 1–3 балла по шкале Ренкин;
- индекс мобильности Ривермид – 9–15 баллов;
- необходимость проведения комплексных реабилитационных мероприятий;

– условия проведения реабилитационных мероприятий определяются социальными показаниями (трудоспособный возраст, социально значимые категории населения и т. д.).

*Критерии перевода на третий этап (дистанционно контролируемая реабилитация):*

- уровень сознания пациента, позволяющий понимать и выполнять инструкции;
- наличие реабилитационного потенциала;
- необходимость проведения активной продолженной реабилитации с целью реализации реабилитационного потенциала;
- степень самообслуживания – 1–4 балла с оценкой по модифицированной шкале Рэнкин;
- наличие технической возможности проведения телереабилитации (наличие компьютера, телефона, Internet, умение пользоваться технологией).

Относительные противопоказания к направлению на реабилитационное лечение второго и третьего этапов:

- отказ пациента от реабилитационных мероприятий, заверенный подписью пациента или законного представителя;
- отсутствие мотивированности пациента для проведения реабилитационного лечения;

– клинико-лабораторные признаки острого системного инфекционно-воспалительного процесса;

Таблица 3

Новые шкалы во 2-й фазе Пилотного проекта по профилю "Неврология"						
№	Объем обследования пациента	Этап реабилитации				
		I	II	III		
				поликлиника, реабилитационное отделение санатория, телереабилитация	3 месяца. Телефонное интервью	
1	Шкала Спилберга	X	X	X	–	
2	Шкала Бека	X	X	X	–	
3	Шкала активности Ривермид	X	X	X	–	
4	Канадская оценка выполнения деятельности (COPM) (оценивает пациент вместе со специалистом)	X	X	П	–	
5	Шкала эрготерапевта для оценки окружения (стационар: 1-й и 2-й этапы)	П	П	-	–	
6	Шкала эрготерапевта для оценки окружения (амбулаторно: 3-й этап)	-	-	X*	–	

\* – в санатории используется версия для стационара.

Таблица 4

Список шкал для каждого специалиста во 2-ю фазу исследования по профилю "Неврология"

Специалист	Шкалы
Реабилитолог (невролог)	Модифицированная шкала Рэнкин. Шкала инсульта Национального института здоровья США (NIHSS). Модифицированная шкала Ашфорта (для больных с нарушением мышечного тонуса). Визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ) (для больных с болью)
Реаниматолог	Шкала комы Глазго. Шкала инсульта Национального института здоровья США (NIHSS)
Логопед	Тест дисфагии (MASA). Шкала нарушения речи Вассермана. Шкала дизартрии
Психолог	Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) (для всех больных в сознании и способных говорить или писать – оценивает сам пациент с помощью психолога). Монреальская шкала оценки психического статуса (MoCA). Шкала тревожности Спилбергера. Шкала депрессии Бека
Специалист ЛФ	Индекс мобильности Ривермид. Шкала баланса Берга. Индекс ходьбы Хаузера. Шкала комитета медицинских исследований (MRC) – 6-бальная шкала силы мышц. Тест Френчай (для больных с нарушением функции кисти и руки)
Эрготерапевт	Тест функциональной независимости (FIM) – только для больных в сознании. Шкала активности Ривермид. Канадская оценка выполнения деятельности (COPM) (оценивает пациент вместе со специалистом). Оценка качества жизни (EQ-5D) (оценивает пациент, только для больных в сознании). Шкала эрготерапевта для оценки окружения (стационар: 1-й и 2-й этапы, санаторий). Шкала эрготерапевта для оценки окружения (амбулаторно: 3-й этап, за исключением санатория)

Примечание: оценка проводится на каждом этапе реабилитации дважды – при поступлении и при выписке; \* – на втором и третьем этапах исследования нет шкалы комы Глазго, остальные шкалы совпадают.

Таблица 5

Новые шкалы во 2-й фазе Пилотного проекта по профилю "Травматология и ортопедия"

№	Объем обследования пациента	Этап реабилитации			
		I	II	III	
				поликлиническая реабилитация	3 месяца. Телефонное интервью
1	Канадская оценка выполнения деятельности (СОРМ) (оценивает пациент вместе со специалистом)	X	X	X	-
2	Шкала эрготерапевта для оценки окружения (стационар: 1-й и 2-й этапы, санаторий)	X	X	-	-
3	Шкала эрготерапевта для оценки окружения (амбулаторно: 3-й этап, за исключением санатория)	-	-	X	-

– грубый психоорганический синдром или деменция, исключающий продуктивный контакт с окружающими;

– неотложные состояния, требующие хирургического или терапевтического или реанимационного вмешательства;

– недостаточность кровообращения II-Б-стадии и выше;

– неконтролируемые аритмии, синусовая тахикардия выше 120 уд./мин;

– полная поперечная АВ-блокада сердца;

– артериальная гипертензия, недостаточно корригируемая медикаментозной терапией с кризовым течением;

– сахарный диабет тяжелого течения или в стадии декомпенсации;

– заболевания системы крови в стадии декомпенсации.

*Критерии выбытия из дальнейшего реабилитационного процесса в медицинские организации первого, второго и третьего этапов (оценка состояния пациентов в этом случае производится через 3 и 12 месяцев, после завершения реабилитации):*

– высокая степень самообслуживания (оценка по модифицированной шкале Рэнкин – 0–1 баллов);

распределение обязанностей по оценке пациента бригадой.

По профилю «Травматология и ортопедия» во 2-й фазе Пилотного проекта также предусмотрены критерии перевода, которые строго регламентируют маршрутизацию пациентов, нуждающихся в реабилитации.

*Критерии перевода с первого этапа на второй:*

– наличие реабилитационного потенциала;

– выраженное ограничение возможностей передвижения и самообслуживания;

– резко выраженное ограничение жизнедеятельности по шкале Лекена (11 и более баллов), если менее 11 баллов – сразу на 3-й этап;

– результат по шкале Харриса (менее 60 баллов).

*Критерии перевода со второго этапа на третий этап:*

– наличие реабилитационного потенциала;

– умеренное ограничение возможностей передвижения и самообслуживания;

– выраженное и умеренное ограничение жизнедеятельности по шкале Лекена (10 и менее);

– результат по шкале Харриса (60 баллов и более).

В связи с появлением нового специалиста в составе МДБ для реабилитации пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава, эрготерапевта, были подобраны шкалы для более эффективной работы МДБ и расширения возможностей МДБ при работе с факторами среды и активностью/участием у больных после эндопротезирования тазобедренного сустава. В табл. 5; 6 приведены «новые» шкалы для профиля «Травматология и ортопедия» и новое распределение обязанностей по оценке пациента бригадой.

Таблица 6

Список шкал для каждого специалиста во 2-ю фазу Пилотного проекта по профилю "Травматология и ортопедия"

Специалист МДБ	Шкала
Реабилитолог (травматолог)	Модифицированная шкала Рэнкин
Психолог	Госпитальная шкала тревоги и депрессии
Инструктор ЛФ	Шкала Харриса.
	Шкала Лекена
Эрготерапевт	Канадская оценка выполнения деятельности (СОРМ) (оценивает пациент вместе со специалистом). Оценка качества жизни (EQ-5D).
	Шкала эрготерапевта для оценки окружения (стационар: 1-й и 2-й этапы, санаторий).
	Шкала эрготерапевта для оценки окружения (амбулаторно: 3-й этап, за исключением санатория)

Примечание: оценка проводится на каждом этапе реабилитации дважды – при поступлении и при выписке.

– отсутствие реабилитационного потенциала (паллиативная помощь, уход).

В связи с появлением нового специалиста в составе МДБ для реабилитации пациентов с инсультом, эрготерапевта, были подобраны шкалы для более эффективной работы МДБ и расширения возможностей МДБ при работе с факторами среды и активностью/участием у больных с инсультом. В табл. 3; 4 приведены «новые» шкалы для неврологического профиля и новое

распределение обязанностей по оценке пациента бригадой.

По профилю «Травматология и ортопедия» во 2-й фазе Пилотного проекта также предусмотрены критерии перевода, которые строго регламентируют маршрутизацию пациентов, нуждающихся в реабилитации.

*Критерии перевода с первого этапа на второй:*

– наличие реабилитационного потенциала;

– выраженное ограничение возможностей передвижения и самообслуживания;

– резко выраженное ограничение жизнедеятельности по шкале Лекена (11 и более баллов), если менее 11 баллов – сразу на 3-й этап;

– результат по шкале Харриса (менее 60 баллов).

*Критерии перевода со второго этапа на третий этап:*

– наличие реабилитационного потенциала;

– умеренное ограничение возможностей передвижения и самообслуживания;

– выраженное и умеренное ограничение жизнедеятельности по шкале Лекена (10 и менее);

– результат по шкале Харриса (60 баллов и более).

В связи с появлением нового специалиста в составе МДБ для реабилитации пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава, эрготерапевта, были подобраны шкалы для более эффективной работы МДБ и расширения возможностей МДБ при работе с факторами среды и активностью/участием у больных после эндопротезирования тазобедренного сустава. В табл. 5; 6 приведены «новые» шкалы для профиля «Травматология и ортопедия» и новое распределение обязанностей по оценке пациента бригадой.

В результате реализации Пилотного проекта «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации» планируется получить данные, которые будут ис-



пользованы для решения ключевых вопросов медицинской реабилитации в России: маршрутизация, разработка МДБ, оценка реабилитационного потенциала пациента, оценка реабилитационной способности центра, управление системой реабилитации.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

*Вузы, принимающие участие в проекте*

1. ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3.

2. ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

3. ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

4. ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 2.

5. ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Минздрава России», 420012, Россия, г. Казань, ул. Муштары, д. 11.

6. ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», 603950, Россия, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23.

7. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

8. ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8.

9. ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого», 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.

10. СПбГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», 197706, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9.

11. ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

12. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова Минздрава России», 127299, Россия, г. Москва, ул. Приорова, д. 10.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения», утвержденная распоряжением Правительства Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 2511-р.

2. Иванова Г. Е., Белкин А. А., Беляев А. Ф. и др. Пилотный проект «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации»: общие принципы и протокол // Вестник Иванов.мед. акад. — 2016. — Т.21. — №1. — С. 6–11.

3. Иванова Г. Е., Буйлова Т. В., Цыкунов М. Б. Пилотный проект «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации». Система контроля и мониторинга эффективности медицинской реабилитации при эндопротезировании тазобедренного сустава // Вестник Иванов.мед. акад. — 2016. — Т.21. — №1. — С. 23–24.

4. Иванова Г. Е., Аронов Д. М., Бубнова М. Г. и др. Пилотный проект «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации». Система контроля и мониторинга эффективности медицинской реабилитации при остром инфаркте миокарда // Вестник Иванов.мед. акад. — 2016. — Т.21. — №1. — С. 15–18.

5. Иванова Г. Е., Белкин А. А., Беляев А. Ф. и др. Пилотный проект «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации». Система контроля и мониторинга эффективности медицинской реабилитации при острых нарушениях мозгового кровообращения // Вестник Иванов.мед. акад. — 2016. — Т.21. — №1. — С. 19–22.

6. Международная классификация функционирования, ограниченной жизнедеятельности и здоровья (краткая версия) / Всемирная организация здравоохранения. — 2001; русс.версия. — 2003. — 133 с.

7. Международная классификация функционирования, ограниченной жизнедеятельности и здоровья // Всемирная организация здравоохранения. — 2001; русс.версия. — 2001. — 342 с.

8. Постановление Правительства Российской Федерации от 18 октября 2013 г. № 932 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов».

9. Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 901н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «травматология и ортопедия».

10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 928н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» (по профилю неврологии).

11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 918н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями» (по профилю «Кардиология»).

12. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. № 2580-р «Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года» // Собрание законодательства Российской Федерации. — 2013. — №2. — С. 111.

13. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

14. Шмонин А. А., Никифоров В. В., Мальцева М. Н. и др. Электронная система мониторинга эффективности реабилитации в пилотном проекте «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации» — программа «ICF-reader» // Вестник Иванов.мед. акад. — 2016. — Т.21. — №1. — С. 66–70.

15. Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) // Exposure draft for comment. — Geneva: WHO, 2013. — 127 p.

16. Geyh S., Cieza A., Schouten J. et al. ICF Core Sets for stroke // J.Rehabil. Med. — 2004. — 44 Suppl. — P. 135–141. PubMed PMID: 15370761.

17. Gutenbrunner C. et al. WHITE BOOK ON PHYSICAL AND REHABILITATION MEDICINE IN EUROPE // 2006 by Section of Physical and Rehabilitation Medicine and European.

18. Board of Physical and Rehabilitation Medicine, Union Europeenne des MedecinsSpecialistes (UEMS) and Academie Europeenne de Medecine de Readaptation. — 46 p.

19. <http://www.icf-core-sets.org/>

**РЕЗЮМЕ**

*Г. Е. Иванова, Е. В. Мельникова, А. А. Шмонин, Д. М. Аронов, А. А. Белкин, А. Ф. Беляев, Р. А. Бодрова, М. Г. Бубнова, Т. В. Буйлова, И. Е. Мишина, В. В. Никифоров, С. В. Прокопенко, А. М. Сарана, Л. В. Стаховская, А. Ю. Суворов, Д. Р. Хасанова, М. Б. Цыкунов, Н. А. Шамалов*

**Пилотный проект «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации». Протокол второй фазы**

Пилотный проект «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации» — большой всероссийский проект, призванный преобразовать систему оказания реабилитационной помощи больным с инсультом, инфарктом и после эндопротезирования тазобедренного сустава. Данная статья является второй в серии публикаций протокола Проекта. В данной публикации приведены критерии перевода с 1-го на 2-й этапы реабилитации и со 2-го на 3-й по всем трем профилям проекта. Прописаны особенности работы во 2-й фазе проекта, где реализована новая модель реабилитации с оценкой по МКФ, установкой реабилитационного диагноза, работой в мультидисциплинарной команде и введением новой специальности — эрготерапии.

**Ключевые слова:** Пилотный проект, реабилитация, Международная классификация функционирования (МКФ), эрготерапия, инсульт, инфаркт, эндопротезирование тазобедренного сустава.

**SUMMARY**

*G. E. Ivanova, E. V. Melnikova, A. A. Shmonin, D. M. Aronov, A. A. Belkin, A. F. Belyaev, R. A. Bodrova, M. G. Bubnova, T. V. Builova, I. E. Mishina, S. V. Prokopenko, A. M. Sarana, L. V. Stakhovskaya, A. Yu. Suvorov, D. R. Khasanova, M. B. Tsykunov, N. A. Shamalov*

**Pilot project «development of medical rehabilitation system in russian federation». Protocol of second stage**

The Pilot project «Development of medical rehabilitation system in Russian Federation» is the large Russian project which is intended to transform system of rehabilitation care for patients with stroke, heart attack, and after total hip arthroplasty. The present article is the second one in the series of publications of the Project's protocol. The publication shows the criteria of translation from 1 to 2 stages of rehabilitation and from 2 to 3 stages for all three profiles of the project. Working peculiarities of the second phase of the project are prescribed which realizes the new model of rehabilitation with assessment according to the ICF, determination of rehabilitation diagnosis, work in multidisciplinary team and the introduction of a new speciality — ergotherapy.

**Keywords:** pilot project, rehabilitation, international classification of functioning (ICF), ergotherapy, stroke, heart attack, total hip arthroplasty.

© Коллектив авторов, 2016 г.  
УДК [614.215 : 616.89-008.441.33] : 616.8

**Ж. В. Береза, Е. Р. Исаева,  
С. В. Горбатов, Д. С. Антипина**

## ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И СЕМЕЙНЫЕ ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ КОММУНИКАЦИИ МАТЕРЕЙ НАРКОЗАВИСИМЫХ

Кафедра общей и клинической психологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Отделение психопрофилактики и медицинской реабилитации медицинского центра «Бехтерев», Санкт-Петербург

### ВВЕДЕНИЕ

Употребление наркотиков по-прежнему представляет собой одну из наиболее распространенных социально опасных проблем. Наркотизация является комплексным явлением, включающим в себя медицинский, психологический, экономический, социальный компоненты и т. д. (С. В. Березин, 2001). Так, по мнению исследователей, наркозависимость выступает в качестве симптома нарушения нормального функционирования семейной системы [1]. Недостаток в открытых взаимоотношениях внутри семьи и вне ее, отсутствие теплых отношений между поколениями является одним из условий формирования зависимого поведения [9]. С другой стороны, в болезнь включается не только сам больной, но и значимые близкие, что приводит к формированию у них созависимости — адаптация к болезни родственника с извлечением от этого вторичной выгоды, что, в свою очередь, закрепляет зависимое поведение аддикта. Таким образом, формируется своеобразный «порочный круг». В семьях наркозависимых лиц не происходит должного удовлетворения потребностей ее членов в эмоциональной поддержке, понимании, уважении, безопасности и т. д. [11]. Многие отечественные исследователи также отмечают у матерей и отцов наркозависимых такие характеристики, как деструктивная тревога, тенденции к симбиотическому слиянию и самообвинению, нарушение внешних и внутренних границ собственного «Я» [2]. Дж. Паркер еще в 1988 — 1993 гг. выделял деструктивный стиль коммуникаций по типу «феномен холодного контроля», сочетающий в себе высокую степень симбиотических связей родителя с ребенком и низкий уровень эмоционального тепла. Таким образом, современные подходы к оказанию профессиональной помощи пациентам с зависимостью от ПАВ должны предполагать работу специалистов не только с самим пациентом, но с семейной системой в целом. Для нахождения адекватных «мишеней» психотерапии родственников наркозависимых необхо-

димо исследовать семейную систему наркозависимых с позиций доказательного подхода.

**Цель** исследования — изучение клинико-психологических особенностей матерей наркозависимых и стиля семейных эмоциональных коммуникаций.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Характеристика исследуемых групп.* Первую группу респондентов составили матери лиц, страдающих наркотической зависимостью. Всего была обследована 61 мать (средний возраст  $m = 51,85$  года;  $SD = 7,2$ ). Их взрослые дети на момент проведения исследования находились на отделении психопрофилактики и реабилитации медицинского центра «Бехтерев». Контрольную группу (КГ) составили матери здоровых лиц (средний возраст  $m = 54,7$  года;  $SD = 7,6$ ). Все респондентки КГ имели постоянную работу или находились на пенсионном обеспечении, не имели судимостей; не страдали аддиктивной патологией, грубыми интеллектуальными нарушениями и психическими расстройствами в актуальном состоянии или в анамнезе, а также не имели соматических заболеваний в состоянии выраженной декомпенсации на момент исследования. Кроме того, в качестве одного из критериев невключения в нормативную группу было наличие близких родственных отношений с больным наркотической зависимостью. Все матери, участвующие в исследовании, были осмотрены врачом-психиатром.

Среди них преимущественно встречались лица с высшим образованием (59 %), и 41 % составили лица со средним и средне-профессиональным образованием.

Методами исследования стали клинико-психопатологический (критерии МКБ-10) и экспериментально-психологический с использованием комплекса психодиагностических методик и опросников:

1) опросник на выявление патопсихологической симптоматики (SCL-90-R в адаптации Н. В. Тарабрина);

2) опросник «Шкала самооценки депрессии» В. Зунга (Цунга);

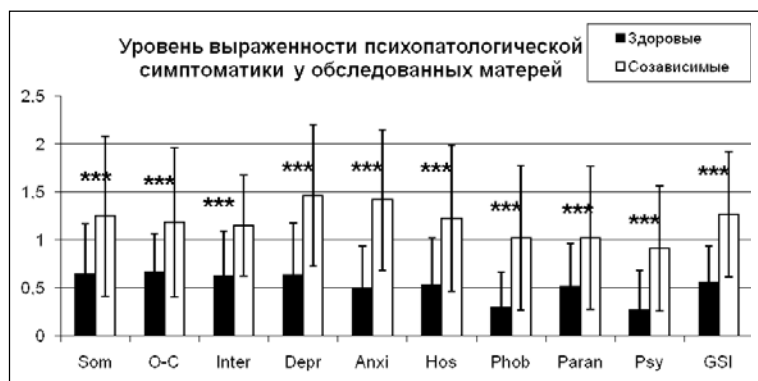
3) шкала самооценки тревоги Шихана;

4) опросник «Семейные эмоциональные коммуникации» (СЭК, разработан А. Б. Холмогоровой совместно с С. В. Воликовой);

5) опросник социальной поддержки (F-SOZU-22, разработан G. Sommer, T. Fydrich).

В качестве методологической основы исследования нами была взята многоуровневая модель изучения семейной системы А. Б. Холмогоровой [10], где автором рассматриваются следующие параметры:

— личностный уровень (включает также симптоматический);



Сравнение средних в ЭГ и КГ по методике SCL-90-R

- микросоциальный (внутрисемейный) уровень, характеризующий микродинамику семейной системы (повседневное функционирование семьи, в первую очередь, коммуникативные процессы);
- макросоциальный (внешнесемейный) уровень, характеризующий социальную поддержку и социальную интегрированность семьи (размер и качественные характеристики социальной сети).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании личностного уровня семейной системы мы изучили психическое состояние матерей наркозависимых (ЭГ). У 33 из них (55 %) были диагностированы аффективные расстройства невротического круга (F43.0; F43.22; F48.0; F44.0; F45.0 и F41.0). Эндогенные аффективные расстройства в виде депрессивного эпизода легкой степени тяжести без соматических симптомов (F33.0) были диагностированы у 3 матерей наркозависимых, что составляет 5 % от общего числа испытуемых экспериментальной группы. У 13 матерей наркозависимых (22 %) были выявлены реактивные состояния субклинического уровня (транзиторные расстройства сна, колебания настроения, повышенная утомляемость, ситуативная тревожность и пр.). И только у 18 % матерей нарко-

зависимых не было выявлено психических нарушений.

Среди испытуемых контрольной группы (КГ) отсутствие аффективных нарушений определялось в 70 % случаев (23 обследуемые матери условно здоровых лиц). Симптомы невротических расстройств субклинического уровня были выявлены у 5 человек (16 %), а у 5 (14 %) обследованных были диагностированы невротические расстройства, соответствующие критериям F45.0, F48.0, F41.0. При сравнении двух групп испытуемых с использованием критерия Манна – Уитни были выявлены значимые ( $p < 0,05$ )

отличия между группами по признаку наличия психических нарушений различного регистра. Результаты клинического обследования соотносятся с результатами экспериментально-психологического исследования респонденток обеих групп. Так, при исследовании выраженности психопатологических симптомов, отражающих уровень психологического дискомфорта и дистресса личности, с помощью методики SCL-90-R [8] были выявлены достоверные различия практически по всем шкалам ( $p < 0,001$ ) (рисунок).

Результаты, полученные по методике «Шкала самооценки депрессии» В. Зунга, также показали повышенные оценки по шкале «Депрессия» у матерей из ЭГ ( $p < 0,001$ ), что может свидетельствовать об отрицательном эмоциональном фоне, отсутствии интереса к жизни, субъективном переживании чувства безнадежности, подавленности, тоски и отчаяния (табл. 1). Сниженный эмоциональный фон может быть связан, с одной стороны, с переживанием сильного стресса, поскольку дети респонденток из ЭГ находились в момент исследования на стационарном лечении наркологического отделения, а с другой стороны – с глубинными характеристиками личности.

Похожие результаты были получены при исследовании уровня тревоги с помощью методики «Шкала самооценки тревоги» Шихана (табл. 2). У большинства матерей лиц зависимых от ПАВ обнаруживались повышенные показатели тревожности ( $p < 0,001$ ).

Таблица 1

Уровень депрессии в сравниваемых группах ЭГ и КГ по методике Зунга

Шкала самооценки Депрессии	Матери зависимых от ПАВ		Матери здоровых детей		Критерий U Манна-Уитни P	Норма
	M	SD	M	SD		
Уровень депрессии	52,18	8,55	34,4	13,12	$p < 0,001$	34,26–46,24

Таблица 2

Уровень тревоги в сравниваемых группах ЭГ и КГ по методике Шихана

Шкала самооценки тревоги	Матери зависимых от ПАВ		Матери здоровых детей		Критерий U Манна-Уитни P	Норма
	M	SD	M	SD		
Уровень тревожности	31,23	10,57	14,93	5,46	$p < 0,001$	0–30

Исследование микросоциального уровня функционирования семейной системы, а именно – особенностей эмоциональных коммуникаций, проводилось с помощью методики «Семейные эмоциональные коммуникации», по результатам которой также были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,01$ ) в характере коммуникаций

между группой матерей здоровых лиц и группой матерей, чей ребенок является зависимым от наркотических средств (табл. 3).

Как видно из данных табл. 3, матерям лиц с наркотической зависимостью свойственно фиксировать внимание на негативных переживаниях, индуцировать тревожные мысли и при этом элиминировать их, т. е. проявлять противоречивые требования к поведению ребенка. Также им свойственно поддерживать «фасад» внешнего благополучия семейной ситуации и индуцировать недоверие к людям, что, возможно, связано с их личностными

особенностями, выявленными нами по методике SCL-90-R, например, такими как враждебность ( $p < 0,001$ ), повышенная тревожность ( $p < 0,001$ ), паранойяльность ( $p < 0,001$ ), что может приводить к затруднениям в межличностном общении.

Исследование макросоциального (внешнесемейного) уровня взаимодействия проводилось с помощью методики «Уровень социальной поддержки» (табл. 4). Результаты показали, что матери наркозависимых лиц менее склонны к поиску эмоциональной поддержки ( $p < 0,001$ ), т. е. разделению своих чувств с другими людьми, к поиску сочувствия во взаимодействии с ними, чем матери здоровых. Кроме того, матери зависимых имели низкие показатели по сравнению с контрольной выборкой по шкале «инструментальной поддержки», но соответствующие нормам, описанным в литературных источниках, т. е. реже обращались за действенной помощью к другим людям. Также матери зависимых отмечали свою низкую социальную включенность ( $p < 0,001$ ) и низкую удовлетворенность социальной поддержкой ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, полученные в исследовании результаты позволяют предположить, что в семьях, где ребенок страдает наркоманией, не принято обсуждать эмоции и переживания членов семьи, ценится сдержанность в проявлении чувств, им трудно пожаловаться друг другу на неприятности, и при этом матери делают особый акцент на демонстрации благополучного фасада окружающему миру.

## ВЫВОДЫ

1. Исследование психоэмоционального состояния матерей наркозависимых позволяет говорить об их неблагополучии в этой сфере, так как, по сравнению с матерями

Таблица 3

Фактор	Матери зависимых от ПАВ		Матери здоровых детей		Критерий U Манна-Уитни P	Норма
	M	SD	M	SD		
Индуцирования тревоги	10,8	2,41	7,43	3,17	$p < 0,001$	6,5–12,1
Внешнего благополучия	6,15	1,25	3,8	1,88	$p < 0,001$	3,5–6,3
Индуцирования недоверия	3,67	1,7	2,23	1,59	$p < 0,001$	0,7–3,5
Эмоциональной сверхвключенности	7,1	2,34	4,43	2,45	$p < 0,001$	0,2–1,4
Критики	9,26	2,86	5,07	2,49	$p < 0,001$	4,1–8,9
Элиминирования эмоций	10,57	3,12	6,13	3,22	$p < 0,001$	5,8–12,6
Фиксации на негативных переживаниях	6,18	1,7	4,9	1,63	$p < 0,01$	2,7–5,7
Семейного перфекционизма	3,51	1,49	3,17	1,23	$p < 0,281$	2,1–4,3

здоровых лиц, у них выше проявление тревоги, подозрительности и враждебности.

2. Эмоциональная сверхвключенность матерей наркозависимых в жизнь своего ребенка сопровождается его постоянной критикой и сосредоточением преимущественно на негативных переживаниях.

3. Сочетание тенденций сохранения «фасада» внешнего благополучия семьи с постоянным индуцированием тревоги во внутрисемейных отношениях формирует деструктивный стиль эмоционального взаимодействия — стиль скрытой семейной тревоги.

4. Взаимодействие матерей наркозависимых с их ближайшим социальным окружением носит дезадаптивный характер, что обусловлено снижением у них поиска эмоциональной и инструментальной поддержки, меньшей социальной интегрированностью и в то же время неудовлетворенностью поддержкой со стороны других.

Таким образом, принимая во внимание низкие показатели по шкале социальной поддержки у матерей наркозависимых и деструктивный стиль семейного эмоционального взаимодействия, мы склонны предполагать, что дети усваивают определенную модель поведения и не прибегают к помощи со стороны людей, не входящих в их семью. Указанные особенности, по мнению некоторых

Таблица 4

Уровень социальной поддержки	Матери зависимых от ПАВ		Матери здоровых детей		Критерий U Манна-Уитни p-уровень	Норма
	M	SD	M	SD		
Эмоциональная поддержка	18,26	5,37	33,70	6,71	$p < 0,001$	24,6–47,9
Инструментальная поддержка	11,57	3,39	16,87	2,76	$p < 0,001$	10,7–20,7
Социальная интеграция	15,97	3,53	23,77	4,20	$p < 0,001$	18,7–35,1
Удовлетворенность социальной поддержкой	3,23	1,44	7,60	1,50	$p < 0,001$	4–9,2

исследователей, могут способствовать развитию аддитивного поведения — с целью облегчения своих переживаний усиливается стремление к использованию наркотических веществ, что является непродуктивным механизмом преодоления стресса и фрустрации [6]. Наше исследование показало, что родительские семьи наркозависимых являются дисфункциональными. Это проявляется в невыполнении ими эмоциональной функции семьи: отсутствие эмоционального контакта между ее членами, низкий уровень эмоциональной поддержки и негативные стили эмоциональных коммуникаций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Березин С. В., Лисецкий К. С. Психология ранней наркомании. — Самара: Самар. ун-т, 1997. — 64 с.
2. Бочаров В. В., Шишкова А. М. Нарушения личностного и семейного функционирования родителей пациентов, страдающих героиновой наркоманией // Вестник Южно-Урал. гос. ун-та. Сер.: Психология. — 2013. — № 3. — С. 75—81.
3. Бочаров В. В., Шишкова А. М., Карловская И. Ф. Личностная и семейная дисфункциональность родственников пациентов с героиновой наркоманией // Мед. психол. в России: электрон. науч. журн. — 2012. — № 6. URL: <http://medpsy.ru> (дата обращения: 08.01.2015).
4. Егорченко С. П. Личностные характеристики матерей наркозависимых, потребляющих каннабиноиды // Вестник ОНУ. Сер.: Психология. — 2013. — С. 94—100.
5. Лисецкий К. С. Психологические основы профилактики наркотической зависимости: автореф. дис. ... д-ра психол. наук. — М., 2008. — 46 с.
6. Москаленко В. Д. Зависимость: семейная болезнь. — М.: ПЕР СЭ, 2002. — 336 с.
7. Сирота Н. А., Ялтонский В. М. Профилактика наркомании у подростков: от теории к практике. — М.: Генезис, 2004. — 216 с.
8. Тарабрина Н. В. Практикум по психологии посттравматического стресса. — СПб.: Питер, 2001. — 272 с.
9. Хайрутдинова А. Ф. Особенности взаимосвязи личности наркозависимых и их родителей: дис. ... канд. психол. наук. — Казань, 2006. — 186 с.
10. Холмогорова А. Б. Интегративная психотерапия расстройств аффективного спектра. — М.: ИД Медпрактика-М, 2011. — 480 с.
11. Эйдемиллер Э. Г., Добряков И. В., Никольская И. М. Семейный диагноз и семейная психотерапия: учеб. пособие для врачей и психол. — СПб.: Речь, 2003. — 336 с.
12. Isaacson E. B. Chemical addiction: Individuals and family system // J. of Chemical Depend. Treat. — 1991. — Vol. 4. — № 1. — P. 7—27.
13. Parker G. Parental style and parental loss // Handbook of Social Psychiatry / eds by A. S. Henderson, G. D. Burrows. — Amsterdam: Elsevier, 1988.
14. Parker G. Parental rearing style: examining for links with personality vulnerability factors for depression // Soc. Psychiatry Psychiatry Epidemiology. — 1993. — Vol. 28. — P. 97—100.
15. Parker G., Hardzi Pavlovic D. Parental representation of melancholic and non melancholic depressives: examining for specificity to depressive type and for evidence of additive effects // Psychological Medicine. — 1992. — Vol. 22. — P. 657—665.
16. Zung W. A self-rating depression scale // Arch. Gen. Psychiatry. — 1965. — Vol. 12. — P. 63—70.

## РЕЗЮМЕ

Ж. В. Береза, Е. Р. Исаева, С. В. Горбатов, Д. С. Антипина

### Психологические особенности и семейные эмоциональные коммуникации матерей наркозависимых

Статья посвящена изучению особенностей эмоциональных коммуникаций в семьях наркозависимых, а также личностных особенностей их матерей и возможных нарушений в получении социальной поддержки. Была обследована 91 семья: 30 семей здоровых лиц и 61 семья больных наркотической зависимостью. Были изучены уровень со-зависимости, выраженность психопатологических симптомов, уровень тревоги и депрессивных переживаний у матерей наркозависимых, их стили эмоциональных коммуникаций и уровень социальной поддержки. Были выделены негативные стили эмоциональных коммуникаций в родительских семьях наркозависимых в сравнении со стилями эмоциональных коммуникаций в семьях здоровых лиц. Матери зависимых от ПАВ отличались от матерей здоровых лиц повышенным уровнем паранойальности, подозрительностью, высокой враждебностью, тревожностью, повышенным количеством фобических переживаний и навязчивостей; они менее социально интегрированы и не склонны обращаться за эмоциональной и инструментальной поддержкой к другим людям.

**Ключевые слова:** созависимость, эмоциональные переживания матерей наркозависимых, стили эмоциональных коммуникаций.

## SUMMARY

Zh. V. Bereza, E. R. Isaeva, S. V. Gorbatov, D. S. Antipina

### Psychological peculiarities and family emotional communications of the mothers of drug addicts

The paper is devoted to study of peculiarities of emotional communication in families of drug addicts as well as personal characteristics of their mothers, and possible violations in receiving of social assistance. 91 families have been surveyed: 30 families of healthy individuals and 61 families of patients with drug addiction. Survey included: level of co-dependence, the intensity of psychopathological symptoms, level of anxiety and depressive experience of the mothers of drug addicts, their styles of emotional communication and level of social assistance. Study revealed the negative styles of emotional communications in the parent families of drug addicts in comparison with the styles of emotional communications in the families of healthy persons. The mothers of drug addicts differed from the mothers of healthy persons with increased level of paranoid features, suspiciousness, high hostility, anxiety, increased number of phobic fears and obsessions; they are less socially integrated, and are reluctant to seek emotional and instrumental support from others.

**Key words:** co-dependence, emotional experience of the mothers of drug addicts, styles of emotional communications.

© Коллектив авторов, 2016 г.  
УДК [616.125:616.14]-089

**Е. Л. Заславская, В. А. Ионин,  
О. В. Листопад, С. Е. Нифонтов,  
К. Н. Маликов, А. В. Соболева,  
Е. И. Баранова**

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

Кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

### **ВВЕДЕНИЕ**

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречаемое нарушение ритма сердца. ФП нередко приводит к развитию хронической сердечной недостаточности, а также способствует развитию тромбозов левого предсердия (ЛП), кардиоэмболических инсультов и системных эмболий [7]. Более 5 млн жителей Европы и США страдают ФП, и в ближайшие 50 лет число больных с этой патологией, как минимум, удвоится [5]. В связи с большой распространенностью и социальной значимостью ФП продолжается изучение причин развития данной аритмии. В основе развития ФП лежат различные патологические механизмы: гемодинамические нарушения, структурные изменения предсердий, электрическая неоднородность миокарда.

Имеются данные о том, что метаболический синдром (МС) ассоциирован с ФП. В популяционном проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) продемонстрировано, что наличие МС увеличивает риск развития ФП на 67 % [6,10]. Среди всех компонентов МС на процессы ремоделирования сердца, в первую очередь, влияет артериальная гипертензия. Жировая ткань, как известно, обладает мощным профиброгенным и провоспалительным влиянием на сердечно-сосудистую систему. В последнее время большое внимание уделяется абдоминальному ожирению, в первую очередь, висцеральному, как возможной причине развития ФП [11]. В настоящее время активно изучаются патогенетические механизмы влияния эпикардального жира на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Эпикардальная жировая ткань анатомически тесно прилежит

к миокарду, имеет с ним общую микроциркуляторную кровеносную сеть и оказывает активное влияние на кардиомиоциты через систему адипоцитокинов (лептин, резистин, висфатин) и интерлейкинов (ИЛ-1,6, ФНО-альфа) [13]. Доказано, что толщина эпикардального жира (ТЭЖ) более 3,5 мм увеличивает вероятность развития фибрилляции предсердий у пациентов с МС более чем в 7 раз [1, 2].

Для контроля синусового ритма у больных с ФП используются различные способы лечения (фармакологические и интервенционные), однако эффективность этих видов лечения остается недостаточно высокой. По данным Фремингемского исследования, рефрактерность к антиаритмическим препаратам отмечается у 30 % пациентов с ФП в 1-й год заболевания и у 80 % больных через 5 лет ФП [12]. Интервенционный метод лечения — радиочастотная абляция (РЧА) — является более эффективным при ФП [3]. Эффективность РЧА в настоящее время достигает 70 % без применения антиаритмической терапии и 80 % при использовании фармакотерапии после РЧА. Вместе с тем эффект интервенционных воздействий наблюдается далеко не у всех пациентов [4].

К предикторам вероятности рецидива ФП после РЧА относятся персистирующая и длительно персистирующая форма ФП, синдром обструктивного ночного апноэ и ожирение, увеличение размеров левого предсердия, пожилой возраст, артериальная гипертензия и фиброз левого предсердия (по данным МРТ сердца) [8]. Вместе с тем работ, посвященных изучению влияния МС и его компонентов на рецидивы ФП после РЧА, немного, а их результаты неоднозначны. Исходя из этого, принято настоящее исследование.

**Цель** исследования было определение предикторов эффективности радиочастотной абляции у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Обследованы 198 человек, из них 98 пациентов с фибрилляцией предсердий, среди них 78 пациентов с сочетанием ФП и МС и 20 больных с аритмией без МС. Группы сравнения составили 50 пациентов с МС без аритмии и 50 практически здоровых людей без сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений.

Диагностика МС проводилась согласно критериям Международной Федерации специалистов по сахарному диабету (IDF, 2005). Диагноз ФП установлен на основании зарегистрированных эпизодов этой аритмии по данным электрокардиографии (ЭКГ) или 24-часового мониторинга ЭКГ (СМЭКГ). Форма ФП определена согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению

**Клинические, антропометрические, лабораторные и эхокардиографические показатели пациентов с фибрилляцией предсердий и с различной эффективностью радиочастотной абляции**

Показатель	Эффективная радиочастотная абляция (N=19)	Неэффективная радиочастотная абляция (N=19)	P
Возраст, лет	56,1±7,8	53,6±7,2	0,317
Длительность ФП, лет	4,38±3,7	5,05±3,7	0,595
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,2±3,0	30,9±4,9	0,335
ОТ, см			
мужчины	96,2±11,0	103,7±17,5	0,414
женщины	103,7±19,9	106,7±15,8	0,714
Общий холестерин, ммоль/мл	5,38±1,10	5,93±1,15	0,161
Глюкоза, ммоль/мл	5,41±0,89	5,68±0,85	0,388
Размер левого предсердия, мм	43,41±5,13	43,78±5,23	0,829
Индекс объема левого предсердия	40,66±10,02	44,78±10,83	0,347
Фракция выброса левого желудочка, %	58,80±4,45	60,68±5,40	0,079
Число компонентов метаболического синдрома	1,73±1,14	3,21±1,18	0,001
Толщина эпикардального жира, мм	3,25±1,36	4,67±1,70	0,026

фибрилляции предсердий (РКО/ВНОА/АССХ, 2012).

Из исследования были исключены пациенты с клинически значимой или выявленной по результату пробы с физической нагрузкой ИБС, ХСН II – IV функционального класса, с патологией клапанов сердца, системными, онкологическими, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями. Критериями исключения также были патология почек, печени и легких с нарушением их функции, заболевания щитовидной железы, инсульты, операции или другие интервенционные вмешательства на сердце в анамнезе.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами участвующих центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

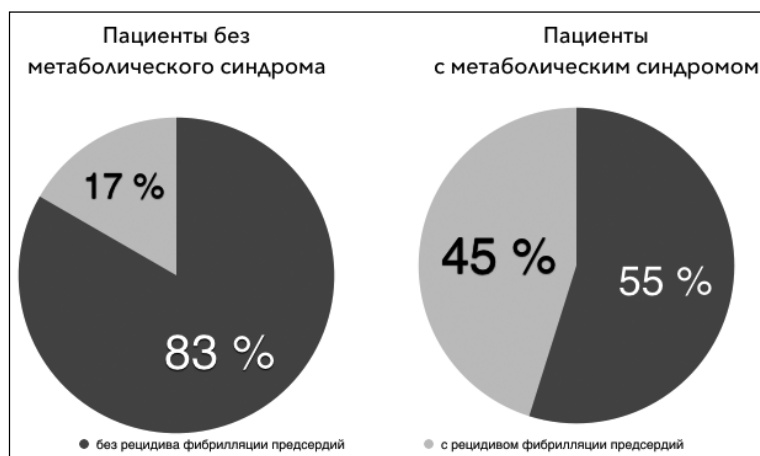


Рис. 1. Эффективность радиочастотной абляции устьев легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом и без метаболического синдрома

В данной работе оценивались клинические, антропометрические и лабораторные показатели, результаты инструментальной диагностики: ЭКГ, СМЭКГ, ЭхоКГ. Протокол трансторакальной ЭхоКГ выполнен в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии в M- и 2D-режимах на аппарате Vivid 7 (General Electric, США) двумя специалистами, не знающими клинической истории пациентов.

Интервенционное лечение ФП выполнялось с помощью навигационной картирующей системы Carto 3. Период наблюдения пациентов после РЧА составил 12 месяцев.

контроль СМЭКГ проводился через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

В результатах числовые переменные представлены как среднее±стандартное отклонение или медиана с указанием межквартильных интервалов. С помощью биномиальной логистической регрессии оценивалась вероятность наступления событий. Статистические анализы были проведены с помощью программного обеспечения «SPSS Statistics 17.0» (USA).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

У пациентов с МС толщина эпикардального жира в 2 раза больше, чем у здоровых (4,5±1,5 и 2,3±0,7 мм соответственно; p<0,001). У пациентов с МС в сочетании с ФП и без данного нарушения ритма достоверных различий получено не было (4,9±1,5 и 4,5±1,5 мм соответственно; p=0,197).

При корреляционном и регрессионном анализах выявлена положительная связь между толщиной эпикардальной жировой ткани и объемами левого и правого предсердия (r=0,494 и r=0,455 соответственно p<0,001). Установлено, что толщина эпикардального жира >3,5 мм увеличивает вероятность развития ФП в 6,96 раза (ОШ=6,96, 95 % ДИ 2,96 – 16,34, p<0,001).

Из 98 пациентов с ФП у 38 пациентов с неэффективной антиаритмической терапией определены показания для РЧА. Среди этих пациентов 18 с МС и 20 без МС. Период наблюдения составил 12 месяцев, во время которого оценивалась эффективность РЧА и определялись предикторы эффективности этого воздействия. Через 12 месяцев наблюдения выделено две группы пациентов – с эффек-



тивной РЧА без пароксизмов ФП и с неэффективной РЧА.

Группы пациентов с различной эффективностью РЧА не отличались по возрасту, длительности ФП, массе тела, окружности талии, индексу массы тела, липидному профилю и уровню глюкозы плазмы крови, размеру и объему левого предсердия ( $p > 0,05$ ) (таблица). Анализ причин отсутствия эффекта от РЧА выявил следующее: у больных с неэффективной РЧА число компонентов МС было больше, чем у пациентов с эффектом процедуры ( $3,21 \pm 1,18$  и  $1,73 \pm 1,14$  соответственно,  $p < 0,001$ ). Установлено, что вероятность рецидивов фибрилляции предсердий после РЧА у пациентов с тремя и более компонентами метаболического синдрома в 2 раза выше, чем у пациентов, у которых число компонентов МС менее двух (рис. 1).

В группе пациентов с рецидивом ФП после РЧА толщина эпикардиального жира была больше, чем у пациентов без аритмии после интервенционного воздействия ( $4,67 \pm 1,70$  и  $3,25 \pm 1,36$  соответственно,  $p = 0,026$ ) (рис. 2).

По данным биномиального регрессионного анализа установлено, что толщина эпикардиального жира более 3,5 мм увеличивает вероятность рецидива ФП после РЧА в 1,87 раза (ОШ: 1,87, 95 % ДИ 1,03 – 3,41,  $p = 0,04$ ).

## ВЫВОДЫ

1. У больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с метаболическим синдромом эффективность радиочастотной абляции устьев легочных вен ниже, чем у пациентов без метаболического синдрома.

2. Исходно толщина эпикардиального жира у пациентов с метаболическим синдромом и рецидивами фибрилляции предсердий после радиочастотной абляции была больше, чем у пациентов без рецидивов и без метаболического синдрома.

3. Увеличение толщины эпикардиального жира у пациентов с фибрилляцией предсердий более 3,5 мм повышает вероятность рецидива фибрилляции предсердий после радиочастотной абляции в 1,87 раза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ионин В. А., Листопяг О. В., Нифонтов С. Е. и др. Галектин 3 у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий // Артериальная гипертензия. — 2014. — Т. 20. — № 5. — С. 101 – 108.

2. Листопяг О. В., Баженова Е. А., Ионин В. А. и др. Толщина эпикардиального жира и сосудистая жесткость у больных абдоминальным ожирением: гендерные особенности //

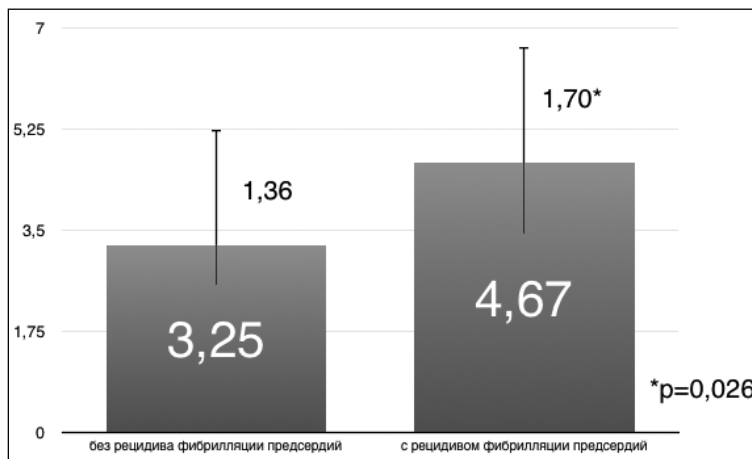


Рис. 2. Толщина эпикардиального жира у пациентов с эффективной радиочастотной абляцией устьев легочных вен и с рецидивами фибрилляции предсердий

Проблемы женского здоровья. — 2015. — Т. 10. — № 1. — С. 43 – 49.

3. Anderson J. L., Halperin J. L. et al. Management of patients with atrial fibrillation (Compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS Recommendations) // Circulation. — 2013. — Vol. 127. — P. 1916 – 1926.

4. Calkins H., Kuck K. H., Cappato R. et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design // Journ. of Interventional Cardiac Electrophysiology. — 2012. — Vol. 33. — № 2. — P. 171 – 257.

5. Camm A. J., Lip G. Y., De Caterina R. et al. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation // Eur. Heart Journ. — 2012. — Vol. 33. — P. 2719 – 2747.

6. Chamberlain A. M., Agarwal S. K., Ambrose M. et al. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities Study // Am. Heart J. — 2010. — Vol. 159. — P. 159 – 164.

7. Chen L. Y., Sotoodehnia N., Buzkova P. et al. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study // JAMA Internal Medicine. — 2013. — Vol. 173. — P. 29 – 35.

8. Lau D. H., Schotten U., Mahajan R. et al. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications // Eur. Heart Journ. — 2016. — Vol. 37. — P. 1573 – 1581.

9. Lloyd-Jones D. M., Wang T. J., Leip E. P. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation the Framingham Heart Study // Circulation. — 2004. — Vol. 110. — P. 1046 – 1046.

10. Mohanty S., Mohanty P., Di Biase L. et al. Impact of metabolic syndrome on procedural outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation // Journ. of the Am. — 2012. — Vol. 59. — № 14.

11. Nalliah C. J., Sanders P., Kottkamp H. et al. The role of obesity in atrial fibrillation // Eur. Heart Journ. — 2016. — Vol. 37. — P. 1565 – 1572.

12. Noheria A., Kumar A., Wylie J. R. et al. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation // Archives of Internal Medicine Journal. — 2008. — Vol. 168. — № 6. — P. 581 – 586.

13. Pandit S. V., Anumonwo J., Jalife J. Atrial fibrillation susceptibility in obesity: an excess adiposity and fibrosis complicity? // Circulation research. — 2016. — Vol. 118. — P. 1468 – 1471.

**РЕЗЮМЕ**

*Е. Л. Заславская, В. А. Ионин, О. В. Листопад, С. Е. Нифонтов, К. Н. Маликов, А. В. Соболева, Е. И. Баранова*

**Эффективность радиочастотной абляции устьев легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом**

Цель исследования – определение предикторов эффективности радиочастотной абляции (РЧА) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и метаболическим синдромом (МС). Обследованы 98 пациентов с ФП (78 пациентов с ФП и МС (IDF, 2005) и 20 больных без МС. Группы сравнения составили 50 пациентов с МС без аритмии и 50 практически здоровых людей. РЧА выполнялась с помощью навигационной картирующей системы Carto 3. Период наблюдения после РЧА составил 12 месяцев. Толщина эпикардального жира (ТЭЖ) определена с помощью ЭхоКГ. Число компонентов МС у больных с рецидивом ФП после РЧА больше, чем у больных с эффективной процедурой ( $3,21 \pm 1,18$ ,  $1,73 \pm 1,14$  соответственно,  $p = 0,001$ ). Исходно ТЭЖ у пациентов с рецидивом ФП после РЧА больше, чем у пациентов без аритмии, после воздействия. ТЭЖ у пациентов с ФП более 3,5 мм повышает вероятность рецидива аритмии после РЧА в 1,87 раза (ОШ: 1,87, 95 % ДИ 1,03 – 3,41,  $p = 0,04$ ). Определение ТЭЖ при ЭхоКГ может быть использовано в оценке риска рецидива ФП после РЧА.

**Ключевые слова:** РЧА, толщина эпикардального жира, метаболический синдром, фибрилляция предсердий.

**SUMMARY**

*E. L. Zaslavskaya, V. A. Ionin, O. V. Listopad, S. E. Nifontov, K. N. Malikov, A. V. Soboleva, E. I. Baranova*

**Efficiency of radiofrequency ablation of pulmonary vein ostium for patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome**

The aim of this study is determination of predictors of efficiency of radiofrequency ablation (RFA) in patients with atrial fibrillation (AF) and metabolic syndrome (MS). Material and methods. 98 patients with AF (78 patients with AF and MS (IDF, 2005) and 20 patients without MS) have been examined. Comparison groups included 50 patients with MS without arrhythmia and 50 practically healthy subjects. RFA was performed with Carto 3 navigation system. Follow-up period after RFA was 12 months. Epicardial fat thickness (EFT) was measured with help of echo-cardiography. Results: patients with AF relapse had more MS components than those with effective procedure ( $3.21 \pm 1.18$  and  $1.73 \pm 1.14$ , accordingly,  $p < 0.001$ ). Initially, EFT of patients with AF relapse after RFA was larger than in patients without arrhythmia after exposure. EFT in patients with AF more than 3.5 mm increases probability of arrhythmia relapse in 1.87 times (OR: 1.87, 95 % CI 1.03 – 3.41,  $p = 0.04$ ). Conclusion: determination of EFT with echo-cardiography can be used in estimation of AF relapse risk after RFA.

**Key words:** RFA, epicardial fat thickness, metabolic syndrome, atrial fibrillation.

© Коллектив авторов, 2016 г.  
УДК 616.25-006-079.4 : 612.014.2

**О. В. Иванов, В. Н. Клименко,  
В. И. Новик, Г. В. Николаев**

## **ИММУНОЦИТОХИМИЯ – МЕТОД ВЫБОРА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕВЫХ ПЛЕВРИТОВ НЕЯСНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург; Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

**ВВЕДЕНИЕ**

В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости опухолевыми плевритами. Среди всех плевральных выпотов опухолевая природа выявляется у каждого 4-го больного. По данным литературы, злокачественные плевриты ежегодно поражают более 100 тысяч человек в России [3]. Чаще всего опухолевые плевриты имеют вторич-

ный характер и встречаются у 30 % онкологических больных [1]. До 75 % таких больных поступает в стационары на III – IV стадии заболевания, при наличии распространенного опухолевого процесса. Однако опухолевый плеврит нередко является единственным симптомом онкологического заболевания. В таких случаях для проведения адекватного лечения появляется необходимость выявления первичного очага и установления истинного диагноза. Диагностическая видеоторакоскопия, которая является «золотым стандартом» в дифференциальной диагностике опухолевых плевритов [1], относится к достаточно инвазивному вмешательству, и не всегда представляется возможным ее выполнение ввиду состояния больного, возможных осложнений, а нередко и нежелания больного оперироваться. В связи с этим приобретают актуальность менее инвазивные вмешательства при обследовании таких больных. Для этой цели в стандартном варианте используется цитологическое исследование плеврального выпота, полученного путем плевростомии. Однако большинство авторов указывают на трудность в цитологическом распознавании природы выпота в серозные полости и высокую возможность ошибочных заключений в сторону как гипердиагностики, так и гиподиагностики опухолевого процесса [2]. Диагностическая эффектив-

ность цитологического исследования плеврально-го экссудата составляет от 15 до 50 % [2, 4]. При злокачественной мезотелиоме плевры результаты цитологического исследования зачастую оказываются отрицательными. Негативные результаты бывают также при экссудативных плевритах, обусловленных саркомами или злокачественными лимфомами [2]. Как правило, с помощью традиционной светооптической микроскопии удается обнаружить опухолевые клетки в экссудате (до 50–80 %) [4], однако ввиду неспецифичности их морфологии выявить органопринадлежность не удастся. В последние годы решение этого вопроса возлагается на иммуноцитохимический метод дифференциальной диагностики опухолевых плевральных выпотов. Иммуноцитохимическое исследование, благодаря своей специфичности, позволяет локализовать и идентифицировать клеточные компоненты (антигены), основываясь на их связывании с антителами. По данным О. Г. Григорук [2], диагностическая эффективность иммуноцитохимии составляет 98,8 %, чувствительность – 95,2 %, специфичность – 100 %. Однако до настоящего времени не существует маркера, специфичного для конкретной локализации опухолевого процесса. Поэтому используются панели из нескольких антител. При этом одной из актуальных задач остается поиск оптимальной панели антител для дифференцирования опухолевых клеток от гистиоцитов и реактивных мезотелиальных клеток и выявления их органопринадлежности.

**Целью** работы явилась оценка эффективности иммуноцитохимического исследования в дифференциальной диагностике опухолевых плевритов неясной этиологии путем выявления наиболее достоверных наборов антител.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2014 по 2016 г. иммуноцитохимия с вышеуказанной целью была применена 61 больному с опухолевыми плевритами неясной этиологии, среди которых 38 женщин и 23 мужчины в возрасте от 30 до 79 лет. У 9 из вышеуказанных пациентов в анамнезе заболевания отмечалась полинеоплазия, причем наиболее часто (у 3 больных) сочетался рак молочной железы и рак яичников. Данным пациентам в поликлинике НИИО производился торакоцентез с последующим цитологическим и иммуноцитохимическим исследованием плеврального выпота. При цитологическом исследовании выпота устанавливали наличие опухолевых клеток, а затем расписывалась панель фенотипирования для проведения иммуноцитохимического исследования. Для подготовки препаратов использовалась центрифуга Cytospin-4. Для визуализации реакции «антиген – антитело» использовалась полимерная система. В качестве хромогена применялся DAB

(3,3-диаминобензидин). Для верификации антигенов использовались антитела фирмы DAKO: калретинин, виментин, мезотелин, цитokerатин 5/6, 7, 20, РЭА-моно и поликлональный, эпителиальный антиген BerEP4, TTF-1, MOC-31, ER, PR, маммоглобин, Ca125, тиреоглобулин, WT-1, P63 и др. Полученные данные сопоставлялись с клиническими данными, данными инструментальной диагностики, и на основании этого выставлялся окончательный диагноз.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Иммуноцитохимия у 55 (90 %) из 61 пациентов оказалась результативной. У 5 больных выявленные цитоморфологически комплексы опухолевых клеток при ИЦХ оказались клетками реактивного мезотелия, в связи с чем иммуноцитохимическое исследование оказалось нерезультативным. У 1 больной при ИЦХ предположительно установлен диагноз рака яичников, однако впоследствии после проведенной диагностической видеоторакоскопии с биопсией плевры, на основании иммуногистохимического исследования биоптата был установлен диагноз рака легкого. На основании иммуноцитохимического исследования плеврального выпота причиной экссудации явились как первичные опухоли – рак легкого (22), мезотелиома плевры (4), так и метастазы в плевру опухолей других локализаций – рака яичников (9), молочной железы (4), почки (3), тела матки (2), злокачественной лимфомы (2), толстой кишки (2), поджелудочной железы (2), щитовидной железы (2), желудка (1), предстательной железы (1), влагалища (1).

Рак легкого был диагностирован у 22 больных. Пациенты с раком легкого имели иммунофенотип BerEP4(+), TTF1(+), CK7(+), мезотелин(–), СЕА(+), CK20(–). При этом TTF1 был положительным у 17 больных (77 %). BerEP4 показал экспрессию у 20 больных (90,9 %). CK7 также был положительным у 20 больных (90,9 %). Калретинин был отрицательным у всех больных с раком легкого. Также отрицательным у всех больных оказался CK20. Мезотелин оказался слабоположительным у 4 больных (18 %). У больной с установленным диагнозом бронхиоло-альвеолярного рака легкого была выявлена экспрессия CDX2 и моноклонального РЭА при отрицательном TTF-1. Согласно данным литературы, экспрессия TTF-1 в легочных аденокарциномах достигает 75–89 % [17, 20]. Согласно N. G. Ordenez [14], 100 % легочных аденокарцином экспрессируют BerEP4. В исследовании S. Kummar [10] из 30 легочных аденокарцином все 100 % были позитивны на CK7 и 29 из них негативны на CK20 (96 %).

Метастазы рака яичников по данным ИЦХ выявлены у 9 больных. Наиболее частым иммунофенотипом в этой группе больных оказался

HerEP4(+), калретинин(-), TTF1(-), CEAm(-), СК20(-), СК7(+), Ca 125(+). Положительную реакцию на HerEP4 показали все 9 больных (100%). Также у 7 больных (77,7%) была отмечена экспрессия СК7. Экспрессия Ca125 была изучена у 2 больных, и у обоих реакция была положительной (100%). Экспрессия СК20 была слабо выражена у 1 больного (11,1%), у остальных реакция была отрицательной. Слабоположительная реакция на TTF1 также была выявлена у 1 больного (11,1%), у остальных 88,9% реакция была отрицательной. У всех 9 больных (100%) реакция на моноклональный РЭА была отрицательной. Экспрессия калретинина была слабоположительная у 1 больного (11,1%), у остальных реакция на калретинин была отрицательной. Результаты нашего исследования оказались схожими с литературными данными. Так, в исследовании R. Vang [21] сообщается о встречаемости иммунофенотипа СК7+/СК20+ в 74% случаях аденокарцином яичников. S. Okamoto [13] сообщает об экспрессии HerEP4 в 92%, Ca 125 – в 88% и РЭА в 37% всех случаев карцином яичников (у 49 больных), реакция на мезотелин была положительной у 84% больных, а на калретинин – у 6%. P. L. Cherchi [6] сообщает об экспрессии Ca125 в 68%, Her-EP4 – в 56%, РЭА – в 20% случаев рака яичников. В литературе [9] имеются сообщения об экспрессии TTF-1 в 26% случаев рака яичников.

Метастазы рака молочных желез были диагностированы у 4 больных. Среди этих пациентов самым частым оказался иммунофенотип CEAm(+), HerEP4(+), TTF1(-), маммоглобин(+), калретинин(-). При этом у всех 4 больных (100%) была выявлена экспрессия HerEP4. Поликлональный РЭА также был выявлен у всех 4 больных (100%). Моноклональный РЭА был выявлен у 1 больной. Маммоглобин экспрессировался у 2 больных (50%). Экспрессия ER была выявлена у 1 больного (25%). Отрицательная реакция на TTF1 была выявлена у всех 4 больных (100%). Также все больные продемонстрировали отрицательную реакцию на калретинин. В сравнении с данными нашего исследования, по данным зарубежной литературы, экспрессия РЭА отмечается в 42% случаев рака молочной железы [19]. В исследовании R. K. Pai [16] 66% протоковых раков молочной железы и 27,5% дольковых были позитивны на HerEP4, а на МОС-31 были позитивны 96% протоковых и 89% дольковых аденокарцином. В исследовании E. Sasaki [18], включившем в себя 238 больных с раком молочных желез, экспрессия маммоглобина была выявлена у 48%. В. Н. Леев в своем исследовании [11] сообщает об экспрессии ER в 72% и PR в 52% случаев метастазов рака молочных желез (из 29 больных).

Метастазы рака почки были диагностированы у 3 больных. При этом все больные имели в анамнезе рак почки, осложнившийся карциноматозным

плевритом. Иммунофенотип рака почки имел отрицательную реакцию на TTF-1, HerEP4, мезотелин, моноклональный РЭА и СК7. У всех больных была отмечена отрицательная реакция на TTF-1 и HerEP4. У 1 из больных было проведена реакция на моноклональный РЭА и СК7, которая также оказалась отрицательной. Реакция на мезотелин также была отрицательной. В литературе описаны схожие данные по экспрессии вышеуказанных антигенов при раке почки. Так, по данным O. Kaufmann [14], РЭА оказался отрицательным у всех 100% больных из 45 больных раком почки. Однако, по данным того же автора, 93% рака почки экспрессируют виментин. Также в литературе имеются данные об отсутствии экспрессии TTF-1 при раке почки.

Метастазы рака тела матки были подтверждены у 2 больных. При этом диагноз был известен до проведения иммуноцитохимии, так как обе больные имели в анамнезе рак матки. При ИЦХ выявлена экспрессия РЭА, СК7, отрицательная реакция на мезотелин. Наши данные подтверждаются данными литературы. В исследовании J. L. Dennis [7] СК7 экспрессировался в 60% раков тела матки. Также в литературе имеются сообщения об экспрессии РЭА в 70%, ER – в 93% и виментина – в 97% рака тела матки [12].

Метастазы рака щитовидной железы были выявлены у 2 больных (мужчина и женщина). Им соответствовал иммунофенотип TTF1(+), тиреоглобулин(+), калретинин(-), HerEP4(-), маммоглобин(-), ER(-). У обоих больных была выявлена экспрессия TTF-1 и тиреоглобулина. У обоих больных отмечена отрицательная реакция на HerEP4 и калретинин. У 1 из больных также проведена реакция на маммоглобин и эстрагеновые рецепторы для дифференциальной диагностики с раком молочной железы, обе реакции были отрицательными. Высокий уровень экспрессии TTF-1 и тиреоглобулина подтверждается данными литературы. Так, в исследовании N. G. Ordóñez [15] 96,4% папиллярных раков щитовидной железы экспрессировали TTF-1. P. A. Vejarano [5] свидетельствует об экспрессии TTF-1, СК7 и тиреоглобулина в 100% случаев папиллярного рака щитовидной железы. В случае фолликулярного рака тиреоглобулин и СК7 экспрессировались в 75% случаев, а TTF-1 в 100%.

Метастазы рака толстой кишки диагностированы у 2 больных. Иммунофенотип таких больных включал положительную реакцию на СК20 и РЭА и отрицательную реакцию на СК7 и TTF-1. При этом СК20 и РЭА экспрессировались у обоих больных. Реакция на СК7 была отрицательной у одного больного и слабоположительной у другого. Реакция же на TTF-1 у обоих больных была отрицательной. Полученные данные совпали с данными литературы. Так, в исследовании S. Kummar [10] все 100% из 26 колоректальных аденокарцином были позитив-

ны на СК20 и негативны на СК7. О. Kaufmann [8] сообщает об экспрессии СЕА в 100 % колоректальных аденокарцином (из 25 больных).

Метастазы рака поджелудочной железы по данным ИЦХ были подтверждены у 2 больных, которые имели в анамнезе рак поджелудочной железы, осложнившийся карциноматозным плевритом. У обоих больных отмечена положительная реакция на поликлональный РЭА и СА19-9. В литературе также имеются данные о высокой экспрессии данных антигенов при раке поджелудочной железы. Так, в исследовании О. Kaufmann [8] 84 % раков поджелудочной железы экспрессировали Са19-9 и 88 % экспрессировали РЭА.

Неходжкинская лимфома была выявлена у 2 больных с канцероматозным плевритом, при этом была отмечена положительная реакция на CD20cy и отрицательная реакция на РЭА. У одного из больных отмечалась положительная реакция на калретинин.

Метастазы рака желудка по данным ИЦХ были выявлены у 1 больного. Диагноз рака желудка IV стадии был известен у больного заранее. При этом была отмечена экспрессия СК20, поликлонального РЭА и BerEP4. Метастазы рака простаты диагностированы у 1 больного. При этом была отмечена положительная реакция на ПСА и BerEP4 и отрицательная реакция на калретинин. У 1 больной были диагностированы метастазы рака влагалища. При этом была выявлена отрицательная реакция на ТТФ1 и СК5/6. Реакция на WT1 и P63 была положительной.

## ВЫВОДЫ

Иммуноцитохимическое исследование явилось высокоэффективным (90 %) методом дифференциальной диагностики опухолевых плевритов неясной этиологии. На основании проведенного обзора представленной литературы по данной тематике, а также по результатам собственного исследования можно заключить, что иммуноцитохимическое исследование плевральных выпотов является методом выбора дифференциальной диагностики опухолевых плевритов неясной этиологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Волобуев А. В. Видеоторакоскопия в диагностике опухолевых заболеваний легких и плевры: автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2006.
2. Григорук О. Г., Лазарев А. Ф., Богатырев В. Н. Дифференциальная цитологическая диагностика плевритов: монография. — Барнаул: Алтай. филиал ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2012. — 258 с.
3. Дужий И. Д. Клиническая плеврология. — Киев: Здоровья, 2000
4. Переводчикова Н. И., Алексеева Т. П. Опухолевые плевриты: диагностика и выбор терапевтической тактики // Междунард. мед. журн. — 2003. — № 4. — С. 88–93.

5. Bejarano P. A., Nikiforov Y. E., Swenson E. S. et al. Thyroid transcription factor-1, thyroglobulin, cytokeratin 7, and cytokeratin 20 in thyroid neoplasms // Appl. Immunohistochem Mol. Morphol. — 2000. — № 8 (3). — P. 189–194.

6. Cherchi P. L., Marras V., Capobianco G. et al. Immunohistochemical evaluation of a new epithelial antigen, Ber-EP4, in ovarian cancer: preliminary results // Eur. J. Gynaecol. Oncol. — 2001. — № 22 (6). — P. 433–435.

7. Dennis J. L., Hvidsten T. R., Wit E. C. et al. Cancer Res. — 2005. — № 11. — P. 3766–3772.

8. Kaufmann O., Deidesheimer T., Muehlenberg M. et al. Immunohistochemical differentiation of metastatic breast carcinomas from metastatic adenocarcinomas of other common primary sites // Histopathology. — 1996. — № 29 (3). — P. 233–240.

9. Kubba L. A., McCluggage W. G., Liu J. et al. Thyroid transcription factor-1 expression in ovarian epithelial neoplasms // Mod. Pathol. — 2008. — № 21 (4). — P. 485–490.

10. Kummar S., Fogarasi M., Canova A. et al. Cytokeratin 7 and 20 staining for the diagnosis of lung and colorectal adenocarcinoma // Br. J. Cancer. — 2002. — № 86 (12). — P. 1884–1887.

11. Lee B. H., Hecht J. L., Pinkus J. L. et al. WT1, estrogen receptor, and progesterone receptor as markers for breast or ovarian primary sites in metastatic adenocarcinoma to body fluids // Am. J. Clin. Pathol. — 2002. — № 117 (5). — P. 745–750.

12. McCluggage W. G., Sumathi V. P., McBride H. A. et al. A panel of immunohistochemical stains, including carcinoembryonic antigen, vimentin, and estrogen receptor, aids the distinction between primary endometrial and endocervical adenocarcinomas // Int. J. Gynecol. Pathol. — 2002. — № 21 (1). — P. 11–15.

13. Okamoto S., Ito K., Sasano H. et al. Ber-EP4 and anti-calretinin antibodies: a useful combination for differential diagnosis of various histological types of ovarian cancer cells and mesothelial cells // Tohoku J. Exp. Med. — 2005. — № 206 (1). — P. 31–40.

14. Ordonez N. G. Value of the Ber-EP4 antibody in differentiating epithelial pleural mesothelioma from adenocarcinoma. The M. D. Anderson experience and a critical review of the literature // Am. J. Clin. Pathol. — 1998. — № 109 (1). — P. 85–89.

15. Ordonez N. G. Thyroid transcription factor-1 is a marker of lung and thyroid carcinomas // Adv. Pathol. — 2000. — № 7 (2). — P. 123–127.

16. Pai R. K., West R. B. MOC-31 exhibits superior reactivity compared with Ber-EP4 in invasive lobular and ductal carcinoma of the breast: a tissue microarray study // Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. — 2009. — № 17 (3). — P. 202–206.

17. Rekhtman N., Ang D. C., Sina C. S. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens // Modern Pathology. — 2011. — № 24. — P. 1348–1359.

18. Sasaki E., Tsunoda N., Hatanaka Y. et al. Breast-specific expression of MGB1/mammaglobin: an examination of 480 tumors from various organs and clinicopathological analysis of MGB1-positive breast cancers // Mod. Pathol. — 2007. — № 20 (2). — P. 208–214.

19. Smith S. R., Howell A., Minawa A., Morrison J. M. The clinical value of immunohistochemically demonstrable CEA in breast cancer: a possible method of selecting patients for adjuvant chemotherapy // Br. J. Cancer. — 1982. — № 46 (5). — P. 757–764.

20. Stenhouse G., Fyfe N., King G. et al. Thyroid transcription factor 1 in pulmonary adenocarcinoma // J. Clin. Pathol. — 2004. — № 57. — P. 383–387.

21. Vang R., Gown A. M., Barry T. S. et al. Cytokeratins 7 and 20 in primary and secondary mucinous tumors of the ovary: analysis of coordinate immunohistochemical expression profiles and staining distribution in 179 cases // Am. J. Surg. Pathol. — 2006. — № 30 (9). — P. 1130 — 1139.

## РЕЗЮМЕ

О. В. Иванов, В. Н. Клименко, В. И. Новик,  
Г. В. Николаев

**Иммуноцитохимия — метод выбора в дифференциальной диагностике опухолевых плевритов неясной этиологии**

В исследование был включен 61 больной с экссудативным опухолевым плевритом неустановленной первичной локализации. Всем пациентам для установления этиологии выпота было произведено иммуноцитохимическое исследование плеврального экссудата. Иммуноцитохимия у 55 (90 %) из 61 пациентов оказалась результативной. Причиной экссудации явились как первичные опухоли — рак легкого (22), мезотелиома плевры (4), так и метастазы в плевру опухолей других локализаций — рака яичников (9), молочной железы (4), почки (3), тела матки (2), злокачественной лимфомы (2), толстой кишки (2), поджелудочной железы (2), щитовидной железы (2), желудка (1), предстательной железы (1), влагалища (1). Иммуноцитохимическое исследование плевральных выпотов является методом выбора

дифференциальной диагностики опухолевых плевритов неясной этиологии.

**Ключевые слова:** опухолевые плевриты, иммуноцитохимия, дифференциальная диагностика, метод выбора.

## SUMMARY

O. V. Ivanov, V. N. Klimenko, V. I. Novik,  
G. V. Nikolaev

**Immunohistochemistry is the method of choice in the differential diagnosis of neoplastic pleuritis of unknown etiology**

The study included 61 patients with exudative neoplastic pleuritis of unknown primary localization. All patients underwent immunocytochemical study of pleural exudate to determine the etiology of effusion. Immunocytochemistry of 55 patients (90 %) of 61 ones was effective. The reason of exudation was both primary tumors — lung cancer (22), pleural mesothelioma (4) and pleural metastases of tumors of other localization — cancers of ovaries (9), breast (4), kidney (3), uterine body (2), malignant lymphoma (2), colon (2), pancreas (2), thyroid gland (2), stomach (1), prostate (1), vagina (1). Immunocytochemical study of pleural effusions is the method of choice for the differential diagnosis of neoplastic pleuritis of unknown etiology.

**Key words:** tumor pleuritis, immunocytochemistry, differential diagnosis, the method of choice.

© Коллектив авторов, 2016 г.  
УДК [616.125+616-056.257]: 577.175.532 (471.1)

**И. Ма, А. С. Улитина, В. А. Ионин,  
Е. Л. Заславская, В. В. Мирошникова,  
А. А. Пантелеева, О. Д. Беляева,  
Е. А. Баженова, О. А. Беркович,  
С. Н. Пчелина, Е. И. Баранова**

## С(-344)Т-ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ, РИСК МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО РЕГИОНА РОССИИ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», г. Гатчина

## ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к числу наиболее часто встречающихся устойчивых нарушений ритма сердца. По данным Фремингемского и Роттердамского исследований, у 1 из 4 па-

циентов с сердечно-сосудистой патологией старше 40 лет существует риск развития этого вида аритмии, в то время как у людей без сердечной недостаточности и перенесенного инфаркта миокарда фибрилляция предсердий — возникает в 16 % случаев [10, 12]. Фибрилляция предсердий — независимый фактор риска смертности, так как нередко приводит к таким осложнениям, как инсульт, тромбоз эмболии и сердечная недостаточность [6].

Распространенность ФП в общей популяции составляет 1 — 2 %, и предполагается, что встречаемость этого нарушения ритма увеличится в ближайшие 50 лет в 2 раза. В последние годы возросло число больных с ФП, госпитализируемых в клиники терапевтического профиля. В частности, по данным Е. И. Барановой и др., за период с 2005 по 2010 г. по сравнению с интервалом времени с 1985 по 1990 г. частота ФП у госпитализированных в терапевтическую клинику больных увеличилась в 1,7 раза [1].

В последние десятилетия отмечается значимое увеличение числа больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. К наиболее частым причинам ФП, наряду с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью, относятся гипертоническая болезнь, ожирение и сахарный диабет. Данные многих крупных эпидемиологических исследований (Фремингемское исследование, Women's Health Study, ARIC) свидетельствуют о высоком риске развития ФП у больных ожирением [14].

Таблица 1

Группа	Группы обследованных лиц		
	Количество обследованных	Женщины, n (%)	Средний возраст, лет (Me (Q25; Q75))
Пациенты с МС, в том числе:	199	98 (49,3)	54,5 (48,0; 61,0)
МС с ФП	103	42 (40,8)	58,0 (52,0; 63,0)
МС без ФП	96	56 (58,3)	52,0 (45,0; 57,0)
Контроль	267	192 (71,9)	42,5 (35,0; 50,0)

Примечание: распределение по возрасту не является нормальным, поэтому указаны медиана и квартили, а не средние значения.

Причины развития ФП у пациентов с метаболическим синдромом (МС) требуют уточнения. Наряду с очевидными предрасполагающими факторами — артериальной гипертензией и ожирением, по-видимому, имеют значение и другие. Среди патогенетических механизмов, участвующих в формировании анатомического и электрического ремоделирования предсердий, большое значение имеет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В 2015 г. В. А. Ионин и др. установлено, что у больных с метаболическим синдромом в сочетании с ФП уровень альдостерона в сыворотке крови выше, чем значение этого показателя у пациентов с МС без нарушений ритма и у здоровых [3].

Известно, что альдостеронсинтаза (*CYP11B2*) является ключевым ферментом в синтезе альдостерона. Показано, что активность альдостеронсинтазы может определяться полиморфными вариантами С — 344Т в промоторной области гена *CYP11B2*. Аллель Т(-344) ассоциируется с повышением уровня альдостерона и является фактором риска ФП [13]. Вместе с тем имеются данные о том, что аллель С(-344) гена *CYP11B2* ассоциирована с фибрилляцией предсердий [9].

До настоящего времени отсутствуют данные о связи данного варианта гена *CYP11B2* с развитием фибрилляции предсердий, возникающей на фоне МС в восточно-европейской популяции.

**Целью** исследования явилась оценка вклада варианта С — 344Т гена *CYP11B2* в риск развития метаболического синдрома и фибрилляции предсердий.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 199 пациентов с МС, из них 103 человека с ФП и 267 практически здоровых людей (группа сравнения). Пациенты с метаболическим синдромом были старше, чем обследованные группы сравнения (контроль) ( $\chi^2 = 99,71$ ;  $df = 3$ ;  $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Геномную ДНК выделяли из цельной венозной крови стандартным фенол-хлороформным методом [4]. Лизис клеток крови проводили по методу Канкея [11]. Аллельные варианты выявляли путем амплификации соответствующих участков ДНК (полимеразная цепная реакция, ПЦР) с последующим рестрикционным анализом амплифицированных фрагментов. ПЦР проводили в объеме 15 мкл в амплификаторе «Терцик» («ДНК-технология», Россия). Продукты ПЦР инкубировали в присутствии эндонуклеазы рестрикции *NotI* в условиях, рекомендованных ее производителем (*Fermentas*, Литва). Продукты ферментативного гидролиза подвергали электрофоретическому разделению в недена-

турирующем полиакриламидном геле (ПААГ) в трис-боратном буфере (0,9 М Tris-ОН, 0,9 М борной кислоты, 20 мМ ЭДТА). Использовали камеру для вертикального электрофореза VE-10 (*Helicon*, Россия). После завершения электрофореза фрагменты ДНК в составе ПААГ окрашивали путем погружения в водный раствор бромида этидия 0,5 мг/л [4] и визуализировали в ультрафиолетовом свете с помощью системы гель-документирования Gel Doc XR Plus (*Bio-Rad*, США).

Результаты анализировали в программе «Statistica 13.0» (*StatSoft, Inc.*, США). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ . Данные, согласующиеся с нормальным распределением по критерию Шапиро — Уилка, сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента и дисперсионного анализа ANOVA и представляли в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $m$  — среднеквадратичное отклонение. В остальных случаях использовали непараметрические методы: критерий Манна — Уитни и критерий Крускала — Уоллиса, и результаты представляли в виде  $Me (Q25; Q75)$ , где  $Me$  — медиана,  $Q25$  и  $Q75$  — квартили. Для сравнения частот генотипов и аллелей использовали критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера. Отношение шансов (OR) рассчитывали с 95 %-м доверительным интервалом (CI) по формуле  $OR = ad/bc$ , где  $a$  и  $b$  — количество больных, имеющих и не имеющих данный генетический вариант соответственно;  $c$  и  $d$  — количество лиц контрольной группы, имеющих и не имеющих данный генетический вариант соответственно.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение генотипов по генетическим вариантам С — 344Т гена *CYP11B2* в исследованных группах лиц приведено в табл. 2.

В каждой из групп распределение генотипов находилось в соответствии с законом Харди — Вайнберга. Распределение генотипов в группе лиц с МС отличалось от такового в контроле ( $\chi^2 = 8,07$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,018$ ). Носительство генотипа ТТ(-344) в группе МС встречалось чаще, чем в контроле, — 33,2 и 24,3 % соответственно ( $\chi^2 = 4,39$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,04$ ). При этом носительство генотипа ТТ повышало риск развития МС:  $OR = 1,54$  (95 % CI 1,03 — 2,32).

Таблица 2

Распределение генотипов и аллелей С(-344)Т CYP11B2 у пациентов с метаболическим синдромом, с фибрилляцией предсердий и у практически здоровых обследованных (% , число носителей)

Генетический вариант	Контроль (n=267) [1]	МС (n=199) [2]	МС с ФП (n=103) [3]	МС без ФП (n=96) [4]	p
T-344T	24,3 (65)	33,2 (66)	27,2 (28)	39,6 (38)	$p_{1,2}=0,04$ $p_{1,4}=0,005$
C-344T	50,6 (135)	41,2 (82)	41,7 (43)	40,6 (39)	$p>0,05$
C-344C	25,1 (67)	25,6 (51)	31,1 (32)	19,8 (19)	$p>0,05$
-344T	49,6 (200)	53,8 (148)	48,1 (71)	59,9 (77)	$p>0,05$
-344C	50,4 (202)	46,2 (133)	51,9 (75)	40,1 (58)	$p>0,05$

Носительство генотипа ТТ в группе МС без ФП встречалось чаще, чем в контроле, — 39,6 и 24,3 % соответственно ( $\chi^2=8,07$ ;  $df=1$ ;  $p=0,005$ ). При этом носительство генотипа ТТ(-344) повышало риск развития МС без ФП:  $OR=2,04$  (95% CI 1,24–3,34). Мы не выявили различий в распределении генетических вариантов С–344Т гена CYP11B2 при сравнении групп больных МС с ФП и МС без ФП, а также при сравнении группы МС в сочетании с ФП с контролем.

В настоящем исследовании нами показано, что генотип ТТ(-344) по полиморфному варианту С-344Т в гене CYP11B2 ассоциирован с развитием МС в Северо-Западном регионе России. Наличие варианта Т(-344) в гомозиготном состоянии повышало риск развития метаболического синдрома в 2 раза. Ранее нами был показан вклад данного варианта в риск развития абдоминального ожирения с сопутствующей артериальной гипертензией [2]. Известно, что полиморфный вариант С-344Т является строгим предиктором уровня альдостерона в плазме крови. При этом генотип -344ТТ ассоциирован с повышенным уровнем альдостерона [8]. По данным зарубежных исследователей, вариант Т(-344) гена CYP11B2 повышает риск развития артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома в ряде популяций [5, 15], что согласуется с полученными нами данными.

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что метаболический синдром в целом и отдельные его компоненты способствуют развитию ремоделирования сердца и ФП [14]. В популяционном проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) показано, что метаболический синдром увеличивает риск развития фибрилляции предсердий на 67%, а наличие пяти компонентов метаболического синдрома увеличивает вероятность развития ФП в 4,4 раза по сравнению с обследованными, у которых не было признаков МС [7].

Альдостерон стимулирует минералкортикоидные рецепторы, что приводит к синтезу коллагена I и III типов, активирует фибробласты и способствует развитию фиброза предсердий и ФП. Причины повышения альдостерона у пациентов с МС не вполне понятны. В мета-анализе, проведенном

Fu Xiaodan et al. (2015), представлены результаты 9 клинических исследований по типу «случай-контроль» и показано влияние варианта С(-344)Т гена CYP11B2 альдостеронсинтазы на развитие фибрилляции предсердий в азиатской популяции [9]. В исследовании Lu Wu-Hong (2015) было показано, что ТТ(-344)-генотип гена CYP11B2 альдостеронсинтазы ассоциирован с ФП [13]. Необходимо отметить, что в настоящем исследовании гомозиготный вариант ТТ(-344Т) гена CYP11B2 был ассоциирован с риском МС, однако не оказывал влияния на риск фибрилляции предсердий у больных с МС в Северо-Западном регионе России. Полученный результат можно объяснить этническими и популяционными особенностями.

Таким образом, в настоящем исследовании впервые установлена ассоциация генотипа ТТ(-344) гена CYP11B2 с риском метаболического синдрома у жителей Северо-Западного региона России.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова Е. И., Листоняг О. В., Соболева А. В., Яцук Д. И. Гипертоническая болезнь и другие причины фибрилляции предсердий у пациентов, госпитализированных в терапевтическую клинику // Кардиология: новости, мнения, обучение. — 2013. — № 1 (1). — С. 49–54.
2. Бровин Д. Л., Баженова Е. А., Попов Р. Э. и др. Распределение генотипов и встречаемость аллелей гена альдостеронсинтазы у больных с абдоминальным ожирением // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — 2015. — Т. XXII. — № 2. — С. 20–23
3. Ионин В. А., Соболева А. В., Листоняг О. В. и др. Галектин 3 и альдостерон у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом // Росс. кардиол. журн. — 2015. — № 120 (4). — С. 79–83.
4. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Д. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. — М.: Мир, 1984. — 480 с.
5. Bellili N. M., Foucan L., Fumeron F. et al. Associations of the -344 T>C and the 3097 G>A polymorphisms of CYP11B2 gene with hypertension, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in a French population // Am. J. Hypertens. — 2010. — № 23 (6). — P. 660–667.
6. Camm A. J., Lip G. Y. H. et al. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. (ESC) // Eur. Heart J. — 2012. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253.
7. Chamberlain A. M., Agarwal S. K., Ambrose M. et al. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // Am. Heart J. — 2010. — may. — P. 159–164.
8. Fontana V., de Faria A. P., Barbaro N. R. et al. Modulation of aldosterone levels by -344 C/T CYP11B2 polymorphism and spironolactone use in resistant hypertension // J. Am. Soc. Hypertens. — 2014. — № 8 (3). — P. 146–151.
9. Fu X., Ma X., Zhong L., Song Z. Relationship between CYP11B2-344T>C 2015 polymorphism and atrial fibrillation: A meta-analysis // JRAAS. — 2015. — № 16 (1). — P. 185–188.
10. Heeringa J., van der Kuip D. A. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study // Eur. Heart J. — 2006. — № 27. — P. 949–953.



11. Lahiri D. K., Bye S., Nurnberger J. I. et al. A non-organic and non-enzymatic extraction method gives higher yields of genomic DNA from whole-blood samples than do nine other methods tested // J. Biochem. Biophys. Methods. — 1992. — № 25. — P. 193–205.

12. Lloyd-Jones D. M., Wang T. J., Leip E. P. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study // Circulation. — 2004. — № 110. — P. 1042–1046.

13. Lu W. H., Baike M., Liu J. et al. Association between aldosterone synthase (CYP11B2)-344C/T polymorphism and atrial fibrillation among Han and Kazak residents of the Xinjiang region // Intern. J. Clin. Experim. Med. — 2015. — № 8 (4). — P. 5513–5519.

14. Nallian C. J., Sanders P., Kottkamp H., Kalman J. M. The role of obesity in atrial fibrillation // Eur. Heart. J. — 2016. — № 37. — P. 1565–1572.

15. Niu S., Zhang B., Zhang K. et al. Synergistic effects of gene polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system on essential hypertension in Kazakhs in Xinjiang // Clin. Exp. Hypertens. — 2016. — № 38 (1). — P. 63–70.

## РЕЗЮМЕ

*И. Ма, А. С. Улитина, В. А. Ионин, Е. Л. Заславская, В. В. Мирошникова, А. А. Пантелеева, О. Д. Беляева, Е. А. Баженова, О. А. Беркович, С. Н. Пчелина, Е. И. Баранова*

**С(-344)Т-полиморфизм гена альдостеронсинтазы, риск метаболического синдрома и фибрилляции предсердий у жителей Северо-Западного региона России**

Цель работы — оценить вклад варианта С-344Т гена *CYP11B2* альдостеронсинтазы в риск метаболического синдрома (МС) и фибрилляции предсердий (ФП) у жителей Северо-Западного региона России. Обследованы 199 пациентов с МС, из них 103 с ФП и 267 здоровых. Идентификация С-344Т гена *CYP11B2* альдостеронсинтазы проведена

методом ПЦР с рестрикционным анализом. При МС носительство генотипа ТТ(-344) встречалось чаще, чем в контроле, — 33,2 и 24,3 % соответственно ( $p=0,04$ ). Носительство генотипа ТТ(-344) повышало риск МС —  $OR=1,54$  (95 % CI 1,03–2,32) и не ассоциировалось с увеличением риска ФП. Установлена ассоциация генотипа ТТ (-344) гена *CYP11B2* с риском метаболического синдрома у жителей Северо-Западного региона России.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, фибрилляция предсердий, ген *CYP11B2* альдостеронсинтазы.

## SUMMARY

*I. Ma, A. S. Ulitina, V. A. Ionin, E. L. Zaslavskaya, V. V. Miroshnikova, A. A. Panteleeva, O. D. Belyaeva, E. A. Bazhenova, O. A. Berkovich, S. N. Pchelina, E. I. Baranova*

**C(-344)T polymorphism of aldosterone synthase gene, risk of metabolic syndrome, and atrial fibrillation risk for inhabitants of the Northwest regions of Russia**

Objective: to estimate contribution of C(-344)T version of aldosterone synthase *CYP11B2* gene in risk of metabolic syndrome (MS) and atrial fibrillation (AF) for inhabitants of the Northwest region of Russia. Material and methods: 199 patients with MS, 103 from them with AF and 267 healthy persons. Identification of C-344T gene of *CYP11B2* aldosterone synthase has been performed by means of PCR method with restriction analysis. Results: in MS carriership of TT (-344) genotype met more often than in control: 33.2 % and 24.3 %, respectively ( $p = 0.04$ ). Carriership of TT (-344) genotype increases risk of MS:  $OR = 1.54$  (95 % CI 1.03–2.32) and was not associated with an increased risk of AF. Conclusion: association of TT(-344) genotype of *CYP11B2* gene with risk of metabolic syndrome for inhabitants of the Northwest region of Russia is revealed.

**Key words:** metabolic syndrome, atrial fibrillation, gene *CYP11B2* of aldosterone synthase.

© Л. Г. Заславский, В. Д. Косачев А. Б. Хуршилов, 2016 г.  
УДК 616.74-007.33 - 089

**Л. Г. Заславский, В. Д. Косачев,  
А. Б. Хуршилов**

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МИАСТЕНИИ В ОТДАЛЕННЫХ ПЕРИОДАХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

### ВВЕДЕНИЕ

Миастения — хроническое, прогрессирующее, аутоиммунное заболевание, обусловленное нарушением синаптической передачи в никотиновых

ацетилхолиновых рецепторах (АХР), главной клинической чертой которого является патологическая утомляемость поперечно-полосатой мускулатуры [1].

Особое место в патогенезе миастении занимают дисфункция вилочковой железы (гиперплазия) и ее опухолевое поражение — тимомы. Гиперплазия вилочковой железы у больных миастенией встречается, по данным различных источников, в 70–90 % случаев, а тимомы — в 10–25 % [8].

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. Патогенетические обоснования тимэктомии широко освещены в современной литературе, и большинством исследователей, занимающихся проблемами миастении, не подвергаются сомнению [3, 6].

В настоящее время актуальной задачей является оценка влияния оперативного лечения на течение миастении в отдаленном периоде заболевания. Решение данной задачи позволит уточнить показания к операции и определить прогноз течения заболевания.

**Цель** исследования: изучить отдаленные результаты хирургического метода лечения больных миастенией и провести оценку его эффективности в зависимости от длительности заболевания до операции и характера поражения вилочковой железы.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ отдаленных результатов оперативного лечения 146 больных миастенией, проходивших лечение в Ленинградской областной клинической больнице (27 больных) и клиниках СЗГМУ им. И. И. Мечникова (119 больных) с 1993 по 2013 г. Использованы стационарные и амбулаторные карты больных и данные повторных, амбулаторных осмотров. Учитывая, что на момент исследования ни один из больных не находился в стационаре, а также отсутствие личных данных исследуемых, информированное согласие в соответствии с требованиями Хельсинской декларации от них не требуется.

Критериями включения пациентов в исследование являлись тимэктомия в анамнезе, верифицированный диагноз ГМ, наблюдение длительностью не менее 1 года после операции. В исследование вошли только больные с документально подтвержденными сведениями о послеоперационном гистологическом исследовании вилочковой железы.

Для оценки степени тяжести миастении, а также для обобщения данных, касающихся объема терапии и результатов лечения, использовали модифицированную классификацию Кеупес. Данная классификация широко используется для оценки эффективности отдаленных результатов тимэктомии [2, 4, 5, 7].

В соответствии с классификацией Кеупес, нами использовались следующие оценки и обозначения:

**A** — отличный результат — полное восстановление двигательных функций, работоспособность без медикаментозной поддержки или на небольших дозах АХЭП (до двух стандартных доз);

**B** — хороший — значительное улучшение состояния, практически полное восстановление двигательной функции и работоспособности при поддержке умеренных доз АХЭП без необходимости постоянного приема глюкокортикостероидов и цитостатиков;

**C** — удовлетворительный — улучшение состояния, компенсация основных миастенических симптомов с медикаментозной поддержкой АХЭП и постоянным или курсовым приемом поддерживающей дозы глюкокортикоидов или цитостатиков;

**D** — неудовлетворительный — прогрессирующее ухудшение состояния, миастенический криз в течение года, обострения, требующие госпитализации, постоянный прием АХЭП, глюкокортикостероидов и/или цитостатиков;

**E** — смерть больного вследствие расстройств, вызванных миастенией.

В зависимости от типа поражения тимуса больные были разделены на две группы. Гиперплазия тимуса была верифицирована у 106 (72,6 %) больных, опухолевое поражение вилочковой железы (тимомы) — у 40 (27,4 %). Результаты оценивались в следующих временных периодах от тимэктомии: 1–2 года, 3–4 года, 5–6 лет, 7–9 лет, 10–15 лет и более 15 лет.

Обработка и статистический анализ информации проводились на кафедре клинической фармакологии и доказательной медицины. Для анализа динамики изменения состояния больных использовался дисперсионный анализ для зависимых выборок (ANOVA Repeated Measures) и непараметрический критерий Фридмана для проверки значимости изменений в различных периодах. Значимости парных наблюдений вычислены по ранговому критерию Вилкоксона с внесением поправок Бонферони в р-значения. Уровень значимости для всех исследований —  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из общего числа больных соотношение мужчин и женщин было примерно 1:2. Мужчин было 41 (28,1 %), а женщин — 105 (71,9 %). Средний возраст дебюта заболевания для мужчин составил 37,1 года, а для женщин — 32,8 года.

Из всех больных на момент операции у 136 (93,2 %) была выявлена генерализованная форма миастении, у 10 (6,8 %) — локальные формы, их них глазная форма — у 4 больных, кранио-бульбарная форма — у 5 и скелетно-мышечная — у 1 больного. У всех больных с локальными формами миастении при проведении КТ-исследования переднего средостения были получены данные, характерные для тимомы, что делало показания к операции абсолютными, независимо от выраженности миастенического процесса. Большая часть пациентов с генерализованной формой миастении имели степень тяжести клинических проявлений от IIb до IVa согласно количественной шкале тяжести Американского фонда изучения миастении (MGFA), при этом наиболее тяжелые формы отмечались у больных с тимомой.

В предоперационном периоде плазмаферез проводился у 26 (17,8 %) больных, среди них 11 составили больные с тимомой. Кортикостероидные препараты или цитостатики до операции получали 38 (26,2 %) больных, все больные до оперативного лечения получали в среднем 3–4 дозы АХЭП.

Из всех больных в раннем послеоперационном периоде кризы развились у 8 (5,4%). Для купирования кризов в 5 (3,4%) случаях было необходимо применение ИВЛ.

Оценка отдаленных результатов оперативного лечения у больных с гиперплазией тимуса по критериям Кейпес показала, что статистически значимая положительная динамика ( $p = 0,0023$ ) проявляется уже на 1-м году от начала заболевания. Наилучшие результаты отмечаются на 5–6-м году от начала заболевания, когда хорошие (B) и отличные (A) результаты в сумме составляли 64,4% от прооперированных больных, что достоверно выше ( $p = 0,042$ ) результатов после 1-го года тимэктомии (31,6%). В период 7–9 лет от начала заболевания отмечается статистически значимое ( $p = 0,026$ ) снижение положительных результатов и увеличение числа больных с удовлетворительными (C) и неудовлетворительными (D) результатами, после чего статистически значимой динамики процесса не наблюдается (рис. 1).

У 9 больных миастенией с гиперплазией тимуса удалось добиться полной безмедикаментозной ремиссии в течение 7 лет. Полные медикаментозные ремиссии длительностью более 10 лет с периодическим приемом небольших дозах АХЭП (до двух стандартных доз АХЭП) и коротких курсов преднизолона были достигнуты у 7 больных. У всех больных с длительными ремиссиями оперативное вмешательство производилось в первые 6–9 месяцев после появления симптомов миастении.

Анализ отдаленных результатов у больных миастенией с опухолевым поражением вилочковой железы показал схожую тенденцию, что и у пациентов с гиперплазией. Статистически значимые изменения фиксируются также на 1-м году от начала заболевания ( $p = 0,0038$ ), когда отличные и хорошие результаты отмечаются в 25% случаев, и достигают максимума к 3–4-му году ( $p = 0,0464$ ) заболевания. В более отдаленные периоды статистически значимых изменений не зафиксировано. Ни одному из больных с тимомой не удалось на длительный срок полностью отказаться от терапии АХЭП.

Сравнительный анализ положительных исходов оперативного лечения больных с тимомой и гиперплазией тимуса показал, что начиная с 3–4-го года после тимэктомии

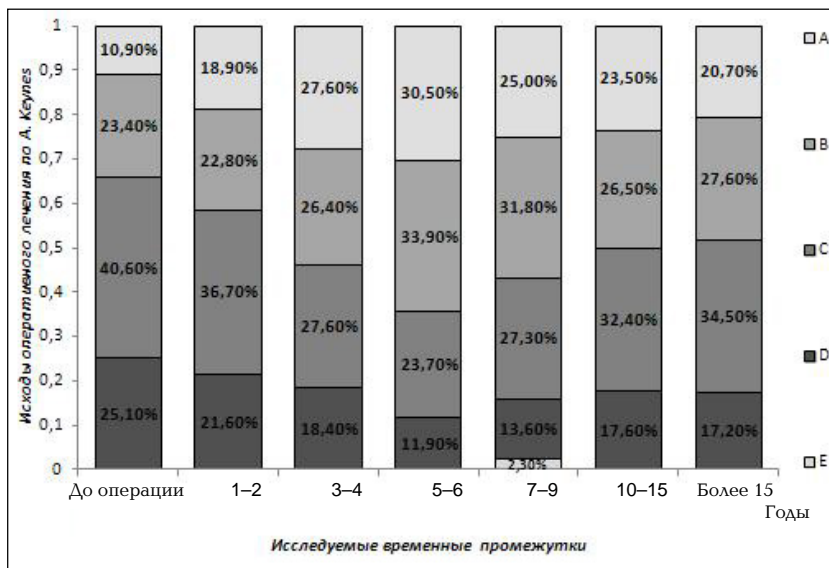


Рис. 1. Отдаленные результаты по шкале Кейпес у больных миастенией с гиперплазией тимуса

положительные результаты среди больных с гиперплазией тимуса отмечались достоверно чаще, а в периоде 15 и более лет достоверных различий не выявлено. Гистограмма на рис. 2 отражает изменение процента больных с отличными и хорошими результатами (A + B) у больных с гиперплазией и тимомой в зависимости от времени после тимэктомии.

От причин, непосредственно связанных с миастенией, умерли 2 больных. В одном случае смерть наступила у больной 55 лет с тимомой на 1-м году после операции на фоне развившегося некупируемого миастенического криза и присоединившейся госпитальной пневмонии. В другом случае смерть наступила у больного 66 лет с гиперплазией тимуса спустя 9 лет после тимэктомии из-за грубого нарушения больным схемы приема АХЭП и преднизолона и, как следствие, развития миастенического криза. Особенности дизайна исследования, а также отсутствие данных аутопсий не позволяют в полной мере провести анализ летальности больных.

Нами проведен анализ связи результатов хирургического лечения миастении в зависимости от



Рис. 2. Сравнительная характеристика положительных исходов у больных с тимомой и гиперплазией вилочковой железы

длительности болезни до операции. Для этого проводилось сравнение максимальных положительных результатов зафиксированных на 5–6-м году после тимэктомии. Обнаружена тенденция к снижению положительных исходов с увеличением дооперационного периода, при этом достоверное снижение ( $p = 0,001$ ) положительных исходов отмечается у больных, прооперированных после 2 лет от дебюта заболевания. Результаты оперативного лечения в зависимости от длительности заболевания до операции приведены в таблице.

Полученные данные доказывают (вне зависимости от наличия опухолевого поражения) целесообразность как можно более раннего выполнения тимэктомии с целью компенсации симптомов миастении. Наибольшую эффективность хирургический метод лечения миастении демонстрирует на 1-м году от манифестации миастенических расстройств ( $A + B = 83,4\%$ ). Несмотря на то, что частота положительных исходов снижается по мере увеличения длительности заболевания до операции, проведение тимэктомии показано даже спустя 3 и более лет от дебюта, а наличие тимомы делает показания к операции абсолютными.

При оценке влияния средних доз глюкокортикоидных препаратов выявлено статистически достоверное снижение ( $0,01$ ) доз на 2-м году от тимэктомии, после чего, несмотря на снижение доз в отдаленных периодах, статистически достоверных отличий не выявлено ни в одной из групп. Средние дозы антихолинэстеразных препаратов также одинаково снижались после оперативного лечения в обеих группах. Статистически значимое снижение доз в обеих группах зафиксировано на 1-м году заболевания и достигает максимума к 3–4-му году от начала заболевания, после чего значимых изменений не зафиксировано. Дозы препаратов, необходимых для медикаментозной поддержки, были значимо выше в группе больных с тимомой в первые 5 лет, после чего достоверных отличий не выявлено.

Нами не отмечено достоверного влияния пола и возраста больных на течение миастенического процесса после оперативного лечения. Нами не ставилась задача оценки результатов в зависимости от объема оперативного вмешательства и подтипа опухоли.

**Исход оперативного лечения в зависимости от длительности заболевания до операции (5–6-й год от оперативного лечения), %**

Степень тяжести	Длительность заболевания до операции, лет		
	до 1 (n=42)	1–2 (n=18)	3 и более (n=23)
A	16–38,1	5–27,8	1–4,3
B	19–45,3	7–38,9	7–30,4
C	4–9,5	4–22,2	10–43,5
D	3–7,1	2–11,1	5–21,7
E	–	–	–

Данные современных литературных источников подтверждают полученные нами результаты. Большинство авторов сходятся во мнении, что наибольшая эффективность хирургического лечения миастении отмечается при проведении операции в первые месяцы после начала заболевания. По данным С. С. Харнас и др. (2009), оценивавших отдаленные результаты хирургического лечения миастении по критериям MGFA, доля больных миастенией с тимомой IIa степени спустя год увеличилась с 19,3 до 68,0 %, а доля пациентов с выраженными бульбарными симптомами (степень тяжести 3b и 4b) значительно сократилась. Положительная динамика у больных с гиперплазией и тимомой достоверно нарастала до 5 лет от начала заболевания, после чего отмечалась стабилизация миастенического процесса [4].

Выраженный положительный эффект тимэктомии отмечается в исследовании М. Б. Скворцова и др. (2012), при этом наибольшему регрессу подверглись наиболее жизненно важные симптомы, чаще всего после удаления вилочковой железы ликвидируются нарушения жевания (68,8 %), дыхания (62,5 %) и глотания (54,2 %). В половине случаев ликвидируются нарушения речи, хуже восстанавливаются функции мышц верхних и нижних конечностей (33,3 %). Реже регрессируют глазодвигательные симптомы, особенно птоз (32,4 %) [7].

К схожим выводам приходят и в большинстве зарубежных исследований, в частности, М. Klein et al. (2009) отмечали ремиссию через 5 лет у 40 % больных и снижение средних доз АХЭП на две трети [9]. Согласно исследованию, проведенному I. K. Park et al. (2006), через 5 и 10 лет после операции стабильная ремиссия достигается статистически чаще у больных без тимомы [10].

Следует отметить некоторые публикации, в которых не было выявлено статистически значимых различий в эффективности лечения миастении у больных с тимомой и гиперплазией вилочковой железы [2].

## ВЫВОДЫ

Таким образом, как показывают длительное ка-тамнестическое наблюдение и данные литературных источников, после операции среди больных миастенией, сочетающейся с тимомой, наиболее распространены тяжелые формы, плохо поддающиеся лечению, тогда как для больных с гиперплазией более характерна средняя тяжесть заболевания с возможностью достижения длительных ремиссий.

Положительный эффект от тимэктомии отмечается с 1-го года и достигает наибольшего эффекта у больных с гиперплазией к 5–6-му году, а у больных с тимомой – к 3–4-му году от оперативного лечения.

Проведение тимэктомии наиболее эффективно в 1-й год от дебюта заболевания, поскольку частота положительного исхода в отдаленном периоде значимо снижается по мере увеличения длительности заболевания до операции.

После хирургического лечения у больных с гиперплазией тимуса отмечается значимое снижение доз ГКС, снижение средних доз АХЭП после тимэктомии характерно как для больных с гиперплазией, так и для больных с тимомой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лайсек Р. П., Барчи Р. А. Миастения. — М.: Медицина, 1984. — С. 272.
2. Романова Т. В., Белякова М. Ю., Пушкин С. Ю. Оценка эффективности тимэктомии у пациентов с миастенией // Саратов. науч.-мед. журн. — 2009. — Т. 5. — № 2. — С. 234–237.
3. Санадзе А. Г. Миастения и миастенические синдромы. — М., 2012. — 256 с.
4. Харнас С. С., Ипполитов Л. И., Фатьянова А. С. Прогнозирование результатов хирургического лечения генерализованной миастении при опухолях вилочковой железы // Хирургия: журн. им. Н. И. Пирогова. — 2009. — № 7. — С. 47–54.
5. Шевченко Ю. Л., Ветшев П. С., Ипполитов Л. И. и др. Сорокалетний опыт хирургического лечения генерализованной миастении // Хирургия. — 2004. — № 5. — С. 32–38.
6. Щербакова Н. И. Патогенетические обоснования стратегии и тактики лечения миастении: автореф. дис. ... А-ра мед. наук. — М., 2007. — 21 с.
7. Скворцов М. Б., Смолин А. И. Миастения. Хирургическое лечение и его эффективность // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2012. — № 4. — С. 93–100.
8. Kondo K., Monden Y. Thymoma and myasthenia gravis: a clinical study of 1089 patients from Japan // Ann. Thorac. Surg. — 2005. — Vol. 79. — № 1. — P. 219–224.
9. Klein M., Heidenreich F., Madjlessi F. et al. Early and late results after thymectomy in myasthenia gravis: A retrospective analysis // Thorac. Cardiovasc. — 1999. — № 47. — P. 170–173.
10. Park I. K., Choi S. S., Lee J. G. et al. Complete stable remission after extended transsternal thymectomy in myasthenia gravis // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2006. — Vol. 30. — № 3. — P. 525–528.

## РЕЗЮМЕ

Л. Г. Заславский, В. Д. Косачев, А. Б. Хуршилов

**Сравнительный анализ результатов хирургического лечения миастении в отдаленных периодах заболевания**

Цель исследования — на основании длительного катamnестического наблюдения провести сравнительный анализ отдаленных результатов оперативного лечения миастении. Проведен ретроспективный анализ отдаленных результатов оперативного лечения 146 больных миастенией. Для оценки степени тяжести миастении, а также для обобщения данных, касающихся объема терапии и результатов лечения, использовали модифицированную классификацию Keynes. В зависимости от типа поражения тимуса больные были разделены на две группы. Гиперплазия тимуса была верифицирована у 106 (72,6 %) больных, опухолевое поражение вилочковой железы (тимомы) — у 40 (27,4 %). Результаты оценивались в следующих временных периодах от тимэктомии: 1–2 года, 3–4 года, 5–6 лет, 7–9 лет, 10–14 лет и более 15 лет. Ближайшие и отдаленные результаты

хирургического лечения миастении достоверно лучше у больных без опухолевого поражения вилочковой железы. Положительные эффекты оперативного лечения миастении у больных с гиперплазией отмечаются уже на 1-м году от операции ( $p = 0,0023$ ), а наилучшие результаты — на 5–6-м году заболевания, после чего на 7–9-м отмечается некоторое ухудшение состояния ( $p = 0,026$ ). У больных миастенией с тимомой отмечается сходная тенденция динамики состояния, однако в целом результаты значимо ( $p = 0,042$ ) хуже, чем в группе больных с гиперплазией. Начиная с 1-го года после оперативного лечения, у больных миастенией с гиперплазией тимуса отмечается статистически значимое ( $p = 0,048$ ) снижение средних доз глюкокортикоидов и антихолинэстеразных препаратов. Наилучшие результаты лечения статистически у больных, прооперированных на 1-м году заболевания. Положительный результат хирургического лечения миастении отмечается как в ближайшем и отдаленном периоде, так и при тимоме. В группе больных с тимомой отмечаются достоверно худшие результаты по сравнению с группой гиперплазии. Оперативное лечение необходимо проводить в 1-й год от дебюта заболевания.

**Ключевые слова:** миастения, тимомы, тимэктомия, отдаленные результаты, гиперплазия вилочковой железы.

## SUMMARY

L. G. Zaslavsky, V. D. Kosachev, A. B. Khurshilov

**The comparative analysis of results of surgical treatment of myasthenia in the remote periods of disease**

Based on long-term follow-up to perform comparative analysis of long-term results of surgical treatment of myasthenia. A retrospective analysis of long-term results of surgical treatment of 146 patients with myasthenia has been carried out. We used the modified Keynes classification to estimate the severity of myasthenia and to summarize the data relating to therapy volume and treatment results. In dependence on the type of thymus lesion patients were divided into two groups. Thymus hyperplasia was verified at — 106 (72.6 %) patients, tumor lesion of the thymus gland (thymoma) — at 40 (27.4 %) ones. The results were estimated in the following periods after thymectomy: 1–2 years, 3–4 years, 5–6 years, 7–9 years, 10–14 years, and over 15 years. Short- and long-term results of surgical treatment of myasthenia for the patients without tumor lesions of the thymus gland were significantly better. Positive effects of surgical treatment of myasthenia in patients with hyperplasia are observed after 1 year of surgery ( $p = 0.0023$ ), and the best results are observed after 5–6 year of the disease, then after 7–9 year one notes some deterioration of state ( $p = 0.026$ ). In the myasthenia patients with thymoma one notes the similar trends in dynamics of state, but in general, the results are significantly ( $p = 0.042$ ) badly than in the group of the patients with hyperplasia. Starting from the first year after operation treatment the patients with myasthenia with thymus hyperplasia have statistically significant ( $p = 0.048$ ) decrease of average doses of glucocorticoids, and anticholinesterase drugs. The statistically best treatment results were noted for the patients operated at the first year of the disease. Positive result of surgical treatment of myasthenia is noted both in the short- and long-term period and at thymomas. In the group of patients with thymoma one has noted significantly badly results in comparison with group of hyperplasia. It is necessary to perform surgical treatment in the first year of disease.

**Key words:** myasthenia, thymoma, thymectomy, long-term results, hyperplasia of the thymus gland.

© Т. Б. Баззи, И. В. Деева, 2016 г.  
УДК [616.711+616.12-005.4+616.12-008.331.1]-08.83

**Т. Б. Баззи, И. В. Деева**

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРИРОДНЫХ ФАКТОРОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЗВОНОЧНИКА В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Санаторно-оздоровительный комплекс «Руссия», санаторий «Приморье», г. Евпатория; Республиканская клиническая больница имени Н. А. Семашко, ОП «Диагностический центр», г. Симферополь

### **ВВЕДЕНИЕ**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) — наиболее часто встречающиеся заболевания среди пациентов среднего и пожилого возраста, ежегодно получающих лечение на курортах западного Крыма. Несмотря на то, что причиной лечения с применением сакской грязи считаются преимущественно заболевания позвоночника, детерминантами, определяющими режим лечения и объем бальнеогрязелечебных (БГЛ) процедур, являются показатели работы сердечно-сосудистой системы. АГ является важнейшим фактором риска (ФР) развития основных сердечно-сосудистых осложнений и определяет высокую смертность в разных возрастных группах, особенно у лиц пожилого возраста [7]. Ишемическая болезнь сердца — ведущая причина инвалидности и смертности трудоспособного населения [14]. Главными целями лечения больных среднего и пожилого возраста в санаториях с применением пелоидотерапии и термальных вод являются поддержание целевого уровня артериального давления, положительная динамика показателей работы сердечно-сосудистой системы. Лицам старших возрастных групп показаны локальные грязевые процедуры (местные, ограниченные по площади аппликации) [3]. На основании анализа результатов суточного мониторирования АД и холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) у больных с заболеваниями костно-мышечной системы, имеющих патологию сердечно-сосудистой системы (ССС) — АГ и ИБС, определен алгоритм подбора процедур этой категории пациентов. Для достижения вторичной профилактики лечение в санатории назначалось согласно стандарту санаторно-курортной помощи

больным АГ, утвержденному в России в 2004 г. [1]. Особенностью комплексной терапии у этой категории больных являлось применение пелоидотерапии по щадящей методике для лечения сопутствующей патологии позвоночника.

**Цель** исследования — изучить влияние пелоидотерапии и бальнеологических факторов на показатели деятельности сердечно-сосудистой системы больных с заболеваниями позвоночника, имеющих сопутствующие АГ и ИБС, путем оценки динамики показателей ЭКГ, вариабельности сердечного ритма и холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) у больных ИБС и ГБ под воздействием бальнеогрязелечения.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследование были включены 52 пациента: 21 пациент (11 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 47 до 62 лет (средний возраст — 51,9 года) с эссенциальной гипертензией 1-й и 2-й степени без клинически значимой сопутствующей патологии. Они составили 1-ю группу исследуемых лиц. Под наблюдением находился 21 больной (10 женщин и 11 мужчин) ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК, на фоне АГ, в возрасте от 48 до 69 лет (средний возраст — 55,7 года), составивший 2-ю группу. Не включали больных ИБС с постоянной формой фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточностью III — IV функционального класса по NYHA, имеющих инфаркт миокарда в анамнезе. Диагноз АГ устанавливали в соответствии с «Рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии» (ВНОК, 2010 г.). Верификацию ИБС осуществляли на основании типичной клинической картины заболевания, по результатам функциональных нагрузочных проб и эхокардиографических признаков локальной асинергии левого желудочка. Контрольную группу составили 10 здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами исследуемых групп, среднего возраста — 50,4±3,2 года (5 женщин и 5 мужчин), не имевших на момент исследования заболеваний сердечно-сосудистой системы, с оптимальным АД, без отклонений от нормы по результатам клинико-инструментальных и лабораторных исследований. Целевой уровень АД был определен как <140/90 мм рт. ст. для всех пациентов. Все больные АГ, ИБС принимали традиционную терапию, включающую статины, антиагреганты, ингибиторы АПФ или АРА 2, β-адреноблокаторы. Клиническое измерение АД проводили с помощью манометра по методу Короткова по стандартной методике. Для суточного мониторирования АД (СМАД) использовали полностью автоматический осциллометрический прибор для измерения АД на плече Cardiotens (Венгрия). Исследование АД проводили в течение суток, начиная с 8 — 9 ч утра с интервалом в днев-

ное время 15 мин, 30 мин ночью. Для количественной оценки пользовались общепринятыми величинами: среднее АД, вариабельность АД днем и ночью. Нагрузку давлением определяли по индексу времени (ИВ) — процент показателей АД более 140/90 мм рт. ст. днем и 120/80 мм рт. ст. ночью. Вариабельность АД определяли как стандартное отклонение от средней величины. Выраженность двухфазного ритма оценивали по суточному индексу (СИ) — степени снижения АД (%) в период сна по сравнению с периодом бодрствования. Холтеровское мониторирование ЭКГ выполняли на аппарате Cardiospy (Венгрия), вариабельность сердечного ритма (ВСР) — «Кардиоспектр» (г. Харьков, Украина). ЭКГ проводилось на диагностическом комплексе «Хай медика» («Кардио Лаб», г. Харьков, Украина). Учитывая необходимость вторичной профилактики АГ, больные принимали комплекс процедур, соответствующий стандарту санаторно-курортной помощи больным АГ, утвержденному в России в 2004 г. [1]. Обязательным условием было включение в этот комплекс минеральных ванн или ножных «вихревых» ванн. Пелоидотерапию назначали по показаниям на позвоночник. Грязелечение проводили по щадящей методике с применением местного аппликационного (грязь накладывают непосредственно на область патологического очага), юкстафокального (на участок тела, расположенный вблизи патологического очага), рефлекторно-сегментарного (на область проекции сегментов спинного мозга в соответствии с метамерными связями внутренних органов с сегментами спинного мозга) методов наложения грязи. По температуре нагрева грязей применяли митигированный (38°C) и индифферентный (34–36°C) характер температур.

Обработку данных ВСР и ХМ ЭКГ производили с учетом длительности активного и пассивного периодов и хронобиологических особенностей пациентов. Исследование ВСР проводили в одно и то же время (с 10 до 11 часов) в положение лежа, после 8–10-минутного отдыха. Критериями оценки эффективности назначения комплекса процедур была динамика АД, ишемических эпизодов и суправентрикулярных и желудочковых аритмий при ХМ ЭКГ к концу лечения. Так как в формировании ЖЭ и СЭ участвуют разные механизмы [4, 6], были проанализированы следующие статистические показате-

ли ХМ ЭКГ: SDNN (мс) — стандартное отклонение величин нормальных R-R-интервалов; SDANN (мс) — стандартное отклонение интервалов, усредненное за каждые 5-минутные интервалы; рNN50 (%) — доля интервалов, которые отличаются от предшествующего интервала более чем на 50 мс, которые характеризовали величину общей вариабельности сердечного ритма, мощность колебаний в диапазоне низких частот (LF), характеризующих симпатическую иннервацию и соотношение мощности низких и высоких частот (LF/HF), отражающее симпатико-парасимпатический баланс. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы вариационной статистики «Statistica» (версия 6,0). Переменные представлены в виде  $M \pm m$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение среднего). Достоверность отличий данных, полученных в ходе лечения, оценивали при помощи параметрического критерия Стьюдента. Различия считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основным критерием ишемии миокарда считали депрессию или элевацию сегмента ST на величину больше или равную  $\pm 0,2$  mV. Наиболее важные участки ЭКГ с косонисходящим сегментом ST и измененной формы и полярности зубцом T подразделяли с учетом циркадности. Количество комплексов с ишемической картиной графики сегмента ST считали равное 3 и более регистрируемых подряд, а длительность одного эпизода ишемии, выраженную в секундах, — минимальной для суммы ишемического проявления в текущей минуте [3]. Общая длительность коротких эпизодов, полученная за весь период регистрации ЭКГ, суммировалась и подразделялась на дневной и ночной периоды суточной ишемии. Итоговая таблица формировалась после обязательного врачебного контроля и корректировки машинной интерпретации эпизодов ишемии. Результаты исследования данных распределения в течение суток эпизодов ИБС, их профиль и динамика после БГЛ приведены в табл. 1.

В первой группе после лечения уменьшилось количество эпизодов ишемии миокарда в 2 раза после БГЛ. Во второй группе количество эпизодов ишемии миокарда было без существенной динами-

Таблица 1

Распределение и динамика эпизодов ИБС в течение суток

Эпизод ишемии*, мин	Пациенты ГБ (n = 21)		Пациенты ИБС + ГБ (n = 21)	
	исходно	после лечения	исходные	после лечения
Суточной	684 $\pm$ 14,5	316 $\pm$ 9,5	1624 $\pm$ 31,2	1633 $\pm$ 32
Дневной/утренней	516 $\pm$ 11/94 $\pm$ 3,5	248 $\pm$ 6/37,5 $\pm$ 2,5	892 $\pm$ 16,2/134 $\pm$ 4,1	899 $\pm$ 16,9/140 $\pm$ 4,5
Ночной	168 $\pm$ 5,5	62 $\pm$ 3,5	732 $\pm$ 15	734 $\pm$ 15,1

\* — депрессия или элевация ST &gt; 1,0 мм не менее чем в 3 следующих друг за другом комплексах QRST.

Таблица 2

Структура нарушений ритма и проводимости в группах больных АГ и ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК, сочетающейся с АГ по данным ХМ ЭКГ

Показатель ХМ ЭКГ	Количество больных АГ, %		Количество больных ИБС + АГ, %	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Эпизоды НЖЭ отсутствуют	19,04	38,09	–	4,76
Частота не превышает 10 эпизодов за сутки (редкие НЖЭ)	29,09	23,81	38,10	45,45
Частая НЖЭ, в том числе би- и тригимения	47,62	38,09	61,90	48,01
Эпизоды ЖЭ отсутствуют	38,10	4,54	47,62	38,10
Редкие ЖЭ	47,62	61,90	9,52	2,38
Частая ЖЭ	23,80	14,29	29,01	38,10
ЖЭ высоких градаций по Loun	28,58	23,81	61,90	63,64
ЖЭ с индексом преждевременности >20 %	–	–	4,76	11,9
Эпизоды тахикардии с фибрилляцией предсердий	9,52	С	23,80	38,10
АВ-блокада 1-й степени	4,76	–	9,52	9,52
	–	–	4,76	4,76

Примечание:  $p < 0,01$ .

ки, незначительное увеличение преимущественно утренней ишемии. По данным холтеровского мониторинга ЭКГ, в структуре нарушений сердечного ритма больных ИБС + АГ при комплексном лечении с применением БГЛ ведущее место занимает желудочковая экстрасистолическая (ЖЭ) аритмия, среди больных АГ преобладала частая наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭ) (табл. 2). Эпизоды частой НЖЭ регистрировались у 47,62 % больных АГ до лечения и 38,09 % после лечения. Эпизоды частой ЖЭ регистрировались у 28,52 % больных АГ до лечения и у 23,81 % после лечения. Отдельно были оценены данные, касающиеся ЖЭ с индексом преждевременности >20 % и постэкстрасистолическим интервалом, который был длиннее среднего RR на 20 % и более, как показатель электрической нестабильности миокарда [6]. Их количество во второй группе после лечения увеличилось в 1,6 раза. Количество суправентрикулярной бигимении и триплетов снизилось в обеих группах после лечения. Эпизоды тахикардии с фибрилляцией предсердий (ФП), а также атриовентрикулярная (АВ) блокада регистрировались у тех же пациентов и после лечения.

После лечения с использованием природных факторов в сочетании с медикаментозной терапией в 1-й группе при повторном мониторинге зарегистрировано достоверное повышение показателя SDNN, в среднем на 10,4 % ( $P < 0,05$ ), рNN50 – на 13 % ( $P < 0,05$ ). Отмечается снижение активности симпатического звена вегетативной нервной системы (ВНС), повышение активности парасимпатической ВНС, которое проявилось снижением показателя LF/HF в среднем на 8 % ( $P < 0,05$ ).

При комбинированной терапии с использованием БГЛ уменьшились величины утреннего подъема АД (разница между максимальным и минимальным АД в период с 4 до 10 ч) и скорости утреннего подъема АД (отношение утреннего подъема к времени роста АД). Хороший эффект со стабилизацией АД на фоне лечения получен у 72 % больных, в группе больных АГ – в 94 % случаев, в группе ИБС со стабильной стенокардией 2 – 3 ФК, сочетающейся с АГ, – в 51 %. У 28 % пациентов достижение целевого АД не было стабильным, что потребовало уменьшения объема БГЛ и коррекции медикаментозного лечения. Важно отметить хорошую переносимость процедур группы больных АГ. В этой группе среднее САД за сутки снизилось на 14,7 %, ДАД – на 8,5 %. Ночное САД снизилось на 13,8 %, ДАД – 8,2 % от исходного. Клиническое САД снизилось на 16,2 %, клиническое ДАД – на 8,5 %. Индекс времени (ИВ) АГ за сутки, отражающий процент времени, когда АД превышало нормальный уровень, уменьшился: ИВ САД – на 50 %, ИВ ДАД – на 51 %. В ночные часы наблюдалась более выраженная положительная динамика по сравнению с дневной. ИВ ДАД снизился на 55 % ночью и на 52 % днем. На фоне комбинированной терапии индекс площади для САД снизился с 55,4 до 12,6 и для ДАД – с 45,9 до 11,2 мм рт. ст. Произошло

Таблица 3

Показатели вариабельности сердечного ритма у здоровых, больных АГ, ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК, сочетающейся с АГ по данным ХМ ЭКГ до лечения

Показатель	Здоровые (n = 10)	Больные АГ (n = 21)	Больные ИБС + АГ (n = 21)
SDNN, мс	143,2±5,4	121,5±10,5	100,5±12,0
rMSSD, мс	27,9±3,0	19,6±2,0	16,2±2,5
PNN50, мс	15,9±3,54	13,7±3,5	12,3±1,5
HF, Гц	97,2±16,2	799,8±26,9	762,2±41,5
LF, Гц	1175±93,0	1302,4±95,9	1672,4±75,4
IF/ HF	1,2±0,08	1,62±0,11	2,19±0,16
SDANN, мс	128,0±34,7	130,8±40,9	169,5±42,4

Примечание:  $p < 0,05$ .

Таблица 4

Показатели вариабельности сердечного ритма у здоровых, больных АГ, ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК, сочетающейся с АГ по данным ХМ ЭКГ после лечения

Показатель	Здоровые (n = 10)	Больные АГ (n = 21)	Больные ИБС + АГ (n = 21)
SDNN, мс	144,3±5,4	135,3±11,9	103,7±12,3
rMSSD, мс	27,2±3,0	20,4±2,1	16,9±2,5
PNN50, мс	16,37±3,54	15,7±3,6	13,0±1,5
HF, Гц	96,7±16,2	875,6±27,6	769,8±41,5
LF, Гц	1170±93,4	1390,4±96,9	1675,5±75,4
IF/ HF	1,2±0,08	1,48±0,11	2,01±0,16
SDANN, мс	127,2±35,4	128,5±41,1	168,5±42,4

Примечание:  $p < 0,05$ .



достоверное уменьшение вариабельности АД: вариабельность САД днем снизилась на 19,2 % – 3,2 мм рт. ст., ночью на 17,4 % – 2,5 мм рт. ст. Во второй группе существенной динамики среднесуточного САД и среднесуточного ДАД не наблюдалось; аналогичной была ситуация для дневного АД. Ночные показатели АД имели тенденцию к повышению.

Оценивая результаты лечения больных ИБС и ГБ, выявлено, что курс пелоидотерапии и термальных минеральных ванн неоднозначно влияет на показатели ХМ ЭКГ. Наряду с улучшением клинического состояния больных с АГ 1 – 2-й степени, которое проявляется в стабилизации АД, повышении коронарного резерва сердца (положительная динамика сегмента ST и зубца T на ЭКГ и ХМ ЭКГ), для 62 % больных группы ИБС, осложненной АГ, отмечается отсутствие динамики показателей вариабельности ритма сердца, некоторое повышение ночного АД, незначительное увеличение количества эпизодов утренней ишемии миокарда в ответ на лечение с приемом бальнеопроцедур и пелоидотерапии. Использование природных факторов с учетом механизма их действия под контролем ХМ ЭКГ расширяет показания к назначению пелоидотерапии, санкурортного лечения у больных ИБС и АГ.

## ВВЕДЕНИЕ

Таким образом, анализ влияния пелоидотерапии и бальнеологических факторов на показатели деятельности сердечно-сосудистой системы больных АГ и ИБС через оценку динамики показателей ЭКГ, вариабельности сердечного ритма и холтеровского мониторирования ЭКГ у больных ИБС и ГБ позволяет заключить, что:

1) вариабельность сердечного ритма по данным ЭКГ и ХМ ЭКГ и среднесуточные показатели АД с использованием СМАД у больных ИБС и ГБ под воздействием бальнеолечения имеет свои особенности;

2) применение пелоидотерапии и минеральных ванн в достижении позитивных изменений работы сердечно-сосудистой системы наиболее эффективно в группе больных АГ 1 – 2-й стадии и характеризуется уменьшением величины утреннего подъема АД, скорости утреннего подъема АД, стабилизацией целевых значений АД, достоверным снижением активности симпатического звена ВНС, повышением активности парасимпатической ВНС, уменьшением эпизодов экстрасистолической аритмии. Корректное назначение бальнеолечения и пелоидотерапии у больных с эссенциальной гипертензией может не только ускорить достижение целевого АД, но и повысить эффективность проводимой медикаментозной терапии;

3) применение пелоидотерапии в группе больных ИБС со стабильной стенокардией 2-го ФК, сочетающейся с АГ 1 – 2-й стадии, может иметь не-

Таблица 5

### Динамика показателей СМАД у больных АГ при комплексном лечении с применением БГА

Показатель	Исходно (n = 21)	После лечения
САД <sub>среднесуточное</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	149,1±7,2	132,1±8,4*
САД <sub>день</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	153,8±9,5	134,2±10,*
САД <sub>ночь</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	139,1±8,5	130,2±9,1*
ДАД <sub>среднесуточное</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	86,9±5,5	80,1±6,0*
ДАД <sub>день</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	90,1±7,2	84,5±7,8*
ДАД <sub>ночь</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	84,9±7,0	78,1±6,9*
ИВ САД <sub>среднесуточный</sub> <sup>1</sup> , %	75,8±6,2	36,1±6,5*
ИВ САД <sub>день</sub> <sup>1</sup> , %	71,7±5,6	34,9±6,2*
ИВ САД <sub>ночь</sub> <sup>1</sup> , %	80,5±5,7	38,4±7,1*
ИВ ДАД <sub>среднесуточный</sub> <sup>1</sup> , %	67,7±5,9	31,0±4,3*
ИВ ДАД <sub>день</sub> <sup>1</sup> , %	70,1±6,2	32,9±7,1*
ИВ ДАД <sub>ночь</sub> <sup>1</sup> , %	65,8±6,0	28,0±8,6*
Var САД <sub>день</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	17,1±3,1	13,2±2,4*
Var САД <sub>ночь</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	15,4±3,2	12,7±2,0*
Var ДАД <sub>день</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	16,2±4,1	12,5±2,3*
Var ДАД <sub>ночь</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	15,1±1,7	12,3±1,6*
СИ САД, %	6,5±2,0	11,0±1,6*
СИ ДАД, %	6,2±1,9	10,4±2,3*
Найт-пикер, %	20	4
Нон-дипер, %	51	37
Диппер, %	25	59
Овер-диппер, %	4	
ЧСС, уд./мин	78,7±6,2	73,5±6,5

Примечание: данные представлены в виде M±m; \* – p<0,05; ИВ – индекс времени; СИ – суточный индекс.

гативный результат, проявляющийся в тенденции к увеличению скорости и величины ночного подъема АД, незначительном увеличении количества эпизодов утренней ишемии миокарда и усилении электрической нестабильности миокарда;

4) подход в применении стандарта санаторно-курортной помощи больным с заболеваниями позвоночника с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы должен быть и комплексным с учетом данных ЭКГ, ХМ ЭКГ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агасиев А. Р. Анализ эффективности стандарта санаторно-курортной помощи больным артериальной гипертензией // Кардиология. – 2015. – Т. 55. – № 6. – С. 68 – 71.
2. Бачинская В. Б. Клинически-инструментальные предикторы суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии у юношей с пролапсом митрального клапана // Буквинский мед. вестн. – 2008. – Т. 12. – № 4. – С. 64 – 70.
3. Бугаев И. В. Холтеровское мониторирование ЭКГ: в поисках максимальной диагностической информативности // Мед. техника. – 2008. – № 3 (4). – С. 84 – 86.
4. Вайсфельд Д. Н., Голуб Т. Д. Лечебное применение грязей. – Киев: Здоров'я, 1980. – С. 125.
5. Вегетативные расстройства / под ред. А. М. Вейна. – М.: Мед. информ. аг-во, 2000. – С. 14 – 320.
6. Голухова Е. З., Громова О. И. и др. Неинвазивные электрофизиологические предикторы и биомаркеры угрожающих жизни аритмий у больных ишемической болезнью сердца: данные 2-летнего проспективного наблюдения // Кардиология. – 2015. – Т. 55. – № 6. – С. 5 – 13.

7. Корушко О. В., Лишневецкая В. Ю. Нарушения ритма сердца: возрастные аспекты // *Материалы 1-й Украин. науч.-практ. конф. с международ. участием*, 19–20 окт. 2000 г. — Киев: Алкон, 2000. — С. 63–70.

8. Крадинова Е. А., Макарова Л. В., Козлитина И. С., Кирева Г. И. Влияние камерных термальных минеральных ванн на состояние внутрисердечной гемодинамики у геронтологических больных // *Медицинская реабилитация — современная система обновления здоровья: Материалы 3-го нац. конгр. физиотерапевтов и курортологов*. 3–6 окт. 2006 г. — Ялта, 2006. — С. 186–187.

9. Макаров Л. М., Рябькина Г. В., Тихоненко В. М. и др. 14-й конгресс Международ. об-ва холтеровского мониторирования и неинвазивной электрокардиографии // *Кардиология*. — 2012. — Т. 52. — № 2. — С. 81–84.

10. Налужна Т. В. Характеристика вариабельности сердечного ритма и холтеровского мониторирования у больных со стабильной стенокардией напряжения 2–3 функционального классов с сопутствующим синдромом пролабирования митрального клапана // *Буковинский мед. вестн.* — 2008. — Т. 12. — № 4. — С. 72–75.

11. Пшеничников И., Шпилова Т., Кайк Ю. и др. Дисперсия интервала QT и артериальная гипертензия при различных вариантах геометрии левого желудочка (популяционное исследование) // *Кардиология*. — 2003. — № 3. — С. 20–23.

12. Сизова Ж. М., Козлова Н. В., Захарова В. Л., Шамеева Е. С. Сравнительная оценка влияния изосорбида динитрата, изосорбида-5 мононитрата и никорандила на частоту приступов стенокардии и вазорегулирующую функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология*. — 2015. — Т. 55. — № 2. — С. 10–15.

13. Шахбазова Л. В., Владыка А. А., Мосий Г. С. Динамика суточного мониторинга артериального давления и вариабельности сердечного ритма в условиях курорта Трускавец // *Медицинская реабилитация — современная система обновления здоровья: Материалы 3-го нац. конгр. физиотерапевтов и курортологов*. 3–6 окт. 2006 г. — Ялта, 2006. — С. 187–189.

14. Diagnosis and treatment of hypertension Recommendation of Russian medical society on hypotension and the all-Russian Scientific society of Cardiology (4<sup>th</sup> revision) // *Systemic hypertension*. — 2010. — № 3. — P. 5–26.

15. Reappraisal of European Guidelines on hypertension management a European Society of Hypertension Task Force document // *J. Hypertens.* — 2009. — № 27. — P. 2121–2158.

## РЕЗЮМЕ

Т. Б. Баззи, И. В. Деева

**Эффективность комбинированной терапии с использованием природных факторов для лечения больных с заболеваниями позвоночника в сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией**

Подход к назначению бальнеогрязелечения у больных с гипертонической болезнью (ГБ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), основанный на определении тяжести и количества эпизодов ишемии в сопоставлении с характеристикой нарушений ритма по данным холтеровского мониторирования, профиля суточного артериального давления (АД) при суточном мониторировании АД еще не получил

достаточного распространения в санаторно-курортных учреждениях Крыма. Такой подход может быть эффективным при выборе тактики лечения на курорте, ведущими факторами которого являются пелоиды Сакского озера. Хороший эффект со стабилизацией АД на фоне комбинированной терапии получен у 72 % больных: в группе больных ГБ — в 94 % случаев; в группе ИБС со стабильной стенокардией, сочетающейся с ГБ, — в 51 %. Обследованные с АГ характеризовались достоверным снижением активности симпатического звена ВНС, повышением активности парасимпатической ВНС, снижением количества периодов ишемии, уменьшением эпизодов экстрасистолической аритмии. Применение пелоидов в группе больных ИБС со стабильной стенокардией 2-го функционального класса (ФК), сочетающейся с ГБ 1–2-й стадии, может увеличить скорости и величины ночного подъема АД, повысить активность симпатического звена вегетативной нервной системы ВНС, незначительно увеличить количество эпизодов утренней ишемии миокарда, иметь аритмогенный эффект.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, вариабельность сердечного ритма, холтеровское мониторирование электрокардиографии, холтеровское мониторирование артериального давления.

## SUMMARY

T. B. Bazzi, I. V. Deeva

**The effectiveness of combination therapy with the use of natural factors in the treatment of patients with spine diseases in conjunction with ischemic heart disease and arterial hypertension**

The approach to administration of balneo - mud treatment (BMT) for patients with hypertensive disease (HD) and ischemic heart disease (IHD) based on determination of severity and number of ischemic episodes in comparison with characteristic of rhythm disturbance according data of Holter monitoring, profile of circadian arterial pressure (AP) with circadian monitoring of AP has not yet received a sufficient spread in sanatorium-and-spa resorts of Crimea. This approach can be effective when choosing tactics of treatment at the spa, which leading factors are Saki lake peloids. The correct assignment muds treatment and spa treatment in patients with hypertension can not only accelerate the achievement of target blood pressure, but also enhance the effectiveness of drug therapy. The good effect with stabilization of AD on the background of combined therapy has been obtained for 72 % of patients: in group of HD patients in 94 % cases; in IHD group with stable angina combined with HD in 51 % cases. AD patients characterized with significant decrease of activity of VNS sympathetic link, increased activity of parasympathetic ANS, decrease of the number of ischemia periods, decrease of episodes of extrasystolic arrhythmia. Use of peloids in the group of IHD patients with stable angina of 2<sup>nd</sup> functional class (FC), combined with HD of 1-2 stages can increase speed and magnitude of the night rise of AD and activity of sympathetic link of vegetative nervous system VNS, increase insignificantly the number of episodes of morning myocardial ischemia, and have arrhythmogenic effect.

**Keywords:** ischemic heart disease, arterial hypertension, variability of cardiac rhythm, Holter monitoring of electrocardiography, Holter monitoring of arterial pressure.

© Коллектив авторов, 2016 г.  
УДК 616.438-089-06 : 616.71-003.84 - 084

**М. Б. Гудиева, С. В. Дора,  
А. Р. Волкова, Н. Э. Пейкришвили,  
Е. С. Шилова**

## ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ У БОЛЬНЫХ ДИФфуЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

### ВВЕДЕНИЕ

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся избыточным синтезом гормонов щитовидной железы (ЩЖ) вследствие продукции стимулирующих аутоантител к рецептору тиреотропного гормона [1]. В настоящее время существует три метода лечения ДТЗ: консервативная терапия, лечение радиоактивным йодом, хирургическое вмешательство [1, 2, 5]. Согласно федеральным рекомендациям, принятым в РФ, больным ДТЗ без ремиссии заболевания необходимо выполнять экстирпацию ЩЖ, что может осложниться повреждением возвратного гортанного нерва, гипопаратиреозом. В последние годы изучаются причины развития такого осложнения, как послеоперационная гипокальциемия [4, 6, 11]. К факторам, способствующим развитию транзиторной гипокальциемии, можно отнести гипопаратиреоз, низкий предоперационный уровень 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), пожилой возраст, тиреотоксикоз с повышенной скоростью ремоделирования кости, так называемый синдром «голодных костей» [4, 7, 8, 12]. До настоящего времени четких рекомендаций по профилактике послеоперационной гипокальциемии нет, что требует дальнейших исследований.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 57 пациентов ДТЗ, которым за период с 2013 по 2015 г. была выполнена экстирпация ЩЖ. Больные были разделены на 2 группы: группа 1 — 24 пациента, получавшие на дооперационном этапе препараты кальция и витамина D с целью профилактики транзиторной гипокальциемии; группа 2 — конт-

рольная, без предоперационной профилактики гипокальциемии.

В исследование не включались пациенты, перенесшие ранее операцию на ЩЖ, с сопутствующими заболеваниями паращитовидных желез, а также принимавшие ряд препаратов, влияющих на обмен кальция (препараты кальция и витамина D), антирезорбтивные лекарства, с гормональной заместительной терапией для женщин, находящихся в менопаузе.

Общий кальций, паратиреоидный гормон (ПТГ), 25(OH)D, общий белок в сыворотке крови пациентам первой группы определялись за 1 месяц до проведения и через 24 часа после операции, а пациентам второй группы — за день до операции и через сутки после нее.

За нормальные значения были приняты следующие: общий кальций — 2,15–2,55 ммоль/л, общий белок — 60–80 г/л, ПТГ — 12–88 пг/мл. Концентрация 25(OH)D, согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов 2014 г., менее 20 нг/мл расценивалась как дефицит витамина D, 20–30 нг/мл — недостаточность витамина D, более 30 нг/мл — нормальный уровень витамина D [10].

Обработка результатов исследования выполнена с помощью статистической программы «SPSS 16.0» (SPSS Inc., США).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первой группе обследованы 24 пациента ДТЗ, средний возраст — 44,3±2,3 года.

Пациенты в зависимости от уровня 25(OH)D за 1 месяц до операции были разделены на 3 группы: группа 1 — уровень витамина D менее 20 нг/мл (дефицит витамина D); группа 2 — уровень витамина D 20–30 нг/мл (недостаточность витамина D); группа 3 — уровень витамина D более 30 нг/мл (нормальный уровень витамина D). Сравнительная характеристика данных приведена в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, у пациентов с исходно низким уровнем витамина D был выявлен

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинко-лабораторных показателей больных диффузным токсическим зобом в зависимости от уровня витамина D за 1 месяц до операции

Показатель	Группа			Величина p
	1 (n=6)	2 (n=8)	3 (n=10)	
Возраст, лет	42,1±2,3	39,4±3,1	41,5±4,1	0,9
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,1±2,1*	24,1±2,0	23,1±1,7*	0,01
Предоперационный уровень общего кальция, ммоль/л	2,19±0,31**	2,31±0,20	2,38±0,17**	0,03
Предоперационный уровень ПТГ, пг/мл	87,1±7,1***	52,1±2,12	48,1±2,12***	0,01

\* — достоверность различий между группой 1 и группой 2 по ИМТ; \*\* — достоверность различий между группой 1 и группой 2 по предоперационному уровню общего кальция; \*\*\* — достоверность различий между группой 1 и группой 2 по предоперационному уровню ПТГ.

Таблица 2

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей в зависимости от уровня общего кальция через 1 сутки после операции

Показатель	Группа		Величина p
	1 (n=13)	2 (n=20)	
Предоперационный уровень общего кальция, ммоль/л	2,22±0,31	2,32±0,21	0,08
Послеоперационный уровень общего кальция, ммоль/л	1,81±0,22	2,32±0,41	0,01
Исходный уровень ПТГ, пг/мл	42,1±2,12	44,1±4,31	0,9
Уровень ПТГ через 1 сутки после операции, пг/мл	16,1±1,8	43,9±6,5	0,01
Уровень 25(ОН)D перед операцией, нг/мл	17,77±4,18	32,54±3,94	0,01
Объем ЩЖ перед операцией, см <sup>3</sup>	92,3±9,2	54,1±7,3	0,01
Длительность заболевания, месяцы	96,2±12,1	32,4±11,8	0,01

достоверно более низкий уровень кальция и высокий ПТГ. Кроме того, пациенты группы 1 (дефицит витамина D) достоверно отличались более высоким индексом массы тела. Возможно, это связано с депонированием витамина D в подкожно-жировой клетчатке и недоступностью для центрального кровотока.

В зависимости от уровня витамина D в дальнейшем были даны рекомендации по питанию (добавлены продукты с богатым содержанием кальция) и добавлен к терапии витамин D (колекальциферол) по следующей схеме: группа 1 – уровень витамина D менее 20 нг/мл (дефицит витамина D) – по 50 капель 2 раза в неделю (50 000 МЕ еженедельно); группа 2 – уровень витамина D 20 – 30 нг/мл (недостаточность витамина D) – по 50 капель 2 раза в неделю (50 000 МЕ еженедельно); группа 3 – уровень витамина D более 30 нг/мл (нормальный уро-

(рисунок).

Во второй (контрольной) группе – 33 пациента, средний возраст обследованных – 41,3±2,1 года. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от уровня общего кальция через сутки после операции: группа 1 – уровень кальция менее 2,15 ммоль/л, группа 2 – уровень кальция более 2,15 ммоль/л. Сравнительная характеристика приведена в табл. 2.

В данной группе пациентов у 13 человек (39 %) развилась послеоперационная гипокальциемия. Они были исходно с дефицитом витамина D. Остальные пациенты имели нормальный уровень витамина D до операции и в послеоперационном периоде – нормокальциемию (p = 0,01).

Таким образом, предварительное профилактическое назначение витамина D и диеты, богатой кальцием, приводило к улучшению показателей фосфорно-кальциевого обмена и предотвращало гипокальциемию у прооперированных больных ДТЗ.

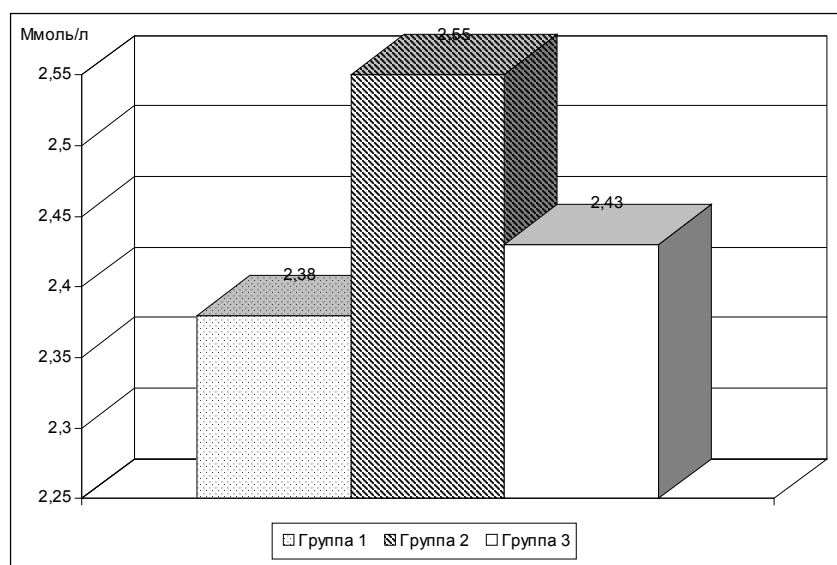
## ВЫВОДЫ

1. Пациенты с дефицитом витамина D перед экстирпацией щитовидной железы имели достоверно больший риск развития послеоперационной гипокальциемии.

2. Профилактический прием витамина D достоверно снижает риск развития послеоперационной транзиторной гипокальциемии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни щитовидной железы / под ред. Л. И. Бравермана; пер. с англ. – М., 2000. – 432 с.
2. Герасимов Г. А., Мельниченко Г. А., Петунина Н. А., Фегак И. Р. Современные представления о лечении тиреотоксикоза радиоактивным йодом // Проблемы эндокринологии. – 1997. – Т. 40. – № 1. – С. 28 – 31.
3. Мануйлова Ю. А., Свиригонова М. А., Шведова А. Е. Прогностические факторы



Уровень кальция в 1-е сутки после выполнения экстирпации щитовидной железы у больных ДТЗ в зависимости от исходного уровня витамина D: группа 1 – уровень витамина D менее 20 нг/мл (дефицит витамина D); группа 2 – уровень витамина D 20 – 30 нг/мл (недостаточность витамина D); группа 3 – уровень витамина D более 30 нг/мл (нормальный уровень витамина D)

послеоперационной гипокальциемии // *Клин. и эксперимент. тиреоидол.* — 2014. — № 4. — Т. 10. — С. 42.

4. Симакина О. В., Латкина Н. В., Кузнецов Н. С. Факторы, определяющие развитие гипокальциемии у пациентов с болезнью Грейвса после тиреоидэктомии // *Клин. и эксперимент. тиреоидол.* — № 2. — Т. 10. — С. 43–48.

5. Хирургическая эндокринология: руководство / под ред. А. П. Калинина, Н. А. Майстренко, П. С. Ветшева. — СПб., 2004. — 941 с.

6. Annerbo M., Hultin H., Stalberg P., Hellman P. Left-shifted relation between calcium and parathyroid hormone in Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — № 99 (2). — P. 545–551. doi: 10.1210/jc.2013-2500.

7. Cavicchi O., Piccin O., Caliceti U. Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: a prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients // *Otolaryngol. Head Neck. Surg.* — 2007. — № 137. — P. 654–658.

8. Chapman D. B., French C. C., Leng X. Parathyroid hormone early percent change: an individualized approach to predict postthyroidectomy hypocalcemia // *Am. J. Otolaryngol.* — 2012. — № 33. — P. 216–220.

9. <http://www.endocrincentr.ru/images/material-images/tireo.pdf>.

10. <http://www.endocrincentr.ru/images/material>.

11. Pesce C. E., Shiue Z., Tsai H. Postoperative hypocalcemia after thyroidectomy for Graves disease // *Thyroid.* — 2010. — № 20. — P. 1279–1283.

12. Yamashita H., Murakami T., Noguchi S. Postoperative tetany in Graves disease. Important role of vitamin D metabolites // *Ann. Surg.* — 1998. — № 229. — P. 237–245.

## РЕЗЮМЕ

М. Б. Гудиева, С. В. Дора, А. Р. Волкова,  
Н. Э. Пейкришвили, Е. С. Шилова

**Профилактика послеоперационной гипокальциемии у больных диффузным токсическим зобом**

В последние годы при хирургическом лечении диффузного токсического зоба выполняют экстирпацию щитовид-

ной железы, что может привести к развитию послеоперационной гипокальциемии, причины развития которой на стадии изучения. До настоящего времени четких рекомендаций по профилактике послеоперационной гипокальциемии нет. В связи с этим является актуальным проведение дополнительных исследований для изучения методов профилактики послеоперационной гипокальциемии. Обследованы 57 пациентов с диффузным токсическим зобом, которым за период с 2010 по 2015 г. была выполнена экстирпация щитовидной железы. По результатам проведенного исследования было показано, что пациентам, имеющим дефицит витамина D, профилактический прием препаратов кальция и витамина D уменьшал риск развития послеоперационной гипокальциемии.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, диффузный токсический зоб, экстирпация щитовидной железы, послеоперационная гипокальциемия, витамин D.

## SUMMARY

M. B. Gudieva, S. V. Dora, A. R. Volkova,  
N. E. Peikrishvili, E. S. Shilova

**Prophylaxis of postoperative hypocalcemia in patients with diffuse toxic goiter**

In recent years, the surgical treatment of DTG includes extirpation of the thyroid gland that can lead to the development of postoperative hypocalcemia, which causes of development are under study. Up to now, there are no clear recommendations for prophylaxis of postoperative hypocalcemia. In this connection, it is actually to carry out additional research to explore the methods of prophylaxis of postoperative hypocalcemia. The study involved 57 patients with diffuse toxic goiter, who had extirpation of the thyroid gland in period from 2010 until 2015. According to results of the performed study, it has been shown that prophylactic administration of preparations of calcium and vitamin D reduces the risk of postoperative hypocalcemia for patients with vitamin D deficiency.

**Key words:** thyroid gland, diffuse toxic goiter, extirpation of the thyroid gland, postoperative hypocalcemia, vitamin D.

© Коллектив авторов, 2016 г.  
УДК [611.31-083:616.31]:669

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

## ВЛИЯНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС У РАБОТНИКОВ МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

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

Условия труда рабочих ведущих профессий металлургических предприятий характеризуются воздействием комплекса вредных и опасных производственных факторов [1, 3, 4, 6]. Результатом такого воздействия может быть ускоренное развитие основных стоматологических заболеваний у рабочих промышленных предприятий металлургического производства, что делает необходимым изучение вопросов организации эффективной профилактики стоматологических заболеваний на металлургических предприятиях [12, 15, 19]. Снижение порогов вредного действия на стоматологическое здоровье обусловлено обеспечением санитарно-гигиенического благополучия работающего населения. В металлургическом производстве к вредным физическим факторам относят повышенную температуру воздуха рабочей зоны, повышенные уровни шума и вибрации, воздействие тепловых, ионизирующих, электромагнитных и лазерных излуче-

Таблица 1  
Динамика изменения показателей pH ротовой жидкости в течение исследования

Группа	Индекс pH				
	период обследования (месяцы)				
	начало	3	6	9	12
1-я	5,12±0,20	5,45±0,20	5,80±0,20	6,10±0,20	6,85±0,20
2-я	5,95±0,20	6,10±0,20	6,15±0,20	6,20±0,20	6,41±0,20
3-я	5,55±0,20	6,03±0,20	6,14±0,20	6,54±0,20	7,01±0,20*
4-я	5,14±0,20	5,37±0,20	5,58±0,20	5,70±0,20	5,88±0,20

\* – здесь и далее P<0,05 по сравнению с 4-й группой.

ний, запыленность и загазованность воздуха, а также неблагоприятную световую среду. К опасным физическим факторам относятся замкнутое пространство, источники энергии, движущиеся машины и механизмы, отлетающие частицы обрабатываемого материала, повышенная температура поверхностей оборудования и обрабатываемых материалов, электрический ток и вредные производственные факторы [2, 5, 8]. В металлургическом производстве образуется большое количество вдыхаемых агентов, включая газы, пары, пыль, дым и аэрозоли. Эти агенты несут ряд токсикологических угроз, оказывая на организм человека раздражающее, удушающее, фиброгенное, аллергенное, канцерогенное и мутагенное воздействие [7, 9, 13]. Работники металлургических предприятий могут контактировать с химическими веществами в результате их целенаправленного введения в производственный процесс, образования в ходе производственного процесса либо при использовании их в целях обслуживания и ремонта, а также при их активном применении [10, 11, 14]. К числу причин, способствующих развитию стоматологических заболеваний, относят большое число факторов риска, среди которых большую роль играют активность системы локальной противокариозной защиты эмали, наследственность, состояние иммунной системы, соматические заболевания [16, 18]. Наряду с указанными причинами, существенное влияние на состояние стоматологического здоровья оказывают социально-гигиенические факторы, характер и изменчивость которых зависят не только от индивидуума, но и от профессиональной деятельности, экологической ситуации в регионе и образа жизни людей [17, 20].

В новых социально-экономических условиях развития производственного комплекса выявляется связь между производственной деятельностью во вредных условиях и развитием стоматологических заболеваний, однако до сих пор не было разработано четкой и последовательной схемы индивидуальных гигиенических программ профилактики для снижения негативного воздействия производственных факторов риска.

**Целью** исследования явилось изучение уровня стоматологического статуса у работников металлургической промышленности для разработки адекватных гигиенических программ профилактики стоматологических заболеваний.

Изменения стоматологического статуса среди рабочих изучались по динамике показателей вязкости ротовой жидкости и ТЭР-теста, а также по динамике водородного показателя во всех исследуемых группах. Для этого все обследуемые были разделены на 4 группы. 1-я группа – рабочие металлургического производства, индивидуальная программа профилактики которых строилась на основе противокариесных средств гигиены полости рта с использованием лечебно-профилактической зубной пасты, активными компонентами которой являются аминофториды и лечебно-профилактической мануальной зубной щетки. 2-я группа – рабочие металлургического производства, индивидуальная программа профилактики которых строилась на основе лечебно-профилактической зубной пасты, активными компонентами которой являются аминофториды, лечебно-профилактического ополаскивателя, лечебно-профилактической мануальной зубной щетки и восковой зубной нити. 3-я группа – рабочие металлургического производства, индивидуальная программа профилактики которых строилась на основе лечебно-профилактической зубной пасты, активными компонентами которой являются аминофториды, лечебно-профилактического ополаскивателя, лечебно-профилактической мануальной зубной щетки, восковой зубной нити и лечебно-профилактической очищающей пенки. 4-я группа – контрольная – использовала привычные средства гигиены полости рта.

В табл. 1 сведены данные динамики изменения концентрации водородного показателя ротовой

Таблица 2  
Динамика изменения показателе ТЭР-теста в течение исследования

Группа	ТЭР-тест				
	период обследования (месяцы)				
	начало	3	6	9	12
1-я	64,7±0,68	61,9±1,00	62,5±2,39	60,8±0,91	56,6±1,15
2-я	62,0±0,63	60,9±0,82	59,7±1,88	57,3±1,06	52,4±1,02
3-я	62,1±2,61	58,3±1,87	56,5±2,11	51,3±1,02	48,4±0,95*
4-я	63,5±0,59	63,8±0,59	64,2±1,21	64,2±1,15	64,1±0,26

Таблица 3  
Динамика изменения показателей вязкости ротовой жидкости в течение исследования

Группа	Вязкость ротовой жидкости				
	период обследования (месяцы)				
	начало	3	6	9	12
1-я	4,5±0,68	4,2±1,00	4,0±2,39	3,8±0,91	3,6±1,15
2-я	4,3±0,63	3,9±0,82	3,5±1,88	3,0±1,06	2,8±1,02
3-я	4,5±2,61	4,0±1,87	3,4±2,11	2,8±1,02	2,4±0,95*
4-я	4,4±0,59	4,3±0,59	4,3±1,21	4,3±1,15	4,2±0,26

жидкости у работников металлургического производства в зависимости от использования предложенных им средств личной гигиены и разработанных программ гигиенической профилактики.

В 1-й и 2-й группах среди работников металлургического производства, которым были подобраны средства индивидуальной гигиены полости рта, наблюдалось повышение водородного показателя в щелочную сторону до 6,85 и 6,41 соответственно, в 3-й группе кислотно-основное состояние ротовой жидкости увеличивалось в щелочную сторону до 7,01, а в контрольной группе водородный показатель достиг незначительных изменений (табл. 1).

В табл. 2 показана динамика изменения показателей ТЭР-теста у лиц, подверженных профессионально-производственным факторам риска, в течение всего периода исследования.

Показатели ТЭР-теста к концу исследования снизились в 1-й группе с  $64,7 \pm 0,68$  до  $56,6 \pm 1,15$ ; во 2-й группе — с  $62,0 \pm 0,63$  до  $52,4 \pm 1,02$ ; в 3-й группе — с  $62,1 \pm 2,61$  до  $48,4 \pm 0,95$ , а в 4-й группе произошли незначительные изменения показателя с  $63,5 \pm 0,59$  до  $64,1 \pm 0,26$ . Показатели ТЭР-теста снизились в 3-й группе, что говорит о положительной динамике, и увеличились в 4-й группе (табл. 2).

Результаты определения показателя вязкости ротовой жидкости среди изучаемого контингента показаны в табл. 3.

Цифровые показатели вязкости ротовой жидкости к концу периода исследования снизились в 1-й группе с 4,5 до 3,6; в 3-й группе за аналогичный период — с 4,5 до 2,4. В контрольной группе произошел незначительный сдвиг с 4,4 до 4,2. В 3-й группе выявлено позитивное изменение вязкости ротовой жидкости, а в контрольной группе значительных изменений не определено (табл. 3).

Предложенные профилактические программы стоматологических заболеваний показали улучшение стоматологического статуса у обследованных лиц в 3-й группе, показатели которой достигли максимального эффекта. Сравнительный анализ результатов профилактических мероприятий определил контролируемое изменение показателей вязкости и pH ротовой жидкости, а также уровня резистентности эмали.

Проведенный анализ стоматологического статуса у обследованного контингента определил уровень профилактической помощи среди работников металлургической промышленности, который позволит добиться повышения стоматологического здоровья. 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. Антонова М. В., Сущенко А. В., Свирина М. С. Комплексный подход в лечении хронического генерализованного пародонтита с применением фитотерапии // Системный анализ и управление в биомед. системах. — 2012. — Т. 11. — № 3. — С. 622—625.
2. Глазова Н. В., Караваяева А. В., Улитовский С. Б. и др. Противомикробные свойства селективных зубных паст и их роль в гигиене полости рта // Пародонтология. — 2005. — № 4. — С. 46—54.
3. Калинина О. В. Роль средств гигиены в профилактике кариеса у беременных женщин // Пародонтология. — 2009. — № 3. — С. 72.
4. Калинина О. В., Хари А. И. Роль современных средств гигиены полости рта в профилактике заболеваний пародонта // Пародонтология. — 2010. — № 2. — С. 78.
5. Калинина О. В. Особенности формирования индивидуальной гигиенической программы профилактики стоматологических заболеваний у беременных: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Военно-мед. акад. им. С. М. Кирова. — СПб., 2013. — 16 с.
6. Орехова Л. Ю., Леонтьев А. А., Улитовский С. Б. Роль противовоспалительного ополаскивателя в лечении заболеваний пародонта // Пародонтология. — 2007. — № 4. — С. 63—66.
7. Орехова Л. Ю., Улитовский С. Б. Определение чувствительности зубов // Пародонтология. — 2009. — № 1. — С. 85—88.
8. Попова В. С., Сущенко А. В., Вусатая Е. В. и др. Влияние неблагоприятных факторов металлургического производства на пародонтологический статус работников Оскольского электрометаллургического комбината // Молодой ученый. — 2015. — № 13. — С. 305—308.
9. Улитовский С. Б. Причины некариозных поражений зубов // Новое в стоматол. — 2001. — № 5. — С. 63.
10. Улитовский С. Б. Распределение основных средств личной гигиены полости рта и их роль в профилактике стоматологических заболеваний // ДентАрт. — 2004. — № 1. — С. 21.
11. Улитовский С. Б., Калинина О. В. Сравнительные исследования очищающего действия мануальных и батарейных щеток на примере изменения состояния гигиены полости рта студентов // Новое в стоматол. — 2006. — № 1. — С. 56.
12. Улитовский С. Б., Калинина О. В. Взаимосвязь уровня гигиенических знаний студентов с состоянием гигиены полости рта // Маэстро стоматол. — 2006. — № 1. — С. 42.
13. Улитовский С. Б., Калинина О. В. Противовоспалительная эффективность использования зубных щеток и их влияние на гигиенический статус полости рта // Стоматология. — 2006. — Т. 85. — № 3. — С. 64.
14. Улитовский С. Б., Калинина О. В., Леонтьев А. А. Выбор зубной пасты // Новая аптека. Аптечный ассортимент. — 2008. — № 12. — С. 104—105.
15. Улитовский С. Б., Калинина О. В. Роль фторсодержащих средств гигиены в профилактике кариеса // Пародонтология. — 2009. — № 3. — С. 77.
16. Улитовский С. Б., Алексеева Е. С., Калинина О. В. Средства гигиены полости рта как мотивация стоматологического здоровья // Пародонтология. — 2011. — № 2. — С. 65—66.
17. Улитовский С. Б., Иванов В. Н. Адгезивная наносистема для реминерализации эмали зубов // Ин-т стоматол. — 2013. — № 3 (60). — С. 92—93.
18. Улитовский С. Б. Новые подходы к профилактике кариеса // Клини. стоматол. — 2014. — № 4 (72). — С. 20—24.

19. Улитовский С. Б., Алексеева Е. С., Васянина А. А., Григорьев В. А. Комплексный подход к гигиеническим аспектам лечения заболеваний пародонта // Мед. алфавит. — 2015. — № 1. — С. 32–36.

20. Улитовский С. Б., Алексеева Е. С., Васянина А. А., Григорьев В. А. Роль средств гигиены при лечении заболеваний пародонта // Мед. алфавит. — 2015. — № 1 (74). — С. 37–42.

## РЕЗЮМЕ

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

**Влияние индивидуальной гигиены полости рта на стоматологический статус у работников металлургического производства**

Статья знакомит читателей с современными проблемами совершенствования стоматологической помощи у рабочих металлургического производства в новых социально-экономических условиях и основными методами профилактики стоматологических заболеваний. Представленные

данные свидетельствуют об особенностях стоматологического статуса и правилах индивидуальной гигиены полости рта у обследованного контингента.

**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 influence of individual oral hygiene of the mouth on the dental status of workers of metallurgical production**

This review introduces readers to the modern problems of improving the dental care of the workers of metallurgical production in the new socio-economic conditions and basic methods of prevention of dental diseases. Presented data testify about the peculiarities of the dental status and the rules of individual oral cavity hygiene in the examined population.

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



© Коллектив авторов, 2016 г.  
УДК [616.31:378.180.6]: 371.3(07): 616-085

**Э. В. Карслиду, В. В. Шаповалова,  
А. С. Анохина, Г. А. Косач**

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИСХОДНОГО УРОВНЯ ЗНА- НИЙ СТУДЕНТОВ СТОМАТО- ЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ПО ПРОБЛЕМЕ «ВНУТРЕННЯЯ КАРТИНА БОЛЕЗНИ»**

*Научные руководители — профессор М. М. Соловьев,  
профессор Е. Р. Исаева*

Кафедра стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, кафедра общей и медицинской психологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

### **ВВЕДЕНИЕ**

Для врача важно знать внутреннюю картину болезни (ВКБ) — «все то, что испытывает и переживает больной, всю массу его ощущений, не только местных болезненных, но и его общее самочувствие, самонаблюдение, его представления о своей болезни, о ее причинах». Методика первичной экспресс-диагностики ВКБ по выраженности и структуре «синдрома ПСАФ-аутодезадаптации» с 2014 г. внедряется в лечебный и образовательный процессы ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

**Цель исследования** — изучить уровень знаний по разделу «Внутренняя картина болезни» у студентов разных курсов стоматологического и лечебного факультета.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Объект исследования — 82 студента I–V курсов стоматологического факультета. Студентам предлагали ответить на следующие вопросы анкеты:

- 1) сформулируйте содержание понятия «внутренняя картина болезни»;
- 2) какими методами исследуется внутренняя картина болезни.

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

Анализ данных исследования выявил следующее: 20 % студентов V курса стоматологического факультета не смогли дать точного определения понятию «внутренняя картина болезни»; 70 % студентов V курса стоматологического не смогли назвать методы исследования «внутренней картины болезни».

### **ВЫВОДЫ**

Уровень знания студентами методов диагностики ВКБ недостаточен для формирования у них навыка системного подхода к исследованию больного, разработки индивидуально ориентированных программ лечения больного.

© Э. В. Посохова, Е. А. Никанорова, 2016 г.  
УДК [616–003:616.31]: 378.180.6(076.5)

**Э. В. Посохова, Е. А. Никанорова**

## **ПЕРВЫЙ ОПЫТ УЧАСТИЯ СТУ- ДЕНТОВ I–II КУРСА СТОМАТО- ЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА В ОВЛАДЕНИИ ПРАКТИЧЕ- СКИМИ НАВЫКАМИ ОЦЕНКИ ВЫРАЖЕННОСТИ АУТОДЕЗ- АДАПТАЦИИ У ИХ РОДНЫХ И БЛИЗКИХ**

*Научные руководители — профессор Т. Б. Ткаченко,  
профессор Е. Р. Исаева*

Кафедра стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, кафедра общей и медицинской психологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

### **ВВЕДЕНИЕ**

Первую информацию о сущности внутренней картины болезни и методах ее диагностики студенты стоматологического факультета получают на I курсе на лекции по медицинской психологии. На практических занятиях эти знания не закрепляются, по крайней мере, до III курса.

**Цель исследования** — апробировать гипотезу о возможности использовать студентами методику первичной экспресс-диагностики аутодезадаптации у родных и близких в качестве первого этапа овладения умением исследовать внутреннюю картину болезни пациентов.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Объект исследования — студенты I и II курсов стоматологического факультета (319 человек — 309 студентов I курса и 10 — II курса). На занятиях студентам было рассказано о сущности и необходимости использования методики определения ВКБ,

были выданы листы добровольной доверительной информации врача (ЛДДИВ) пациентом и было предложено обратиться к своим родным и близким людям с просьбой заполнить этот документ. Также выдавались листы-опросники для самих студентов-исследователей, в которых были вопросы о наличии сложностей при работе с родными, о получении новых сведений о родственниках, об отношении к данному виду исследования и др. На выполнение данного задания студентам отводилась 1 неделя.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У студентов, проживающих вместе с родителями, выполнение поставленной задачи не вызвало серьезных затруднений. 76,7 % студентов смогли обратиться к родственникам и представить заполненный лист ЛДДИВ, причем 3,6 % из них попросили заполнить ЛДДИВ двоих родственников, а 2 студента получили ЛДДИВ даже от нескольких человек. По данным ЛДДИВ, около половины опрошенных родственников отнесли с интересом к данному исследованию и указали информацию о себе, которая до этого момента не была известна исследователям, что в будущем повлияло на отношения с ними в позитивную сторону. Около 50 % студентов отметили, что данное задание по прове-

дению исследования родных и близких было интересным для них, и они понимают цель этого исследования, подчеркивают его важность и необходимость использования.

В то же время у иногородних студентов возникли сложности с решением этой задачи по понятным причинам (невозможность получить информацию от родственника лично). В целом студенты отнеслись с интересом к этой форме внеаудиторной самостоятельной работы. Однако у многих из них возникали вопросы по трактовке результатов самооценки родственниками своего состояния, что говорит о необходимости более подробного изучения методики определения ВКБ с помощью ЛДДИВ на занятиях на I – II курсах.

## ВЫВОДЫ

1. Методику первичной экспресс-диагностики аутодезадаптации у родных и близких в качестве первого этапа овладения студентами умением исследовать внутреннюю картину болезни пациентов целесообразно использовать в учебном процессе уже на I курсе.

2. Анализ результатов исследования ВКБ студентами у родных и близких следует обобщить и рассказать студентам при встрече на факультативной лекции или на заседании клуба по ВКБ.

© В. В. Шаповалова, 2016 г.  
УДК 378.180.6(076.5):616/618

**В. В. Шаповалова**

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИСХОДНОГО УРОВНЯ ЗНАНИЙ ВНУТРЕННЕЙ КАРТИНЫ БОЛЕЗНИ СТУДЕНТОВ I–V КУРСОВ ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА

Кафедра стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, кафедра общей и медицинской психологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

### ВВЕДЕНИЕ

Знание врачом внутренней картины болезни (ВКБ) пациента — «всего, что испытывает и переживает больной, всю массу его ощущений, не только местных болезненных, но и его общее самочувствие, самонаблюдение, его представления о своей болезни, о ее причинах» — позволяет реализовать индивидуальный подход к планированию лечения. Внутренняя картина болезни у разных людей может быть в раз-

ной мере сформирована, полна, по-разному соотноситься с объективными показателями состояния организма. В определенном смысле внутреннюю картину болезни можно рассматривать как интегральную многоуровневую характеристику личности пациента, сформировавшуюся вследствие динамического психического отражения его актуального состояния. Она включает в себя различные уровни отражения больным собственного состояния: сенситивный — как совокупность ощущений, являющихся результатом болезни; эмоциональный — как спектр простых и сложных эмоций, вызванных или связанных с отдельными симптомами, заболеванием в целом и его последствиями; интеллектуальный — как результат размышлений больного о своем физическом состоянии; мотивационный — как результат определенного отношения больного к своему заболеванию, изменение поведения и образа жизни в условиях болезни и деятельности по возвращению и сохранению здоровья.

**Цель** исследования — изучить уровень знаний студентов лечебного факультета по разделу «Внутренняя картина болезни». В выборку вошли 50 студентов I – V курсов лечебного факультета ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Студентам предлагали отве-

тить на ряд вопросов листа сбора данных, среди которых были следующие: 1) цель обучения в интернатуре; 2) сформулировать содержание понятия «внутренняя картина болезни»; 3) какие методы используют для исследования «внутренней картины болезни»; 4) какими должны быть отношения между врачом и пациентом: доверительные, нейтральные, дружеские, официальные; 5) как сформировать те или иные отношения между врачом и пациентом.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ ответов на вопросы выявил следующее: в большинстве ответов студентов всех курсов на первый вопрос главной целью интернатуры явилась специализация. Но были и такие одиночные интересные ответы, как «приобретение социальных связей» или «высокая заработная плата», «перспектива стать заведующим отделения».

На второй вопрос результаты были следующие: 59 % студентов I курса не смогли дать верное определение ВКБ, 41 %, соответственно, не знают ответа на данный вопрос. Студенты II курса, к сожалению, продемонстрировали 100 %-е незнание определения ВКБ. III курс по ответам разделился пополам. IV курс — 30 % тех, кто дал верный ответ, 50 % — неверный (например, «скрытые симптомы болезни», «индивидуальный подход к каждому пациенту», «представление самого больного, насколько он болен» и 20 % тех, кто не знает правильного ответа). Наконец, на V курс 75 % ответили правильно, что связано с более полным усвоением клинических дисциплин, в частности, предмета «Психиатрия», 25 % дали неверный ответ.

Статистическая обработка третьего вопроса выявила следующее: I курс — 5 % студентов выбрали анам-

нез как основной метод исследования, лабораторные исследования — 20 %, дополнительные методы (КТ, МРТ, УЗИ) — 31 %, беседы и тесты — 11%, другое — 33 %. II курс — анамнез — 16,7 %, лабораторные исследования — 66,7 %, доп. методы и беседы — по 8,3 %. III курс — одинаковое количество выбравших анамнез и лабораторные исследования, дополнительные методы — 23 %, беседы с тестами 7,7 %, другое — 38,5 %. IV курс показал равное количество выбравших лабораторные исследования, беседы и тесты — 24 — 25 %, дополнительные методы — 16 %, другое — 33 %. 60 % учащихся на V курсе считают оптимальным использование тестов и бесед, что связано с возможностью на старших курсах общения студента и пациента, лабораторные методы — 20 % и, наконец, дополнительные — также 20 %.

На вопрос, какими же должны быть отношения между врачом и пациентом, практически все студенты разных курсов считают, что доверительными. А сформировать такие отношения, как считают студенты, помогут соблюдение принципов и правил деонтологии и психологическое расположение врача к себе пациента.

Таким образом, определен уровень знаний студентов лечебного факультета I — V курсов относительно методики первичной экспресс-диагностики внутренней картины больного по выраженности и структуре «синдрома ПСАФ-аутодезадаптации».

Данные подтверждают недостаточно сформированные навыки в понимании внутренней картины болезни, а также соблюдения системного подхода для разработки индивидуально ориентированных программ лечения пациентов. В перспективе целесообразно введение данной дисциплины на младших курсах.

© Е. А. Никанорова, Д. Б. Пази, 2016 г.  
УДК [616.31-089:378.180.6]:616-039.3(076.5)

**Е. А. Никанорова, Д. Б. Пази**

## ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ ФОРМИРОВАНИЕ У СТУДЕНТОВ НАВЫКОВ СИСТЕМНОГО ПОДХОДА К ИССЛЕДОВАНИЮ БОЛЬНОГО НА КАФЕДРЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

*Научные руководители — кандидат медицинских наук  
Н. А. Петров, доцент Т. М. Алехова*

Кафедра стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, кафедра общей и медицинской психологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Системный подход к исследованию пациента предусматривает анализ трех взаимосвязанных компонентов: местных проявлений заболевания, общих или системных реакций организма и внутренней картины болезни (ВКБ).

Цель работы — оценить систему формирования у студентов умения и навыков системного подхода к исследованию пациентов на кафедре хирургической стоматологии.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проводился ретроспективный анализ 50 анкет, на вопросы которых отвечали студенты.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первые знания о сущности ВКБ и методах ее диагностики студенты получают на I — II курсе на

лекции по медицинской психологии. На III курсе на цикле лекций «Одонтогенные воспалительные заболевания» более подробно рассматривается ВКБ, методика первичной экспресс-диагностики выраженности и структуры аутодезадаптации. На IV – V курсе студенты более глубоко знакомятся и обучаются первичной экспресс-диагностике аутодезадаптации: на практических занятиях (ассистенты А. Л. Сакович, Л. С. Галяпин), все время участвуя в работе клиники ЧЛХ по дежурным дням (кандидат медицинских наук Н. Л. Петров), в работе СНО. Во время обучения в интернатуре формированию навыков системного подхода к

исследованию пациента способствуют регулярно проводимые клинические разборы больных с моно- и полиморбидной патологией (профессор М. М. Соловьев).

## ВЫВОДЫ

По нашему мнению, опыт кафедры хирургической стоматологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова по исследованию формирования у студентов навыков системного подхода к исследованию больных с моно- и полиморбидной патологией целесообразно сделать достоянием других кафедр.

© Коллектив авторов, 2016 г.  
УДК [616-039.3:378.180.6]:371.3.001.2

**Э. В. Карслиду, Т. Н. Овсепян,  
М. Г. Аленкина, А. Н. Хрипунова**

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИСХОДНОГО УРОВНЯ ЗНАНИЙ СТУДЕНТОВ ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА ПО ПРОБЛЕМЕ «ВНУТРЕННЯЯ КАРТИНА БОЛЕЗНИ»

*Научный руководитель — профессор М. М. Соловьев*

Кафедра стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, кафедра общей и медицинской психологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

### ВВЕДЕНИЕ

Знание врачом внутренней картины болезни (ВКБ) пациента — всего, что испытывает и переживает больной, всей массы его ощущений, не только местных болезненных, но и его общего самочувствия, самонаблюдения, его представления о своей болезни, о ее причинах — позволяет реализовать индивидуальный подход к планированию лечения.

**Цель** исследования — изучить уровень знаний студентов лечебного факультета по разделу «Внутренняя картина болезни».

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования — 50 студентов I – V курсов лечебного факультета (10 человек с каждого курса).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ ответов на вопросы, содержащиеся в анкете, выявил следующее:

1) 20 % студентов V курса лечебного факультета не смогли дать точного определения понятию «внутренняя картина болезни»;

2) 40 % студентов V курса лечебного факультета не смогли назвать методы исследования внутренней картины болезни.

### ВЫВОДЫ

Уровень знания студентами методов диагностики внутренней картины болезни недостаточен для формирования у них навыка системного подхода к исследованию больного, для разработки индивидуально ориентированных программ лечения больных.

© А. С. Кознаков, 2016 г.  
УДК 616-003.001.2:616.31-08-039.57

**А. С. Кознаков**

## РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА СИНДРОМА ПСИХО-СЕНСОРНО- АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕ- СКОЙ АУТОДЕЗАДАПТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ОБРАТИВШИХ- СЯ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКУЮ ПОЛИКЛИНИКУ

*Научный руководитель – кандидат медицинских наук  
А. А. Сакович*

Кафедра стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, кафедра общей и медицинской психологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

### ВВЕДЕНИЕ

Любое медицинское вмешательство сопровождается напряженным состоянием различной интенсивности. Но при сжатых рамках, быстром ритме, врач не всегда может в должной мере проникнуться состоянием больного, его опасениями, страхами и т. д. Была разработана базовая система

для контроля над состоянием больного (М. М. Соловьев и др., 2013 – 2015 гг.) – синдром психо-сенсорно-анатомо-физиологической аутодезадаптации. Метод, предложенный М. М. Соловьевым, является интересным и актуальным, но он требует тестирования у разных групп больных.

**Цель** – провести тестирование метода в условиях стоматологического кабинета.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 67 пациентов, которые обратились в частную стоматологическую поликлинику по поводу различных видов патологии челюстно-лицевой области.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Опробована методика, обнаружены отличительные характеристики синдрома психо-сенсорно-анатомо-физиологической аутодезадаптации.

### ВЫВОДЫ

Было установлено, что многие пациенты испытывают различной интенсивности стресс, что характеризует внутреннюю картину заболевания. Методика в значительной мере помогает молодому врачу понять картину заболевания пациента и наметить способы коррекции обнаруженных нарушений.

© К. П. Пименов, 2016 г.  
УДК [616.71-018.46-002:616.716.1]:616-003

**К. П. Пименов**

## СИНДРОМ ПСИХО-СЕНСОРНО- АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕ- СКОЙ АУТОДЕЗАДАПТАЦИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ОДОН- ТОГЕННЫМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ ЧЕЛЮСТЕЙ

*Научный руководитель – аспирант М. Б. Кадыров*

Кафедра стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, кафедра общей и медицинской психологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

### ВЕДЕНИЕ

Стартовая модель заболевания состоит из трех взаимосвязанных компонентов: местных проявлений, системных реакций организма и внутренней картины болезни (ВКБ).

**Цель** – оценить ВКБ по выраженности и структуре синдрома психо-сенсорно-анатомо-физиологической (ПСАФ)-аутодезадаптации у больных острым одонтогенным остеомиелитом челюстей (ОООЧ) в момент госпитализации.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования – 15 больных с ОООЧ (10 женщин и 5 мужчин) в возрасте от 24 до 69 лет. В приемном покое им предлагали заполнить «Лист добровольной доверительной информации врача». На основании данных самооценки больным своего состояния рассчитывали показатели выраженности и структуры синдрома ПСАФ-аутодезадаптации в балах.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний показатель выраженности аутодезадаптации составил  $26,19 \pm 4,58$  балла – 72, % от максимально возможной. Структура этого показателя была следующей:

– психологический кластер – 24,4 %;

- сенсорный кластер – 20,4 %;
- анатомический кластер – 30,3 %;
- функциональный кластер – 24,9 %.

### **ВЫВОДЫ**

Обследованных пациентов по структуре показателя аутодезадаптации в целом в целом можно

включить в группу больных с соматопсихической патологией. В то же время у трех больных показатель выраженности психологического кластера в структуре показателя аутодезадаптации превышал 50 %. Эти больные вошли в группу больных с психосоматической патологией. Они нуждались в психологической поддержке на этапах лечения.

## 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-



таных 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: 338-70-07  
факс: 8 (812) 338-70-07  
e-mail: [nauka@spb-gmu.ru](mailto:nauka@spb-gmu.ru)  
[www.1spbgmu.ru/ru/](http://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*

## 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 patient's name, the hospital number, and the case history are not to be disclosed by written description and photos without written consent of the patient or his legal representative. The author of a manuscript should produce a written consent of the patient or his/her legal representative to spreading of the data and mention the fact in the manuscript.

**MISCELLANEOUS**

1. The number of the authors should not exceed five persons.
2. Title page, summary, any figures, and figure legends are not included in the space allotted to a manuscript, of either Regular Article or Short Communication type.
3. All measurements should be presented in the symbols of the Numerical System except the values with specific notations.
4. All abridgements and abbreviations – except the chemical element symbols and the metric system units – should be deciphered when first mentioned in the text.
5. It is advisable for the contributors to return the revised and re-printed versions of the manuscripts, and also the approved galley proofs within one month and one week after receipt, respectively. Otherwise, publishing of the manuscripts can be delayed.
6. The author and the reviewer royalties for the papers revised and published are not provided for.
7. A 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 electron 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) 338-70-07  
Fax: 7 (812) 338-70-07  
e-mail: [nauka@spb-gmu.ru](mailto:nauka@spb-gmu.ru)  
[www.1spbgmu.ru/ru/](http://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*  
Компьютерная верстка и подготовка оригинал-макета *А. А. Чиркова*  
Корректор *В. А. Черникова*

---

Журнал зарегистрирован  
Государственным комитетом Российской Федерации по печати.  
Свидетельство № 017631 от 22 мая 1998 г.  
Подписано в печать 20.06.2016. Формат бумаги 60×90<sup>1/8</sup>.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 9,75. Тираж 1000 экз. № 119/16.  
РИЦ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,  
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8.