

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

УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ

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

Главный редактор
С. Ф. БАГНЕНКО

Том XXII · № 1 · 2015

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2015

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Главный редактор –
С. Ф. Багненко – акад. РАН

Зам. главного редактора –
Э. Э. Звартау – д. м. н., проф.

Зам. главного редактора –
Ю. С. Полушин – чл.-корр. РАН

Ответственный секретарь –
Л. А. Алексина – д. м. н., проф.

Б. В. Афанасьев – д. м. н., проф.
Е. Р. Баранцевич – д. м. н., проф.
В. Ф. Беженарь – д. м. н., проф.
Н. И. Вишняков – д. м. н., проф.
А. Я. Гриненко – акад. РАН
М. В. Дубина – чл.-корр. РАН
Г. И. Заславский – 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.
А. И. Крылова – к. м. н., доцент
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
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 –

L. A. Aleksina, MD, PhD, DMSc, professor

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

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

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

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

A. Ya. Grinenko – MD, PhD, DMSc, professor

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

G. I. Zaslavsky – 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

A. I. Krylova – MD, PhD, DMSc

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL OF THE JOURNAL «RECORDS»

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

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

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

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

A. A. Vorobjov – academician RAS (Moscow)

G. I. Vorobjov – academician RAS (Moscow)

A. M. Dygai – professor (Tomsk)

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

M. T. Lytsenko – professor (Blagoveshchensk)

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

M. R. Sapin – academician RAS (Moscow)

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

S. B. Seredenin – academician RAS (Moscow)

A. A. Scoromets – academician RAS

(St. Petersburg)

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

A. S. Tiganov – academician RAS (Moscow)

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

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

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

G. G. Lezhava – professor (Tbilisi)

Jan M. van Ree (Netherlands)

F. De Rosa (Italy)

George E. Woody (USA)

James A. Hoxie (USA)

Ian Frank (USA)

A. Zander (Germany)

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

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и лекции

К. А. Хмельницкая, А. Я. Гудкова, Е. В. Шляхто СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ АНГИОГЕНЕЗА	6
---	---

Организация здравоохранения

Л. В. Кочорова, В. В. Елохин МНЕНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА ОБ УСЛОВИЯХ И УРОВНЕ ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ В ОТДЕЛЕНИЯХ БОЛЬНИЦЫ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ г. КАЛИНИНГРАДА	14
Н. И. Вишняков, А. О. Гусев, А. О. Макаридзе, И. В. Додонова АНАЛИЗ МНЕНИЯ БОЛЬНЫХ О КАЧЕСТВЕ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ В ОТДЕЛЕНИЯХ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С РАЗНОЙ ИНТЕНСИВНОСТЬЮ УХОДА И ЛЕЧЕНИЯ	17

Оригинальные работы

Е. Л. Назарова, В. И. Шардаков, В. Т. Демьянова, И. А. Докшина, Е. Н. Зотина МОДИФИКАЦИИ ГЕНОВ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА	21
М. А. Беляев, А. А. Захаренко ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ И ЛАТЕРАЛЬНОЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ	25
И. А. Лалак ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ МЕСТНО-РЕГИОНАРНОГО РЕЦИДИВА ПОСЛЕ ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕЙ ОПЕРАЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	28
Л. Е. Голованова, Е. В. Жилинская, М. Ю. Бобошко АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ СЛУХОПРОТЕЗИРОВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ АНКЕТЫ «ГЛАЗГОВСКИЙ ПРОФИЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ СЛУХОВОГО АППАРАТА»	32
Н. Д. Елшин, А. Б. Чухловин, Н. А. Кузубова, И. А. Шаханова, О. Н. Титова ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ <i>GR</i> , <i>SOX2</i> И <i>MMP1</i> В ЛЕЙКОЦИТАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ...	34
А. М. Есаян, А. Н. Нимгирова, И. Г. Каюков, А. А. Яковенко РОЛЬ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 23-го ТИПА В РАЗВИТИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И НАРУШЕНИЙ КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК	38
В. А. Ионин, О. В. Листопад, С. Е. Нифонтов, Е. И. Баранова, А. В. Соболева, Е. В. Шляхто РОЛЬ ГАЛЕКТИНА-3 И ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ЖИРА В РАЗВИТИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ	43
А. В. Степанова СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОТИПИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ И ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ	47
Г. Г. Лебедева, Е. Р. Исаева ВАРИАНТЫ КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ	51
А. В. Сапоговский, Р. Х. Хусаинов, В. М. Кенис КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ТАРЗАЛЬНЫМИ КОАЛИЦИЯМИ	54

М. А. Кучер, М. А. Эстрина, С. Н. Бондаренко, Н. Е. Иванова, А. Л. Алянский, Б. В. Афанасьев РОЛЬ ГРУППОВОЙ АВ0-НЕСОВМЕСТИМОСТИ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК	57
А. В. Березина, О. Д. Беляева, О. А. Беркович, Т. Л. Каронова, Е. А. Баженова, Н. А. Карельская, Е. И. Баранова ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ АДИПОНЕКТИНА И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ МОДИФИКАЦИИ ОБРАЗА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ	60
В. С. Василенко, Н. Д. Мамиев ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У СПОРТСМЕНОВ, СПЕЦИАЛИЗИРУЮЩИХСЯ В АКАДЕМИЧЕСКОЙ ГРЕБЛЕ И ГАНДБОЛЕ	65
С. В. Дора, М. Г. Рыбакова, М. Б. Гудиева, Г. В. Семикова, А. Р. Волкова, Н. Э. Пейкришвили ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ, ПРООПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА	68
М. В. Пчелинцев АНАЛИЗ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОТРЕБЛЕНИЯ СИЛЬНЫХ ОПИАТОВ И ОПИОИДОВ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ: ТЕНДЕНЦИИ НАЧАЛА XXI в.	70
А. В. Бабалян ВЛИЯНИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ МОБИЛЬНОГО ТЕЛЕФОНА НА РИСК РАЗВИТИЯ ОПУХОЛЕЙ МОЗГА Ю. А. Макаров ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ И ЛИЧНОСТНАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ НА ПРИМЕРЕ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ	78
А. О. Карелин, Н. А. Мозжухина, Г. Б. Еремин, И. В. Май, А. Ю. Ломтев, А. В. Киселев ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ДЛЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ И НАДЗОРА	81
М. В. Ким, С. А. Скорюкова, А. А. Быстрова, Е. И. Баранова, С. Н. Пчелина ПОЛИМОРФИЗМ Q192R ГЕНА ПАРАОКСОНАЗЫ 1 И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	86

© К. А. Хмельницкая, А. Я. Гудкова, Е. В. Шляхто, 2015 г.
УДК 612.181

**К. А. Хмельницкая, А. Я. Гудкова,
Е. В. Шляхто**

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ АНГИОГЕНЕЗА

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

Ограниченные возможности современной медицины стимулируют интерес ученых к изучению процессов регенерации, поиску новых подходов в терапии заболеваний. Особое место занимает проблема образования новых сосудов, которая находит свое отражение в понятии ангиогенеза.

Впервые предложил термин «ангиогенез» британский хирург Д. Хантер в 1794 г., описывая рост кровеносных сосудов в рогах оленя. За пределы эмбриологии изучение ангиогенеза вышло, стал интенсивно изучаться с 70-х гг. прошлого века, когда Д. Фолкман в 1971 г. опубликовал в «New England Journal of Medicine» свою гипотезу, что рост и развитие опухоли зависят от ее васкуляризации и опухоль продуцирует в большом количестве фактор, стимулирующий рост сосудов [53]. Вскоре были идентифицированы первый ангиогенный фактор: основной фактор роста фибробластов, bFGF, Ю. Шингом и М. Клагсбрюном (1984), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) Н. Феррара (1989) и другие факторы, участвующие в ангиогенезе [42]. Начались исследования по изучению антагонистов факторов роста сосудов в терапевтических целях в онкологии. Исследователи начали проверять гипотезу улучшения кровоснабжения в ишемизированных тканях путем стимуляции ангиогенеза, был предложен термин «терапевтический ангиогенез» (1993), который также называют биологическим шунтированием, представляющий собой новую тактику улучшения перфузии ишемизированных тканей с помощью усиления естественных, но недостаточных процессов неоваскуляризации. В 1994 г. впервые в клинической практике Д. Иснер применил терапевтический ангиогенез с использованием генной терапии rhVEGF для лечения критической ишемии нижних конечностей IV степени [29]. В 1997 г. впервые Т. Asahara et al. описали выделение особой популяции стволовых клеток костного мозга из моноклеарной фракции — предшественников эндотелиальных клеток (ПЭК) (endothelial progenitor cells, EPC) для ангиогенеза [19].

В 2012 г. С. Яманака и Д. Гордон получили Нобелевскую премию в области физиологии и медицины за открытие индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC), и появилось еще одно направление — получение дифференцированных эндотелиальных клеток (ЭК) из iPS-клеток из тканей различных органов [58, 60]. В настоящее время процессы ангиогенеза время являются областью интенсивных исследований.

Развитие сосудов происходит путем формирования их *de novo* в эмбриогенезе (васкулогенез) и путем роста новых сосудов из уже существующих (ангиогенез), как в эмбриогенезе, так и в постнатальном периоде. Процессы ангиогенеза активно происходят при заживлении ран, в эндометрии во время менструального цикла, в плаценте беременных, при ремоделировании тканей, играют важную роль в патогенезе таких патологических состояний, как сахарный диабет, рост и метастазирование опухолей, формирование атеросклеротических бляшек, ишемической болезни сердца (ИБС) [15].

Процесс ангиогенеза можно условно разделить на несколько этапов (рис. 1): локальное выделение факторов роста и медиаторов воспаления после повреждения тканей, гипоксии при ишемии приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки, далее происходят констрикция ЭК и уменьшение плотности межклеточных контактов, разрушение базальной мембраны (БМ) матриксными металлопротеиназами, миграция ЭК через разрушенную БМ в паренхиму и циркуляция предшественников эндотелиальных клеток (ПЭК) из костного мозга, пролиферация мигрирующих ЭК и дифференциация ПЭК в ЭК под действием ангиогенных факторов, формирование новых незрелых капиллярных петель. В последующем происходит стабилизация и «взросление» первичных сосудистых структур за счет привлечения перicyтов и гладкомышечных клеток (ГМК) в зависимости от величины формирующегося сосуда, которые дифференцируются из мезенхимальных стволовых клеток (МСК), а также из ПЭК, в результате чего происходит организация сложной трехмерной сосудистой сети [10, 59, 60].

Процессы неоваскуляризации ишемизированных тканей осуществляются при участии и взаимодействии нескольких типов клеток сосудистой стенки — ЭК, прогениторных стволовых мезенхимальных стромальных клеток (МСК) и циркулирующих ПЭК. ЭК в условиях ишемии активируются за счет того, что при гипоксии в клетках тканей повышается экспрессия и секреция проангиогенных факторов, прежде всего, VEGF, рецепторы к которому селективно экспрессированы на ЭК. Взаимодействие VEGF с его рецепторами активирует экспрессию протеаз в ЭК, они разрушают межклеточные контакты и БМ, начинают активно делиться

и мигрировать в ишемизированную ткань. С этих основных процессов начинается ангиогенез при ишемии [11, 60].

Другим типом клеток, участвующих в процессах ангиогенеза, являются МСК. МСК дифференцируются в перициты и ГМК, которые локализуются периэндотелиально и способны контактировать с ЭК через поры в БМ. Важным механизмом влияния МСК является паракринный эффект, способность секретировать широкий спектр ангиогенных факторов (фактор роста фибробластов – bFGF, ангиопоэтин-1 – Анг1, интерлейкины, протеазы и др.). При совместном культивировании МСК и ЭК стабилизируются сосудоподобные структуры, образованные ЭК [11]. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в сочетании с ожирением, сахарным диабетом пролиферативная активность МСК существенно снижалась по сравнению со здоровыми донорами [4].

Ключевую роль в процессах ангиогенеза играет особая популяция стволовых клеток, выделенная T. Asahara et al. из циркулирующей мононуклеарной фракции костного мозга – ПЭК [19]. Эти клетки характеризуются экспрессией ряда специфических для предшественников и зрелого эндотелия поверхностных клеточных маркеров CD34, CD133, VEGFR2 (рецепторы 2 типа к VEGF) и др. [25, 34, 50, 59]. Многие авторы относят к ПЭК различные субпопуляции, коэкспрессирующие в различных сочетаниях указанные выше маркеры: CD133+ / CD34+ / VEGFR2+, CD133+ / CD34+, CD133+ / VEGFR2+, CD34+ / VEGFR2+. Такое разнообразие фенотипов предшественников, с одной стороны, по-видимому, обусловлено тем, что точный и единственный фенотип ПЭК до сих пор не определен; с другой стороны, возможно, что указанные фенотипы отражают различные стадии дифференцировки ПЭК [13, 24, 37, 59]. Источниками получения ПЭК могут быть костный мозг, периферическая кровь, фетальные органы кроветворения и пуповинная кровь. ПЭК относят к популяции гематопоэтических (CD34+) стволовых клеток, однако имеются работы, где они были обнаружены ПЭК при дифференцировке мезенхимальных (CD34-) клеток костного мозга. Процесс перехода ПЭК из костного мозга к эндотелию включает 3 этапа: под воздействием ангиогенных факторов роста, цитокинов происходит мобилизация и высвобождение ПЭК из костного мозга, их циркуляция,

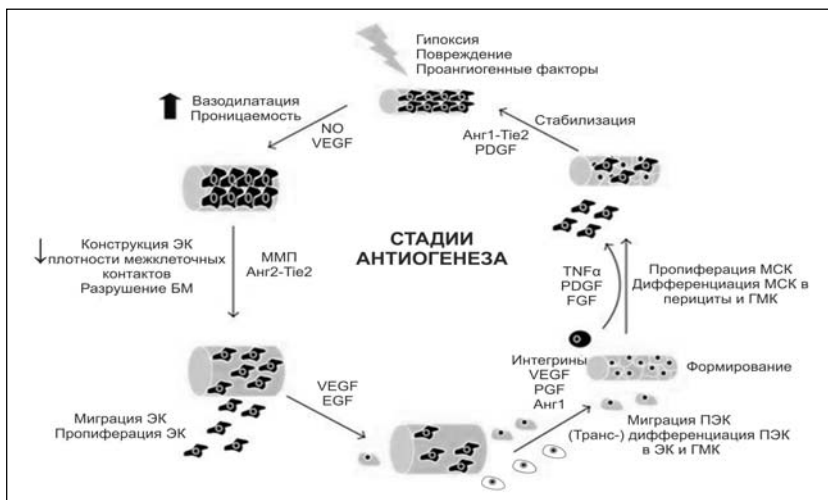


Рис. 1. Стадии ангиогенеза: ЭК – эндотелиальные клетки; БМ – базальная мембрана; MMP – матриксные металлопротеиназы; Анг1 – ангиопоэтин-1; Анг2 – ангиопоэтин-2; МСК – мезенхимальные стволовые клетки; ГМК – гладкомышечные клетки; ПЭК – предшественники эндотелиальных клеток; VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста; EGF – эпидермальный фактор роста; FGF – фактор роста фибробластов; PGF – плацентарный фактор роста; PDGF – тромбоцитарный фактор роста; TNF-α – фактор некроза опухоли-α

далее миграция к месту повреждения сосудов и ишемии тканей и, наконец, встраивание в область повреждения эндотелия сосудистой стенки, участие в реэндотелизации и формировании новых сосудов [25, 34, 37]. Процессы высвобождения стволовых клеток из костного мозга, направленная миграция и встраивание в зоны повреждения и/или ишемии объединяют в понятие «хоуминг». Выделяют «ранние» и «поздние» ПЭК, общими для них являются фенотипические признаки, клеточные маркеры, характерные для эндотелия. Однако по мере дифференцировки, созревания ПЭК их в зрелые ЭК изменяются клеточные маркеры, теряется CD133+, появляется vWF+ (фактор Виллебранда) [50]. В неоваскуляризации ПЭК могут участвовать опосредованно, выделяя множество факторов (рис. 2), которые способствуют процессам ангиогенеза, вазодилатации, уменьшению апоптоза, стимулируют мобилизацию и высвобождение ПЭК. Возможно и прямое участие в ангиогенезе путем вазодилатации, уменьшения апоптоза, стимулируют мобилизацию и высвобождение ПЭК, так и прямое участие в ангиогенезе путем дифференциации ПЭК в зрелые ЭК и трансдифференциации в ГМК сосудистой стенки и кардиомиоциты. Также может происходить процесс слияния (fusion) ПЭК с кардиомиоцитами, приводящий к образованию гибридных клеточных элементов с фенотипом обоих типов клеток [37, 39]. На количество и функциональные способности циркулирующих ПЭК могут оказывать влияние различные сердечно-сосудистые факторы риска, такие как гиперлипидемия,

сахарный диабет, возраст, курение, приводящие к снижению количества и миграционной активности ПЭК; выявлена отрицательная корреляция ПЭК и систолического артериального давления, индекса массы тела. Физическая нагрузка оказывала положительное действие на уровень и функциональную активность ПЭК [24, 37], отмечались более высокие уровни ПЭК у женщин по сравнению с мужчинами [45]. При ИБС имеются неоднозначные сведения, говорящие как о повышении, так и уменьшении уровня ПЭК в крови [27, 34, 45, 50], наличие систолической дисфункции влияло на уменьшение ПЭК [45]. Уровень ПЭК зависел от количества пораженных коронарных сосудов [16, 33], при выполнении коронарной реваскуляризации (баллонной ангиопластики, аорто-коронарного шунтирования) отмечался прирост циркулирующих ПЭК в крови, при этом исчезало достоверное различие между больными и здоровыми. Исходный уровень ПЭК в крови влиял на эффективность генной терапии rhVEGF165 [16]. При ХСН уровень ПЭК в крови снижался по мере нарастания тяжести проявлений и коррелировал с функциональным классом и фракцией выброса левого желудочка [18, 32, 37]; при сочетании с сахарным диабетом 2 типа отмечались еще более низкие значения, причем обратно коррелировали с уровнем гликемии [11]. Также имеются исследования о связи уровня ПЭК в крови и выживаемости, у больных с ИБС при более высоких исходных уровнях ПЭК в крови летальных исходов от сердечно-сосудистых причин отмечалось меньше

[24, 44]. Такие лекарственные препараты, как ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, G-CSF, эритропоэтин, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), в ряде исследований продемонстрировали положительное действие в виде увеличения ПЭК, однако терапия статинами в высоких дозах оказывала ингибирующее действие [24, 35, 37, 43, 45].

В процессах ангиогенеза участвуют многие ангиогенные факторы. Ключевым проангиогенным фактором, который принимает участие практически на всех стадиях ангиогенеза, является VEGF. VEGF-путь – это первый сигнальный путь, активируемый во время васкулогенеза. Участие VEGF-A, одной из 7 изоформ семейства VEGF, в ангиогенезе наиболее доказано, причем различные изоформы VEGF-A, такие как VEGF120, VEGF188, VEGF165, неодинаково значимы [15, 38, 41]. Обсуждается также участие VEGF-B в регуляции клеточной адгезии и миграции в процессах ангиогенеза. В эмбриональном периоде очень важен уровень VEGF, что подтверждается гибелью эмбрионов на 11 – 12-й день внутриутробного развития при выключении одного из аллелей VEGF-A у нокаутных мышей [15]. Рецепторами для VEGF являются обладающие тирекиназной активностью VEGFR-1 (Flk1) и VEGFR-2 (Flk1/KDR), расположенные на поверхности ЭК. В отличие от других факторов роста, стимулирующих пролиферацию многих типов клеток, VEGF является селективным митогеном для эндотелия и гипоксия-зависимым белком, в ответ на гипоксию уровень VEGF может увеличиваться до 30 раз под влиянием HIF-1a (Hypoxia Inducible Factor-1a) [41]. VEGF, активируя синтез эндотелиальной NO-синтазы и образование NO, способствует вазодилатации и стимулирует образование металлопротеаз, разрушающих связи между ЭК и внеклеточным матриксом, тем самым, принимает участие в миграции клеток. В процессе стабилизации и «взросления» вновь образованной незрелой сосудистой сети важно длительное локальное наличие VEGF. Экспрессия генов VEGF и FGF играет определяющую роль в развитии коллатеральных сосудов при ишемии миокарда, описан ряд полиморфизмов гена VEGF-A, связанных с риском развития инфаркта миокарда [48]. При хронической ишемии нижних конечностей отмечалось повышенное образование VEGF CD14+ -клетками популяции мононуклеарной фракции костного мозга, однако эти

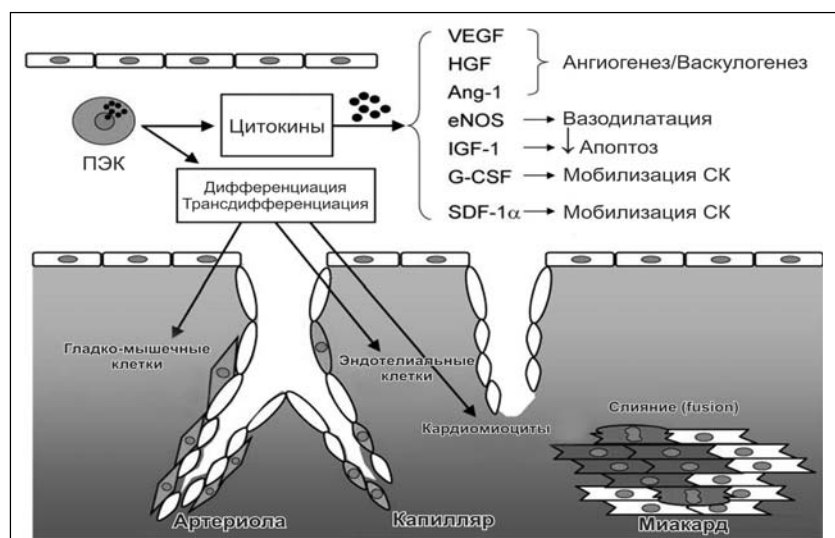


Рис. 2. Участие предшественников эндотелиальных клеток в процессах ангиогенеза: ПЭК – предшественники эндотелиальных клеток; СК – стволовая клетка; VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста; HGF – фактор роста гепатоцитов; Ang1 – ангиопоэтин-1; e-NOS – эндотелиальная NO-синтаза; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; SDF-1 α – фактор стромальных клеток-1 α

клетки были не способны стимулировать образование трубочек, сформированными ЭК *in vitro* [2]. Имеются противоречивые данные о VEGF при ХСН, этого фактора может быть недостаточно для стимуляции ангиогенеза, особенно в сочетании с сахарным диабетом, поскольку гипергликемия негативно отражается на клетках-мишенях VEGF [9]. В настоящее время активно исследуется использование генетических терапевтических конструкций (генная терапия) VEGF, и в ряде последних клинических исследований наиболее эффективной признается генная терапия VEGF165 [3, 22, 41].

Наряду с VEGF, также в ангиогенезе участвуют другие проангиогенные и антиангиогенные факторы. Известно более 30 эндогенных проангиогенных молекул — FGF, PDGF, bFGF, SDF- α , Анг-1, G-CSF и т. д. и антиангиогенных факторов — Анг-2, ангиостатин, эндостатин, ингибитор VEGF и т. д. [38]. Описанный среди первых ангиогенных факторов фактор роста фибробластов (FGF) обладает проангиогенной активностью, FGF-рецепторы экспрессируются на ЭК и ГМК; тромбоцитарный фактор роста (PDGF) участвует в стабилизации и формировании сосудистой сети, привлекая МСК; фактор клеток стромы- α (SDF- α) с его G-белковым трансмембранным рецептором (CXCR4) выполняет ключевую роль в привлечении ПЭК в зону повреждения миокарда — хоуминге — и оказывает прямое проангиогенное действие, индуцируя экспрессию в клетках HIF-1 α и VEGF [60]. Важную роль в процессах эмбрионального и постнатального ангиогенеза играют ангиопоэтин-1 (Анг-1), ангиопоэтин-2 (Анг-2) и их рецептор Tie-2. Анг-1, связываясь с Tie-2-рецептором, который экспрессируется в ЭК, способствует миграции ПЭК, контролирует созревание и стабильность новых кровеносных сосудов. VEGF и Анг-1 играют важные взаимодополняющие роли в процессах ангиогенеза: VEGF является обязательным для формирования первичного сосудистого сплетения, а Анг-1 необходим для стабилизации и созревания ЭК сосудистой стенки. Анг-2 является антагонистом Анг-1 и антагонистическим лигандом для Tie-2-рецептора, синтезируется в ЭК и хранится в органеллах Weibel Palade, быстро высвобождается при клеточной активации, стимулирует апоптоз ЭК, конкурентно ингибирует связывание Анг-1 [55]. Показано повышение Анг-2 и уменьшение Tie-2 с возрастом, положительная связь Анг-2 и Tie-2 с сахарным диабетом, ожирением, гипер-

триглицеридемией, гипертензией, метаболическим синдромом, генетические корреляции с концентрациями Анг-2 и Tie-2 [57]. Анг-2 оказался предиктором общей смертности и ассоциировался с высоким риском сердечно-сосудистой смертности [40].

В последние годы обсуждается новая роль хорошо известного протробогенного маркера повреждения ЭК vWF [14] как антиангиогенного регулятора ангиогенеза, который ингибирует VEGFR2-зависимый сигнальный путь [46], при дефиците vWF ЭК демонстрировали проангиогенный фенотип [52].

Стимуляторы и ингибиторы ангиогенеза оказывают влияние на процессы апоптоза, угнетая или, наоборот, способствуя развитию апоптоза соответственно. Так, функциональными последствиями апоптоза ЭК в эмбриогенезе могут быть смерть эмбриона в результате дефектов сосудистой сети и кровотечений, а в постнатальном периоде — подавление ангиогенеза, сосудистая регрессия [23]. Фактор апоптоза Fas-лиганда, который относится к суперсемейству фактора некроза опухоли, через взаимодействие с Fas-рецептором запускает апоптоз эндотелиоцитов, а внутриклеточные белки семейства Bcl-2 повышают чувствительность ЭК к FAS-апоптозу [31]. Апоптотические ЭК и кардиомиоциты являются источником аннексинов [12]. При ХСН отмечалось повышение апоптотических прогениторных ЭК CD34+ /annexin V+ /propidium I+ по мере увеличения функционального класса (NYHA), снижения фракции выброса левого желудочка [26]. Имеются противоречивые данные о роли регулятора апоптоза p53 в процессах ангиогенеза — как

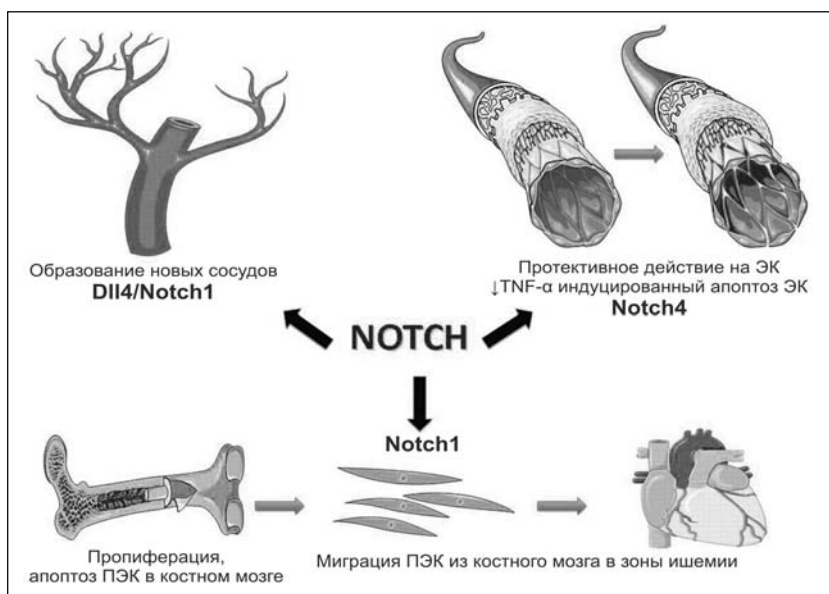


Рис. 3. Notch-сигнальный путь и ангиогенез [61]: ЭК — эндотелиальные клетки; ПЭК — предшественники эндотелиальных клеток; TNF- α — фактор некроза опухоли- α

о его ингибирующем, так и о стимулирующем влиянии [28, 31, 54]. Важными компонентами выживания ЭК в ангиогенезе признаны интегрины ν , при ингибировании сосудистых интегринов инициируется апоптоз ангиогенных клеток [51].

В последние годы активно исследуется Notch-сигнальный путь, играющий важную роль в клеточной дифференциации, пролиферации, процессах апоптоза и ангиогенеза (рис. 3). Notch-путь участвует в эмбриогенезе сердечно-сосудистой системы, развитии и созревании сосудистой стенки коронарных сосудов, репаративных процессах сердца. Нарушения этого сигнального пути могут приводить к врожденным порокам, аномалиям проводящей системы сердца. Notch-сигнальный путь представлен системой Notch-рецепторов и их лигандов, причем эндотелий экспрессирует Notch-рецепторы 1, 4 и Notch-лиганды Delta-like-1, 4 (Dll1, Dll4) и Jagged 1 (Jag1). Notch-путь осуществляет регуляцию трансдифференциации ПЭК в кардиомиоциты, оказывая протективный эффект при ишемии миокарда, и непосредственно участвует в стимуляции процессов ангиогенеза, улучшая перфузию миокарда при ишемии [61]. Также этот сигнальный путь участвует в механизмах дифференциации МСК через взаимодействие с ламинами А/С [1, 6], при воздействии экспрессии Dll1 увеличивалась экспансия гемопоэтических CD34⁺-стволовых клеток пуповинной крови *in vitro* при совместном культивировании с МСК [5]. Dll4/Notch-1 способствуют образованию

новых кровеносных сосудов, при этом Dll4 определяет, сколько отростков образуется от родительского сосуда в процессе ангиогенеза, а Notch-4 защищает ЭК от TNF- α -индуцированного апоптоза. Участвуя в стимуляции пролиферации, хоуминга ПЭК, Notch-1 также стимулирует процессы ангиогенеза, воздействуя на C-X-C chemokine receptor type 4 и повышает высвобождение ПЭК при ишемии миокарда путем регуляции процессов апоптоза в костном мозге [47]. Таким образом, Notch-сигнальный путь играет важную роль в регуляции эндотелиального гомеостаза и неоангиогенеза.

В настоящее время большой интерес для исследователей представляет посттранскрипционная регуляция генома с участием микроРНК (миРНК). МиРНК — это класс эндогенных некодирующих коротких молекул РНК длиной 18 — 25 нуклеотидов, которые были открыты в 1993 г. МиРНК играют важную роль в дифференциации, пролиферации клеток, апоптозе, процессах фиброза и ангиогенеза [8, 20]. Показано, что нарушение функционирования определенных миРНК может приводить к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, атеросклероза, ИБС и ХСН; так, миРНК-25 способствует прогрессированию сердечной недостаточности, при блокировании этой миРНК-25 тормозится прогрессирование ХСН, улучшается функция сердца и выживаемость [56].

В последние годы обнаружено, что в процессах ангиогенеза активную роль играют миРНК [36, 49], но несмотря на то, что объем литературных данных по этой проблеме постоянно расширяется, пока не много известно о посттранскрипционном пути регулирования экспрессии генов, ассоциированных с ангиогенезом. Различные кластеры миРНК, подавляя или активизируя основные процессы, связанные с ангиогенезом, по механизму действия могут быть разделены (рис. 4) на проангиогенные миРНК и антиангиогенные миРНК [7]. Проангиогенные миРНК представлены различными кластерами. Так, миРНК-126, локализованная на хромосоме 9q34.3, закодированная в интроне 7-го гена epidermal growth factor like-7, специфично экспрессируется в ЭК, и генами-мишенями для миРНК-126 являются такие индукторы ангиогенеза, как VEGF и FGF, которые играют важную роль в развитии коллатеральных сосудов при ишемии миокарда [20]. Один из обширных кластеров в геноме человека миРНК 17–92, включающий в себя 7 миРНК (миРНК-17–5p, миРНК-17–3p, миРНК-18a, миРНК-19a, миРНК-20a, миРНК-19-b-1 и миРНК-92–1), регулирует процесс образования сосудов с помощью репрессии антиангиогенного фактора тромбоспондина-1 (TSP-1) и фактора соединительной ткани (CTGF). Другой ген-мишенью для данной группы миРНК является HIF-1 α [7, 30].

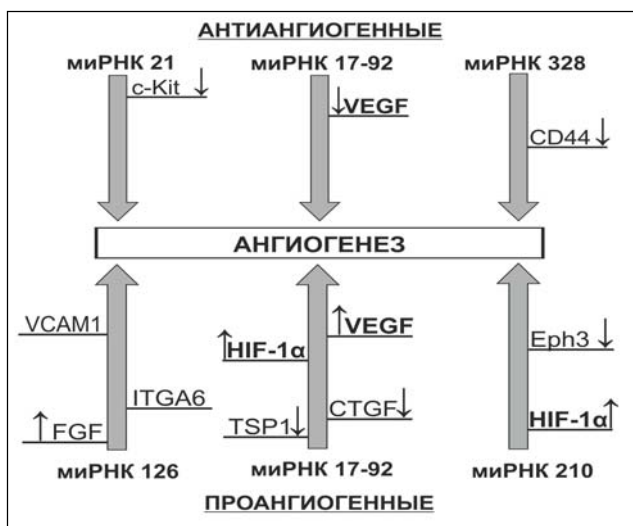


Рис. 4. Регулирование экспрессии генов, ассоциированных с ангиогенезом, с помощью микроРНК [7]. Процессы ангиогенеза регулируются на посттранскрипционном уровне с помощью изменения экспрессии и функций генов, кодирующих белковые факторы, каждый из этих генов служит мишенью для специфических миРНК, которые различным образом регулируют их экспрессию (черными стрелками показан характер изменения экспрессии гена, на который действует данная миРНК)

миРНК-130а — это другой проангиогенный регулятор ангиогенеза ЭК, который изменяет экспрессию генов GAX (GrowthArrest-specific Homeobox) и HOXA5 (HomeoboxA5), снижая экспрессию обоих этих генов. Проангиогенная миРНК-210 является одним из ключевых звеньев при развитии гипоксии, блокирует миграцию и дифференцировку ЭК в результате связывания с генами-мишенями HIF-1 α и эфрина А3 (ephrin-A3, Eph-3). HIF-1 α индуцирует экспрессию миРНК-210 в эндотелиоцитах, а молекулы эфринов контролируют ангиогенный фенотип кровеносных сосудов и играют важную роль в ЭК. МиРНК-210 подавляет экспрессию гена Eph-3 в ответ на гипоксию, способствуя индукции ангиогенеза [36]. К антиангиогенным миРНК относится миРНК-221, которая блокирует пролиферацию ЭК и ангиогенез, связываясь с важным звеном в регулировании ангиогенеза и восстановлении сосудистой стенки геном c-Kit и снижая его экспрессию. Причем уровни ПЭК с миРНК 221/222 значительно повышены у больных с ИБС [8, 20]. МиРНК-328, взаимодействующая с геном рецептора гиалуроновой кислоты CD44, снижает его экспрессию, ослабляя адгезию и миграцию, блокирует образование капиллярных структур. Интересно, что кластер миРНК-17–92, который рассматривался выше, наряду с проангиогенными миРНК, включает в себя и антиангиогенные миРНК, такие как миРНК-15-b, миРНК-16, миРНК-20а и миРНК-20b. Экспрессия этих миРНК существенно снижается при гипоксии, что может быть связано со стабилизацией HIF-1 α . С другой стороны, наличие миРНК-15-b, миРНК-16, миРНК-20а и миРНК-20b существенно снижает экспрессию белка VEGF, уровень экспрессии которого зависит от различных факторов риска и характера течения инфаркта миокарда [36]. Некоторые группы миРНК могут участвовать в регуляции нескольких процессов: так, миРНК21 — в блокировании апоптоза, ангиогенеза и в развитии фиброза. Экспрессия таких факторов, как VEGF и HIF-1 α , может меняться неоднозначно — у этих генов более сложная схема регуляции [7]. Было показано, что повышенная экспрессия VEGF у больных ХСН на уровне РНК не реализовывалась на уровне секреции [9]. В 2008 г. впервые было сообщено о миРНК в циркулирующем кровотоке [21], также обнаружены внеклеточные миРНК в других биологических жидкостях — моче и слюне. Уровни циркулирующих миРНК стабильны у здоровых доноров и могут быстро и значительно изменяться в ходе развития и прогрессирования заболевания [17]. Имеются немногочисленные исследования ангиогенных циркулирующих миРНК: так, отмечались повышенные уровни миРНК-21 у больных с острым коронарным синдромом, миРНК-126 были увеличены у 10 больных с ХСН, и была показана обратная корреляция уровня миРНК-126 с улучше-

нием состояния по двум точкам (снижением функционального класса от IV к III NYHA и концентрации NT-проBNP) по сравнению с контрольной группой [7].

Таким образом, ангиогенез — это комплексный, многофакторный, многоэтапный процесс, в который вовлечены клеточные, гуморальные и молекулярно-генетические механизмы. В настоящее время активно изучаются процессы ангиогенеза в различных областях медицины (онкология, офтальмология, нейрохирургия, акушерство), и, конечно, особенно актуальным является изучение процессов ангиогенеза для сердечно-сосудистых заболеваний с альтернативной идеей использования ангиогенеза для улучшения перфузии в зоне ишемии путем терапевтического ангиогенеза в ишемизированных тканях с применением различных ангиогенных факторов, клеточной, генной терапии и генетически модифицированных стволовых клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданова М. А., Гудкова А. Я., Забирник А. С. и др. Роль ядерных ламинов А/С в остеогенной дифференцировке мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток // Цитология. — 2014. — Т. 56. — № 4. — С. 260–267.
2. Бутылин П. А., Мельн И. А., Зубова Е. С. и др. Анализ ангиогенного потенциала гемопоэтических клеток и их субпопуляций у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей // Трансляционная мед. — 2012. — № 6 (17). — С. 42–48.
3. Деев Р. В., Бозо И. Я., Мжавангазе Н. Д. и др. Фаза 2Б-3 клинического исследования генноиндуцированного терапевтического ангиогенеза (VEGF165) и отсроченное наблюдение за пациентами с хронической ишемией нижних конечностей IIА–III стадий // Сердце и сосуды. — 2013. — Т. 43. — № 3. — С. 77–86.
4. Дмитриева Р. И., Ключкина М. А., Минулина И. Р. и др. Выбор стратегии экспансии мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга, полученных от доноров с сердечной недостаточностью и коморбидностями // Гены и клетки. — 2013. — Т. 8. — № 1. — С. 36–42.
5. Жук С. В. Изучение воздействия экспрессии лигандов Notch в стромальных клетках на экспансию гемопоэтических клеток *in vitro* / С. В. Жук, А. Ю. Зарицкий, Д. В. Моторин, П. А. Бутылин // Трансляционная мед. — 2012. — № 6 (17). — С. 34–41.
6. Забирник А. С. Ламины и ламинопатии: роль в самообновлении и дифференцировке стволовых клеток взрослого организма / А. С. Забирник, А. Я. Гудкова, А. Б. Малашичева, А. А. Костарева // Трансляционная мед. — 2013. — № 6 (23). — С. 77–82.
7. Колобов Г. А. Ишемическая болезнь сердца: регулирование с помощью микроРНК / Г. А. Колобов, М. А. Сазонова, И. А. Собенин, А. Ю. Постнов // Кардиолог. вестн. — 2011. — Т. VI. — № 2 (XVIII). — С. 5–9.
8. Кочетов А. Г., Жиров И. В., Масенко В. П. и др. Перспективы применения микроРНК в диагностике и терапии сердечной недостаточности // Кардиолог. вестн. — 2014. — Т. IX. — № 2. — С. 62–67.
9. Минулина И. Р., Дмитриева Р. И., Анисимов С. В. и др. Функциональные свойства мезенхимных стволовых клеток жировой ткани больных сердечной недостаточностью и

- коморбидностями // Трансляционная мед. — 2012. — № 5 (16). — С. 73–81.
10. Мнихович М. В., Гершон Д., Брикман М. и др. Морфогенетические механизмы клеточных взаимодействий в процессе ангиогенеза // Журн. анатомии и гистопатол. — 2012. — Т. 1. — № 3. — С. 53–65.
11. Парфенова Е. В., Ткачук В. А. Влияние гиперклиземии на ангиогенные свойства эндотелиальных и прогениторных клеток сосудов // Вестник РАН. — 2012. — № 1. — С. 38–44.
12. Петрищев Н. Н., Васина Л. В., Луговая А. В. Содержание растворимых маркеров апоптоза и циркулирующих аннексин V-связанных апоптотических клеток в крови больных острым коронарным синдромом // Вестник Санкт-Петербург. ун-та. — 2008. — № 11 (1). — С. 14–23.
13. Руга М. М., Арефьева Т. И., Соколова А. В. и др. Циркулирующие предшественники эндотелиальных клеток при нарушенном углеводном обмене у больных ишемической болезнью сердца // Сахарный диабет. — 2010. — № 1. — С. 13–20.
14. Ситникова М. Ю., Хмельницкая К. А., Иванов С. Г. и др. Влияние терапии метопрололом-CR/XL на состояние эндотелия, некоторые показатели атеросклероза и системы гемостаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии // Сердечная недостаточность. — 2002. — Т. 3. — № 4. — С. 169–171.
15. Старостин И. В., Талицкий К. А., Булкина О. С. и др. Коллатеральный кровоток в миокарде: роль фактора роста эндотелия сосудов // Кардиология. — 2012. — Т. 52. — № 11. — С. 49–55.
16. Талицкий К. А., Булкина О. С., Арефьева Т. И. и др. Эффективность терапевтического ангиогенеза у больных с хронической ишемией нижних конечностей // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2011. — Т. VI. — № 3. — С. 89–98.
17. Фегоров А. В., Костарева А. А., Галагугза М. М. и др. Перспективы использования микроРНК в качестве биомаркера ишемического повреждения миокарда // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2012. — Т. 1. — № 3. — С. 69–75.
18. Хмельницкая К. А. Процессы ангиогенеза у больных хронической сердечной недостаточностью // 12-я Санкт-Петербург. ассамблея молодых ученых и специалистов: сборник. — СПб.: РГГМУ, 2007. — С. 84.
19. Asahara T., Murohara T., Sullivan A. et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis // Science. — 1997. — № 275. — P. 964–967.
20. Chang T. Y., Huang T. S., Wang H. W. et al. miRNome traits analysis on endothelial lineage cells discloses biomarker potential circulating microRNAs which affect progenitor activities // BMC Genomics. — 2014. — Vol. 15. — № 802. — P. 1–12.
21. Chen X., Ba Y., Ma L. et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases // Cell Res. — 2008. — № 18. — P. 997–1006.
22. Deveza L., Choi J., Fan Y. Therapeutic angiogenesis for treating cardiovascular diseases // Theranostics. — 2012. — Vol. 8. — № 2. — P. 801–814.
23. Dimmeler S., Zeiher A. Endothelial cell apoptosis in angiogenesis and vessel regression // Circulation Research. — 2010. — № 87. — P. 434–439.
24. Fadini G. P., Losordo D., Dimmeler S. Critical reevaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use // Circulation Research. — 2012. — Vol. 110. — P. 624–637.
25. Fadini G. P. A look at the bone marrow predicts the global outcome // Circulation Research. — 2015. — Vol. 116. — P. 232–234.
26. Geft D., Schwartzberg S., Rogowsky O. et al. Circulating apoptotic progenitor cells in patients with congestive heart failure // PLoS ONE. — 2008. — Vol. 3. — № 9. — P. e3238.
27. George A. L., Bangalore-Prakash P., Rajoria S. et al. Endothelial progenitor cell biology in disease and tissue regeneration // Journal of Hematology and Oncology. — 2011. — № 4 (24). — P. 1–8.
28. Ghahremani M., Goossens S., Nittner. URL: <http://www.nature.com/cdd/journal/v20/n7/full/cdd201312a.html> - aff3 D. et al. p53 promotes VEGF expression and angiogenesis in the absence of an intact p21-Rb pathway // Cell Death and Differentiation. — 2013. — P. 888–897.
29. Isner J. M. et al. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF165. URL: http://www.biomedexperts.com/Abstract_bme/8709735/Clinical_evidence_of_angiogenesis_after_arterial_gene_transfer_of_phVEGF165_in_patient_with_ischaemic_limb_in_patient_with_ischaemic_limb // Lancet. — 1996. — № 348 (9024). — P. 370–374.
30. Jakob P., Landmesser U. Role of microRNAs in stem/progenitor cells and cardiovascular repair // Cardiovascular Research. — 2012. — № 93. — P. 614–622.
31. Johnson A., DiPietro L. Apoptosis and angiogenesis: an evolving mechanism for fibrosis // The FASEB J. — 2013. — Vol. 27. — № 10. — P. 3893–3901.
32. Khmel'nitskaya K. A., Shlyakhto E. V. CD34+ and endothelial progenitor cells in patients with chronic heart failure // Eur. Heart J. — 2011. — Vol. 32. — P. 918.
33. Khmel'nitskaya K. A., Shlyakhto E. V. The circulating endothelial progenitor cells decreased in patients with angiographically significant coronary artery diseases and chronic heart failure // Eur. J. of Heart Failure. — 2013. — Vol. 15 (1). — P. s299.
34. King T. F., McDermott J. H. Endothelial progenitor cells and cardiovascular disease // J. Stem Cells. — 2014. — № 9 (2). — P. 93–106.
35. Korah M., Jarajapu Y., Grant M. et al. Pharmacological modulators of endothelial progenitor cell therapy: implications for treatment with thiazolidinediones // J. Pharmacol Clin Toxicol. — 2013. — Vol. 1. — № 1. — P. 1–6.
36. Landskroner-Eiger S., Moneke I., Sessa W. C. miRNAs as Modulators of Angiogenesis // J. CSH Perspective in Medicine. — 2013. — № 3 (2). — P. 1–13.
37. Lee P. S., Poh K. K. C. Endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases // World J Stem Cells. — 2014. — Vol. 6. — № 3. — P. 355–366.
38. Li N., Wang C., Jia L. et al. Heart regeneration, stem cells, and cytokines // Regenerative Medicine Research. — 2014. — Vol. 2. — № 6. — P. 1–6.
39. Liu H. B., Gong Y. F., Yu C. J. et al. Endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases: from biomarker to therapeutic agent // Regenerative Medicine Research. — 2013. — Vol. 1. — № 9. — P. 1–5.
40. Lorbeer R., Baumeister S. E., Dorr M. et al. Circulating angiopoietin-2, its soluble receptor Tie-2, and mortality in the general population // European Journal of Heart Failure. — 2013. — Vol. 15. — № 12. — P. 1327–1334.
41. Muona K. Safety of VEGF gene therapy in cardiovascular diseases // Dissertations in Health Sciences. Publications of the University of Eastern Finland (Department of Biotechnology and Molecular Medicine). — 2013. — 95 p.
42. Nachman R. L. Endothelium: from cellophane to orchestral maestro // The Jour. of Clinical Investigation. — 2012. — Vol. 122. — № 3. — P. 796–797.
43. Nagai T., Komuro I. Gene and cytokine therapy for heart failure: molecular mechanisms in the improvement of cardiac function // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 2012. — Vol. 303. — № 5. — P. 501–512.

44. Patel R. S., Li Q., Ghaseemzadeh N. et al. Circulating CD34⁺ progenitor cells and risk of mortality in a population with coronary artery disease // *Circulation Research*. — 2015. — Vol. 116. — P. 289–297.

45. Pelliccia F., Greco C., Franzoni F. et al. Endothelial Progenitor Cells in Coronary Artery Disease: The 5-Year Experience at a Single Center // *Cardiology and Angiology: An International Journ.* — 2013. — Vol. 1. — № 1. — P. 1–8.

46. Randi A. M., Laffan M. A., Starke R. D. Von Willebrand Factor, Angiodysplasia and Angiogenesis // *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* — 2013. — № 5 (1). — P. e2013060.

47. Rizzo P., Miele L., Ferrari R. The Notch pathway: a crossroad between the life and death of the endothelium // *Eur. Heart J.* — 2013. — Vol. 34. — P. 2504–2509.

48. Rogers M. S., D'Amato R. J. Common Polymorphisms in Angiogenesis // *J. CSH Perspective in Medicine*. — 2012. — № 2 (9). — P. 1–20.

49. Seeger F. H., Zeiher A. M., Dimmeler S. MicroRNAs in stem cell function and regenerative therapy of the heart // *ArteriosclerThrombVasc Biol.* — 2013. — № 33. — P. 1739–1746.

50. Siddique A., Shantsila E., Lip G. Y. H. et al. Endothelial progenitor cells: what use for the cardiologist? // *Journal of Angiogenesis Research*. — 2010. — Vol. 2. — № 6. — P. 1–13.

51. Somanath P. R., Ciocea A., Byzova T. V. Integrin and growth factor receptor alliance in angiogenesis // *Cell BiochemBiophys*. — 2009. — № 53 (2). — P. 53–64.

52. Starke R. D. et al. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis // *Blood*. — 2011. — Vol. 117. — № 3. — P. 1071–1080.

53. Stephenson J. A., Goddard J. C., Al-Taani O. et al. Tumour angiogenesis: a growth area — from John Hunter to Judah Folkman and Beyond // *J. of Cancer Research*. — 2013. — ID 895019. — P. 1–6.

54. Teodoro J. G. et al. Inhibition of tumor angiogenesis by p53: a new role for the guardian of the genome // *J. of Molecular Medicine*. — 2007. — Vol. 85. — № 11. — P. 1175–1186.

55. Thurston G., Daly C. The complex role of angiotensin-2 in the angiotensin — Tie signaling pathway // *J. CSH Perspective in Medicine*. — 2012. — № 2 (4). — P. 1–13.

56. Wahlquist C., Jeong D., Rojas-Munoz A. et al. Inhibition of miR-25 improves cardiac contractility in the failing heart // *Nature*. — 2014. — Vol. 508. — № 7497. — P. 531–535.

57. Wolfgagng L., Zachariah J. P., Xanthakis V. et al. Clinical and genetic correlates of circulating angiotensin-2 and soluble Tie-2 in the community // *Circulation: Cardiovascular Genetics*. — 2010. — Vol. 3. — № 3. — P. 300–306.

58. Yamamoto T., Shibata R., Ishii M. et al. Therapeutic reendothelialization by induced pluripotent stem cells after vascular injury — brief report // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2013. — Vol. 33. — № 9. — P. 2218–2221.

59. Yoder M. C. Human Endothelial Progenitor Cells // *J. CSH Perspective in Medicine*. — 2012. — № 2 (9). — P. 1–15.

60. Zang L., Qungbo X. Stem/Progenitor cells in vascular regeneration // *Atheroscler. TrombVasc Biol.* — 2014. — Vol. 34. — № 6. — P. 1114–1119.

61. Zhou X. L. et al. Role of Notch signaling in the mammalian heart // *Br. J. Med. Biol. Research*. — 2014. — Vol. 47. — № 1. — P. 1–10.

РЕЗЮМЕ

К. А. Хмельницкая, А. Я. Гудкова, Е. В. Шлякто

Современные представления о клеточно-молекулярных механизмах ангиогенеза

В обзоре представлены современные научные литературные данные, рассмотрены проведенные исследования, посвященные изучению молекулярных, клеточных и генетических механизмов в процессах ангиогенеза. Авторы детально анализируют этапы процесса ангиогенеза, роль ведущих проангиогенных и антиангиогенных факторов, факторов апоптоза, обладающих различной направленностью в регуляции развития кровеносных сосудов. Проводится подробный анализ роли особой популяции стволовых клеток костного мозга — предшественников эндотелиальных клеток — в процессах неоваскуляризации. Обсуждаются и анализируются участие VEGF-, Ang/Tie-зависимых и Notch-сигнальных путей, посттранскрипционной регуляции генома с участием микроРНК в процессах ангиогенеза.

Ключевые слова: ангиогенез, ангиогенные факторы, антиангиогенные факторы, факторы апоптоза, стволовые клетки, предшественники эндотелиальных клеток, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, Notch, микроРНК.

SUMMARY

K. A. Khmel'nitskaya, A. Y. Gudkova, E. V. Shlyakhto

Modern conception about cellular and molecular mechanisms of angiogenesis

The review contains modern scientific literary data, recently conducted studies, which devoted to studying of molecular, cellular and genetic mechanisms in processes of angiogenesis. The authors describe in detail angiogenesis stages, value of the main proangiogenic and antiangiogenic factors, apoptosis factors, which have different orientation in regulation of blood vessels development. Role of a special population of bone marrow-derived stem cells — endothelial progenitor cells (EPC) in the neovascularization is analyzed. Participation of VEGF-dependent, ANG/Tie-dependent and Notch-signaling pathways, posttranscription regulation of a genome with participation of microRNA in angiogenesis processes are discussed and reviewed.

Key words: angiogenesis, angiogenic factors, antiangiogenic factors, apoptosis factors, stem cells, endothelial progenitor cells, vascular-endothelial growth factor, Notch, microRNA.

© Л. В. Кочорова, В. В. Елохин, 2015 г.
УДК 614.88(471.26)

Л. В. Кочорова, В. В. Елохин

МНЕНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА ОБ УСЛОВИЯХ И УРОВНЕ ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ В ОТДЕЛЕНИЯХ БОЛЬНИЦЫ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ г. КАЛИНИНГРАДА

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

ВВЕДЕНИЕ

Современный этап развития общества сопровождается значительным ростом потребности населения в экстренной помощи, особенно на госпитальном этапе. Данный процесс связан как с ростом травматизма, и в первую очередь дорожно-транспортного, который в 70 % случаев является причиной сочетанных травм у пострадавших, так и с «омоложением» социально-значимых заболеваний, таких как болезни системы кровообращения. Поэтому все большее внимание уделяется росту эффективности деятельности стационаров, оказывающих данный вид медицинской помощи, в том числе в больницах скорой помощи, обеспечивающих круглосуточное оказание экстренной специализированной медицинской помощи по основным клиническим профилям [1, 2].

Оценка медицинским персоналом уровня оказания медицинской помощи в больнице скорой помощи методом социологического опроса позволяет детально охарактеризовать проблемы больницы скорой медицинской помощи, расположенной в одном из крупных областных центров СЗФО, и помогает органам управления здравоохранением вырабатывать управленческие решения по повышению эффективности работы не только больницы скорой помощи, но и других стационаров, оказывающих экстренную медицинскую помощь.

Результаты социологического опроса врачей и среднего медицинского персонала больницы скорой помощи г. Калининграда, проведенного в 2014 г., приводятся в данной статье.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Социологический опрос по оценке условий и уровня организации работы стационара проводился по специально разработанной анкете, состоящей из трех блоков. 1-й блок включал вопросы, позволяющие дать общую социально-демографическую

характеристику участников исследования: пол, возраст, стаж работы по специальности и в данном учреждении, занимаемая должность. 2-й блок вопросов касался изучения удовлетворенности врачей и среднего медицинского персонала организацией труда в их отделении, степенью нагрузки, уровнем заработной платы, условиями работы, медицинским оборудованием и лекарственным обеспечением отделения, психологическим климатом в больнице, взаимодействием с врачами и медицинскими сестрами в других подразделениях больницы. 3-й блок — оценка доступности и качества скорой медицинской помощи для населения.

В больнице скорой медицинской помощи г. Калининграда работают 130 врачей и 206 средних медицинских работников. Рассчитанное для репрезентативности проведенного исследования необходимое число наблюдений составило 98 для врачей и 136 для среднего медицинского персонала. Мы раздали врачам 130 анкет, а возвращено было 124, что составляет 96,0%; среднему медицинскому персоналу — 204 анкеты, возвращено было 196, что составляет 95,2% и свидетельствует о достоверности полученного материала.

При статистической обработке использовались расчеты экстенсивных и интенсивных показателей, средних арифметических величин и показателей, были рассчитаны ошибки для показателей и рассчитана оценка достоверности разности результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных статистических данных показал, что в целом большая часть респондентов (66,7 %) оценили условия своей работы на 4 и 5 баллов, однако почти каждый третий (28,2 %) поставил 3 балла, а 5,1 % оценили только на 2 балла. Средний балл оценки составил $3,75 \pm 0,3$, т. е. значительная часть врачей и медицинских сестер больницы испытывают на работе определенные неудобства, которые могут влиять на эффективность их труда.

Интересно, что среди врачей, не имеющих квалификационной категории, больше всего вполне удовлетворенных условиями работы (средний балл составил $3,92 \pm 0,2$). Среди врачей с высшей категорией средняя оценка ниже и составляет только $3,4 \pm 0,5$ балла.

На оценку условий работы медицинских работников влияет степень нагрузки на основном рабочем месте. Более половины врачей и почти $\frac{2}{3}$ медицинских сестер оценили нагрузку как высокую (53,0 и 61,5 % соответственно), только чуть более $\frac{1}{3}$ врачей (39,8 %) и 28,6 % медицинских сестер оценили нагрузку как нормальную; минимальная доля респондентов в обеих группах оценили нагрузку как низкую (1,3 % врачей и 1,1 % медицинских

сестер). Среди заведующих отделениями никто не оценил степень своей нагрузки как низкую.

Известно, что сверхнормативная нагрузка способствует возникновению повышенной утомляемости работника, наносит ущерб его здоровью и тем самым вызывает у него негативные эмоции по отношению к организации и условиям своей работы [3]. Анализ ответов показал, что почти половина респондентов (44,8 %) работали по совместительству (в том числе 81,0 % – по внутреннему совместительству в своих отделениях) и, следовательно, имели повышенную нагрузку.

Достаточное обеспечение больниц современным медицинским оборудованием является весьма важной составляющей организации эффективной работы. Только чуть больше половины респондентов (52,3 %) оценили медицинское оборудование в своих отделениях на 4 и 5 баллов, тогда как более одной трети (38,5 %) оценили только на 3 балла, и почти каждый десятый респондент (9,3 %) поставил лишь 2 балла. В среднем обеспеченность медицинским оборудованием в отделениях больницы респонденты оценили на $3,53 \pm 1,2$ балла.

На оценку уровня медицинского оборудования разных отделений больницы влияют ряд факторов, например, занимаемая должность, стаж работы, возраст [3].

Так, врачи отделений оказались более пессимистичны в оценке данного аспекта, чем заведующие отделениями и средний медицинский персонал. Среди врачей отделений только 45,3 % оценили оборудование отделений на 4 и 5 баллов, а 37,3 % оценили на 3 балла, и почти каждый пятый (17,3 %) – на 1 и 2 балла (8,0 и 9,3 % соответственно) (средний балл составил $3,3 \pm 0,8$). В группе заведующих отделениями половина оценили медицинское оборудование на отделении на 4 и 5 баллов и столько же – на 3 балла; соответственно, никто не поставил низкие оценки, а средний балл составил $3,54 \pm 0,19$. Выше всего оценил медицинское оборудование на отделениях больницы средний медицинский персонал (средняя оценка составила $3,67 \pm 0,74$ балла).

Можно отметить, что наиболее низко (2,6 балла) уровень обеспечения медицинским оборудованием на своем отделении оценили врачи и средние медработники отделений урологии и отделения травматологии (3,0 балла), а наивысший балл поставили работающие в отделении лучевой диагностики (4,5 балла), при этом доля отличных оценок составила 75,0 %.

Вызывает беспокойство тот факт, что наибольшая часть респондентов, оценивших оборудование на 1 балл, оказалась на отделении кардиологии (18,8 %) (средняя оценка – $3,47 \pm 0,6$ балла).

Анализ результатов социологического опроса показал, что только 29,3 % высоко оценили лекарственное обеспечение отделений больницы (на 4 и 5 баллов), еще $\frac{1}{3}$ (36,8 %) – на 3 балла, и еще столько

же (33,9 %) указали, что их отделения обеспечиваются лекарствами плохо и очень плохо (1 и 2 балла) (средняя оценка составила только $2,9 \pm 0,81$ балла).

Из числа заведующих отделениями только каждый четвертый оценил лекарственное обеспечение отделений на 4 и 5 баллов, половина считают лекарственное обеспечение удовлетворительным, и 25,0 % считают его недостаточным (средний балл оценки составил $3,1 \pm 0,88$).

Чуть выше оценили лекарственное обеспечение отделений медицинские сестры, средний балл составил $3,2 \pm 0,81$.

Ниже среднего оценили лекарственное обеспечение в отделениях кардиологии ($2,17 \pm 0,12$) и урологии ($2,6 \pm 0,14$). В отделении кардиологии наиболее пессимистично оценили лекарственное обеспечение обычные врачи (средний балл $1,8 \pm 1,1$).

В целом оценка респондентами лекарственного обеспечения отделений оказалась значительно ниже, чем обеспеченности отделений медицинским оборудованием и удовлетворенности условиями работы в целом ($2,9 \pm 0,81$; $3,53 \pm 0,7$ и $3,75 \pm 0,3$ балла соответственно).

Определенное влияние на эффективность деятельности медицинского персонала больницы имеет психологический климат в коллективе. По результатам исследования можно утверждать, что психологический климат в отделениях больницы скорой помощи оценивается респондентами довольно высоко. Так, каждый пятый (27,8 %) оценил психологический климат в коллективе на «отлично», большая часть (47,7 %) – на «хорошо», только 10,0 % оценили «удовлетворительно», а 6,5 % – «неудовлетворительно», и значительная часть (8,0 %) не смогли ответить на вопрос.

Можно констатировать, что психологический климат в коллективах отделений оценивается достаточно высоко, что с учетом неудовлетворенности другими факторами свидетельствует об эффективной работе руководства больницы скорой помощи с персоналом.

Респондентам также было предложено оценить удовлетворенность уровнем заработной платы, в связи с тем, что именно заработная плата играет ведущую роль, влияя в итоге на качество и эффективность выполнения функциональных и должностных обязанностей [4].

Анализ результатов ответов показал, что уровень заработной платы медицинскими работниками базового стационара был оценен очень низко. Из общего числа респондентов только каждый десятый (9,2 %) полностью удовлетворен уровнем заработной платы, почти каждый третий (29,3 %) удовлетворен «не совсем», а более половины (55,7 %) заработной платой абсолютно не удовлетворены.

Наибольший удельный вес респондентов, полностью удовлетворенных уровнем своей заработ-

ной платы, оказался среди медицинских работников, не имеющих квалификационной категории и имеющих высшую категорию (по 10,0 %). Данное распределение ответов, скорее всего, связано с тем, что медработники, не имеющие квалификационной категории, осознают, что получают в настоящее время максимально возможную заработную плату, а у работников с высшей квалификационной категорией заработная плата, естественно, выше, чем у других категорий.

В создании оптимальных условий работы медицинских работников в больнице, от которых зависит степень ее эффективности, значительную роль играет организация труда, которая во многом определяется и зависит от различных факторов [3].

Необходимо отметить, что только $1/3$ респондентов (29,3 %) считают организацию труда на отделении удовлетворительной, еще 13,2 % — неудовлетворительной, большинство (51,1 %) — «не совсем» удовлетворительной, еще 6,3 % не ответили на вопрос.

Несомненно, участники социологического опроса связывают организацию труда с уровнем обеспеченности отделений медицинской техникой и лекарственным обеспечением.

Среди тех, кто оценил медицинское оборудование отделений на 1 балл, 16,7 % были не удовлетворены организацией труда в отделениях больницы, тогда как среди тех, кто оценил оборудование на 5 баллов, таких ответов не было. Из тех участников анкетирования, кто оценил лекарственное обеспечение отделений на 1 балл, только 16,7 % были полностью удовлетворены организацией труда, тогда как среди респондентов, оценивших лекарственное обеспечение на 5 баллов, доля аналогичных ответов была почти в 3 раза больше и составила 51,6 %.

Достаточно важным фактором, влияющим на оценку организации труда в ЛПУ, является уровень преемственности в работе врачей разных отделений. Особенно большое значение преемственность имеет в работе медицинского персонала стационаров [4].

Взаимодействие (преемственность) с врачами других специальностей все участники социологического опроса оценили довольно высоко. Из общего числа респондентов почти $2/3$ (62,1 %) вполне удовлетворены преемственностью в работе с врачами других подразделений больницы, еще 26,4 % удовлетворены «не совсем», и только 5,2 % абсолютно не удовлетворены взаимодействием с врачами других отделений, и 6,3 % не ответили на вопрос.

Заведующие отделениями заметно выше оценили взаимодействие в базовой больнице, чем врачи отделений: абсолютно удовлетворены преемственностью $3/4$ (75,0 %) заведующих отделениями и 65,3 % врачей соответственно.

Учитывая тот факт, что непосредственно общаются между собой в процессе лечения пациентов

врачи отделений, их мнения по данному вопросу более объективны, поэтому объяснимо, что среди последних были респонденты, совершенно не удовлетворенные взаимодействием с врачами других отделений, однако доля таких ответов составила только 4,0 %. Также естественно, что наименьшая доля респондентов, полностью удовлетворенных взаимодействием с врачами других отделений, оказалась среди медицинских сестер (58,2 %), так как данный контингент не часто общается непосредственно с врачами других отделений, а в большинстве случаев — со средним медицинским персоналом, поэтому их ответы по данному вопросу не могут быть объективными.

При этом более $1/3$ (36,5 %) врачей, удовлетворенных организацией труда, вполне удовлетворены также и взаимодействием с врачами других отделений, а среди респондентов, абсолютно недовольных взаимодействием, доля таких ответов составила только 10,0 %.

Из общего числа участников социологического исследования почти половина (47,9 %) высказали свои предложения по повышению эффективности деятельности больницы скорой помощи.

Среди всех высказанных предложений 1-е ранговое место заняло, как и следовало ожидать, предложение о необходимости увеличения финансирования больницы и увеличения заработной платы. Данное предложение высказали 50 человек из 100 опрошенных. На 2-м месте (27,8 из 100 опрошенных) оказались предложения о дальнейшем улучшении обеспечения больницы новым медицинским оборудованием. На 3-м месте (20,3 из 100 опрошенных) — предложения об улучшении лекарственного обеспечения, а 10 человек из 100 высказали необходимость повысить статус врачей и среднего медицинского персонала.

Таким образом, можно констатировать, что значительная часть врачей больницы испытывают на работе определенные неудобства, которые могут влиять на эффективность их труда, а также отмечают недостаточное обеспечение отделений лекарственными препаратами и медицинским оборудованием. Данные обстоятельства требуют углубленного исследования и принятия определенных управленческих решений, учитывая постоянно высокое число госпитализируемых в стационар больных [5].

Результаты проведенного социологического опроса позволили детально охарактеризовать проблемы базового стационара, что может позволить органам управления здравоохранением области выработать управленческие решения по повышению эффективности работы не только больницы скорой помощи г. Калининграда, так как комплекс сходных проблем характерен и для других стационаров города и области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багненко С. Ф., Стожаров В. В., Мирошниченко А. Г. Организация и оказание скорой медицинской помощи пострадавшим в ДТП. — СПб., 2011. — 400 с.

2. Багненко С. Ф., Мирошниченко А. Г., Архипов В. В. Совершенствование экстренной медицинской помощи — основа реформирования здравоохранения России // Скорая мед. помощь. — 2001. — № 4. — С. 11–15.

3. Бисюк Ю. В., Зимарин Г. И., Рагушкевич В. Л. и др. Оптимальная модель организации скорой медицинской помощи в крупном промышленном городе // Скорая мед. помощь. — 2006. — № 1. — С. 8–10.

4. Гусев А. О., Додонова И. В., Макаридзе А. О. Качество медицинской помощи в отделениях восстановительного лечения кардиологического профиля с точки зрения врачей-экспертов и пациентов таких отделений // Эконом. науки. — 2011. — № 7 (80). — С. 77–81.

5. Парфенов В. Е., Мирошниченко А. Г., Барсукова И. М. Актуальные вопросы скорой медицинской помощи на современном этапе // Здоровье нации. — 2012. — № 4 (11). — С. 16–19.

РЕЗЮМЕ

Л. В. Кочорова, В. В. Елохин

Мнение медицинского персонала об условиях и уровне организации работы в отделениях больницы скорой медицинской помощи г. Калининграда

Приведены некоторые результаты углубленного социологического исследования врачей и средних медицинских работников больницы скорой медицинской помощи. В процессе исследования изучалось мнение об особенностях организации работы в отделениях больницы скорой помощи г. Калининграда.

Ключевые слова: скорая медицинская помощь, госпитальный этап скорой помощи, условия работы медицинского персонала.

SUMMARY

L. V. Kochorova, V. V. Elohin

Opinion of medical staff about conditions and level of organization of work at the ambulance hospital departments

The article presents some results of an in-depth sociological study of doctors and nurses in the emergency hospital. In the research process the opinion about peculiarities of the organization of work at the ambulance hospital department was studied, Kaliningrad.

Key words: ambulance, ambulance hospital phase, working conditions for medical personnel.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 616.12:615.859-082.8

Н. И. Вишняков, А. О. Гусев,
А. О. Макаридзе, И. В. Додонова

АНАЛИЗ МНЕНИЯ БОЛЬНЫХ О КАЧЕСТВЕ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ В ОТДЕЛЕНИЯХ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С РАЗНОЙ ИНТЕНСИВНОСТЬЮ УХОДА И ЛЕЧЕНИЯ

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

ВВЕДЕНИЕ

Одним из актуальных вопросов организации медицинской помощи больным с любыми заболеваниями, в том числе и с острым инфарктом миокарда (ОИМ), продолжает оставаться качество медицинской помощи. В структуре многокомпонентного контроля качества медицинской помощи не последнее место занимает анализ удовлетворенности пациентов качеством полученной помощи. Понятно, что пациенты, которые в абсолютном большинстве не являются специалистами в области медицины и организации медицинской помощи, о качестве такой помощи судят в основном по косвенным признакам —

это, прежде всего, деонтологические аспекты поведения врачей и медсестер и организация бытовых условий пребывания в стационаре [1, 3].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения мнения пациентов о качестве стационарной помощи по специально разработанной анкете нами был проведен опрос в двух крупных многопрофильных стационарах 250 пациентов кардиологического отделения для больных ОИМ с интенсивной терапией и 250 пациентов отделения медицинской реабилитации для таких больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Абсолютное большинство респондентов (84,2%) кардиологического отделения считают отношение врачей отделения к больным «внимательным и заботливым», и только 15,8% полагают, что отношение врачей было лишь «формально вежливым».

В отделении медицинской реабилитации (МР) также абсолютное большинство респондентов (86,9%) выразили полное удовлетворение отношением врачей к пациентам, так как посчитали такое отношение внимательным и заботливым. Правда, каждый 10-й респондент (10,0%) считает отношение врачей лишь формально вежливым, а еще 3,1% не смогли ответить на этот вопрос. Некоторые отличия в оценке деонтологических аспектов поведения врачей наблюдаются у респондентов разного пола и возраста.

Весьма важную роль в организации лечения и, особенно, ухода за больными ОИМ играют медсестры. Понятно, что медсестра проводит с больным значительно более длительное время (круглосуточно), чем врач, который имеет контакт с больным, как правило, во время ежедневного обхода. Правда, если врач у больного обычно один, то медсестры, работая по графику, меняют друг друга [2]. Из общего числа респондентов кардиологического отделения уже несколько меньшая доля (70,1 %) по сравнению с оценкой врачей нашли отношение медсестер к пациентам «внимательным и заботливым», еще 16,2 % признали отношение медсестер к больным в среднем лишь «формально вежливым», а 13,7 % отметили, что различные медсестры относятся к больным по-разному.

И в оценке отношения к пациентам сестринского персонала, как и в оценке отношения к пациентам врачей, женщины оказались более требовательными, чем мужчины.

Так же, как и при оценке отношения врачей к пациентам, оценка отношения медсестер имеет определенные колебания у респондентов разного возраста.

При сопоставлении оценок отношения к пациентам врачей и медсестер оказалось, что только 70,7 % респондентов считают отношение и врачей, и медсестер внимательным и заботливым, а еще 8,8 % — лишь формально вежливым. Каждый 5-й респондент (20,5 %) либо по-разному оценил отношение врачей и медсестер, либо по-разному оценил отношение различных медсестер. Поэтому работа среди медицинского персонала, особенно среди медсестер, по повышению соблюдения деонтологических требований не представляется лишней.

В отделении МР средние медицинские работники важную роль играют как в организации ухода и наблюдения за больными, так и при проведении лечения. Так же, как и при оценке деонтологических аспектов поведения врачей, большинство респондентов (84,3 %) оценили отношение медсестер как внимательное и заботливое, правда, еще 12,3 % считают это отношение лишь формально вежливым, а 2,2 % — разных медсестер по-разному.

В отделении МР, в отличие от кардиологического отделения для больных ОИМ, так же, как и при оценке деонтологических аспектов поведения врачей, наоборот, мужчины оказались более требовательными и несколько ниже, чем женщины, оценили отношение медсестер. С увеличением возраста респондентов наблюдается увеличение доли пациентов с однозначно положительной оценкой отношения к больным среднего медицинского персонала [3].

Одним из актуальных вопросов является уровень бытовых условий пребывания в стационаре и, прежде

всего, качество больничного питания, белья и санитарно-гигиенической обстановки. Одной из сложных проблем в стационаре является организация высококачественного больничного питания, которое могло бы удовлетворить потребности людей с разными вкусами и материальными возможностями. Между тем средний балл оценки качества питания (по 5-балльной шкале) оказался сравнительно высоким — $3,78 \pm 0,3$ балла в кардиологическом отделении и чуть ниже, $3,35 \pm 0,08$ балла, в отделении МР.

В определенной мере качество медицинского ухода связано у пациентов и с качеством больничного белья. Следует отметить, что, в отличие от питания, вопрос обеспечения больничным бельем больных является достаточно успешно решенным. Средняя оценка качества белья составляет $4,34 \pm 0,1$ балла в кардиологическом отделении и $4,80 \pm 0,11$ балла у пациентов отделения МР.

Таким образом, следует отметить, что бытовые условия пребывания в изученном стационаре больных с ОИМ и в отделении МР, во-первых, оцениваются респондентами вполне удовлетворительно, а во-вторых, в связи с тем, что уровень требований к бытовым условиям у пациентов, имеющих хорошее материальное положение, несколько выше, чем у пациентов с удовлетворительным и, тем более, неудовлетворительным материальным положением, очевидно, для первых вполне актуален вопрос о расширении палат с повышенным комфортом и содержанием таких палат за счет личных средств пациентов.

Интегрированной оценкой качества медицинской помощи являются ответы респондентов на прямой вопрос об уровне удовлетворенности пациентов качеством такой помощи. Разумеется, на степень удовлетворенности пациентов качеством медицинской помощи первостепенное влияние оказывают результаты лечения и состояние и самочувствие больного, но в определенной мере на данный показатель влияют деонтологические аспекты поведения медицинского персонала и бытовые условия пребывания больного в стационаре [1, 4].

Прежде всего, следует отметить, что среди опрошенных пациентов совершенно не оказалось таких, которые качеством стационарной помощи остались бы полностью неудовлетворенными. Абсолютное большинство пациентов кардиологического отделения (80,5 %) качеством стационарной помощи удовлетворены полностью, а 19,5 % — «не совсем».

Больные разного пола удовлетворены качеством стационарной помощи практически одинаково: полностью удовлетворенными оказались 80,0 % мужчин и 81,3 % женщин. В то же время уровень удовлетворенности качеством стационарной помо-

щи имеет небольшие различия у респондентов разного возраста. Если в группе респондентов до 60 лет полностью удовлетворены качеством полученной помощи 88,6 % респондентов, то в группе лиц пожилого возраста (60–74 лет) – только 75,6 %, и чуть больше (77,8 %) среди респондентов 75 лет и старше.

В отделении МР еще большая доля пациентов (84,5 %) качеством медицинской помощи остались вполне удовлетворены, и только 9,3 % остались удовлетворенными «не совсем». Правда, еще 6,2 % не смогли ответить на этот вопрос.

Определенные, хотя и не очень большие различия в уровне удовлетворенности качеством медицинской помощи имеют место у респондентов разного пола и возраста.

Безусловно, основное влияние на степень удовлетворенности респондентов качеством медицинской помощи оказывают различные деонтологические аспекты поведения медицинского персонала. Так, если в группе респондентов, оценивших отношение врачей к пациентам как внимательное и заботливое, абсолютное большинство (90,1 %) остались вполне удовлетворенными качеством стационарной помощи, то в группе пациентов, которые считают отношение врачей лишь формально вежливым, таких оказалось только 45,1 %, а 38,5 % качеством помощи были удовлетворены «не совсем», и еще 16,4 % не смогли ответить на этот вопрос. Такие же закономерности наблюдаются и среди респондентов с разной оценкой деонтологических аспектов поведения медсестер. В группе респондентов, которые считают отношение медсестер к пациентам внимательным и заботливым, также абсолютное большинство (88,6 %) вполне удовлетворены качеством полученной стационарной помощи в отделении ВЛ, и еще 6,3 % – удовлетворены «не совсем». В группе респондентов, которые оценили отношение медсестер к пациентам как формально вежливое, только 59,3 % остались полностью удовлетворенными качеством медицинской помощи, а 29,3 % были удовлетворены «не совсем». Остальные респонденты не смогли ответить на этот вопрос.

Хотя, безусловно, деонтологические аспекты поведения медицинского персонала играют ведущую роль в степени удовлетворенности пациентов качеством полученной помощи, отмеченные респондентами недостатки бытовых аспектов пребывания больных в стационаре также, безусловно, не способствуют более полной удовлетворенности пациентов от пребывания их в отделении стационара. Так, в группе респондентов, которые оценили качество больничного питания на «4» и «5» доля вполне удовлетворенных качеством медицинской помощи составляет 88,1 % (и удовлетворенных «не совсем» – 4,9 %), а в группе респондентов, которые оценили качество

питания на «3» и «2» вполне удовлетворенных качеством полученной помощи оказалось лишь 69,3 %, а удовлетворенных «не совсем» – 27,4 % (остальные респонденты в данных двух группах не смогли ответить на этот вопрос).

Одной из важных составляющих качества медицинской помощи, по определению ВОЗ, является ее доступность для населения. Чуть более $\frac{2}{3}$ респондентов (69,2 %) считают, что стационарная помощь кардиологического профиля вполне доступна, но в то же время 27,9 % отметили, что такая помощь «не совсем» доступна, а небольшая часть респондентов (2,9 %) отметили малую доступность стационарной помощи кардиологического профиля. В то же время амбулаторную помощь кардиологического профиля вполне доступной считают лишь около половины (49,5 %) респондентов отделения МР, еще весьма значительная доля (41,2 %) полагают ее «не совсем» доступной, а каждый 10-й респондент (9,3 %) утверждает, что амбулаторная помощь кардиологического профиля является мало доступной.

ВЫВОДЫ

Таким образом, анализ результатов анкетирования пациентов, проведенного в кардиологическом отделении для больных ОИМ и в отделении МР для больных после ОИМ, позволяет сделать следующие выводы.

1. В отделении МР по сравнению с кардиологическим отделением для больных ОИМ несколько выше оценка деонтологических аспектов поведения и врачей, и медсестер, и сравнительно невелики различия средних оценок бытовых условий пребывания в стационаре: питания, белья и санитарно-гигиенического состояния отделений.

2. Общий уровень удовлетворенности качеством медицинской помощи в отделении МР оказался несколько выше (84,5 % вполне удовлетворенных качеством помощи) по сравнению с кардиологическим отделением для интенсивной терапии (80,5 % вполне удовлетворенных).

3. Специализированная кардиологическая стационарная помощь, по мнению респондентов, является в настоящее время более доступной для населения по сравнению с амбулаторной помощью данного профиля.

4. Организация анкетирования больных позволяет выявить не только общий уровень удовлетворенности организацией медицинской помощи, но и причины не полного удовлетворения такой помощью больных и разработать меры по исправлению выявленных недостатков в организации работы стационарных отделений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев А. О. Организация медицинской помощи в стационарных отделениях восстановительного лечения по

результатам опроса пациентов, перенесших инсульт // Ученые записки Санкт-Петербург. гос. мед. ун-та им. акад. И. П. Павлова. — 2012. — № 1. — С. 17–20.

2. Волков О. В. и др. Результаты использования социологического опроса для оценки качества деятельности специализированного стационара // Актуальные проблемы здравоохранения: сб. науч. работ, посвященный 100-летию со дня рождения проф. С. Я. Фрейдлина / под общей ред. проф. Н. И. Вишнякова. — СПб.: Мед. пресса, 2003. — С. 103–106.

3. Вялков А. И., Кучеренко В. З., Варгосанидзе С. А. и др. Управление качеством медицинской помощи // Главврач. — 2007. — № 10. — С. 23–39.

4. Минаев А. В., Шишкина И. Б. Оценка удовлетворенности качеством медицинской помощи пациентов медицинского многопрофильного стационара // Проблемы городского здравоохранения: сб. науч. тр. Вып. 13 / под ред. проф. Н. И. Вишнякова, ст. науч. сотр. С. Р. Бурлакова. — СПб., 2008. — С. 178–180.

РЕЗЮМЕ

Н. И. Вишняков, А. О. Гусев, А. О. Макаридзе, И. В. Додонова

Анализ мнения больных о качестве стационарной помощи в отделениях кардиологического профиля с разной интенсивностью ухода и лечения

Представлен анализ результатов социологического исследования пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение для больных инфарктом миокарда и в отделение медицинской реабилитации для таких больных. Изучено влияние деонтологических аспектов поведения медицинского персонала и бытовых условий пребывания в отделениях на уровень удовлетворенности пациентов качеством медицинской помощи.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, качество стационарной помощи, отделение разной степени интенсивности лечения и ухода.

SUMMARY

N. I. Vishnyakov, A. O. Gusev, A. O. Makaridze, I. V. Dodonova

Review of patients' opinions of quality of inpatient care at the cardiac units offering different care and treatment intensity

The article presents the analysis of the results of sociological studies of the patients admitted to cardiac unit for patients with myocardial infarction and to the Department of medical rehabilitation for such patients. We studied the influence of ethical aspects of conduct of the medical staff, and household conditions in the offices on the level of patients' satisfaction with quality of medical care.

Key words: acute myocardial infarction, quality of inpatient care, separation of different degrees of intensity of treatment and care.

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) 338-78-97, 338-66-05

Факс: (812) 338-60-59

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 616-006.446-036.12:612.017.1

**Е. Л. Назарова, В. И. Шардаков,
В. Т. Демьянова, И. А. Докшина,
Е. Н. Зотина**

МОДИФИКАЦИИ ГЕНОВ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФО- ЛЕЙКОЗА

Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови

ВВЕДЕНИЕ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является самым частым видом гемобластозов у взрослых, преимущественно лиц пожилого возраста. В настоящее время важное этиопатогенетическое значение при ХЛЛ придается нарушению баланса между апоптозом и пролиферацией лимфоидных клеток, где значимую роль играют генетические факторы, влияющие на развитие и прогрессирование заболевания [11, 17]. Показано, что однонуклеотидные замены (single-nucleotide polymorphism – SNPs) в генах врожденного иммунного ответа, локализованные в промоторном регионе, влияют на конечный уровень секреции или экспрессии белка, кодируемого этим геном, а также на функциональную активность этого белка, и ассоциированы с риском развития опухолей лимфа-

тической системы [3, 6, 12, 19]. Ряд исследователей указывают на то, что SNPs в данных генах могут влиять на клиническое течение заболевания [2, 6, 8, 10, 14, 17], которое весьма вариабельно: от «тлеющего» до прогрессирующего. С молекулярно-генетических позиций ХЛЛ изучен недостаточно полно. Подавляющее число исследований роли различных генов-кандидатов в формировании риска развития хронического лимфолейкоза проведено зарубежом [6, 10, 17]. В Российской Федерации лишь несколько исследований посвящено молекулярно-генетическим аспектам данного заболевания, причем основное внимание в этих работах уделено генам системы детоксикации ксенобиотиков [4, 5]. Роль иных генетических факторов, определяющих течение ХЛЛ, среди населения России изучена мало.

Целью исследования являлась оценка мутационного статуса генов иммунного ответа в качестве критериев прогноза у пациентов с доброкачественной и прогрессирующей формой течения ХЛЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретро- и проспективный анализ историй заболевания 30 больных ХЛЛ, жителей Кировской области, идентифицирующих себя как русские. В исследование вошли пациенты, у которых диагноз заболевания был установлен на основании классических критериев диагностики в период с 2001 по 2013 г. Среди них 17 мужчин и 13 женщин (соотношение 1,3:1). Исследования, проведенные у больных, одобрены локальным этическим комитетом и выполнены в соответствии с законодательством Российской Федерации. Характеристика обследованных пациентов приведена в табл. 1.

В изучаемых группах не выявлено гендерных и возрастных отличий показателей, а также сроков начала лечения и бессобытийной выживаемости. В 15,4 % случаев прогрессирующее течение заболевания установлено у пациентов в момент постановки диагноза уже в стадии С, что не наблюдалось при доброкачественном течении процесса. Найдены отличия в выживаемости, зависящей от заболевания (с учетом случаев смерти непосредственно от ХЛЛ), между I и II группами пациентов (100 vs. 61,5 %, $\chi^2 = 7,85$, $p = 0,0051$): за период наблюдения умерли 5 больных с прогрессирующим ХЛЛ вследствие переходя заболевания в терминальную фазу.

Т а б л и ц а 1

Характеристика больных хроническим лимфолейкозом

Показатель	Доброкачественная форма (n = 17)	Прогрессирующая форма (n = 13)
Пол: мужской женский соотношение	10 (58,8 %) 7 (41,2 %) 1,4:1	7 (53,9 %) 6 (46,1 %) 1,2:1
Возраст на момент постановки диагноза, лет, Ме (25–75 %)	56 (54–64)	58 (58–73)
Стадия ХЛЛ на момент постановки диагноза по J. L. Binet et al. [7]: А В С	2 (11,8 %) 15 (88,2 %) 0 (0 %)	0 (0 %) 11 (84,6) 2 (15,4)
Количество пациентов, нуждающихся в лечении на момент постановки диагноза	11 (64,7 %)	10 (76,9 %)
Период наблюдения от момента постановки диагноза до начала терапии, мес., Ме (25–75 %)	19 (8–34)	12 (4–12)
Общая выживаемость (количество больных)	17 (100 %)	8 (61,5 %)*
Бессобытийная выживаемость, мес., Ме (25–75 %)	25 (23–36)	36 (14–60)

Примечание: Ме – медиана показателя; в скобках – 25–75 % – верхний и нижний квартили; * – достоверность различий показателя в группах больных ХЛЛ.

Геномное тестирование 19 полиморфных участков 14 генов иммунного ответа (интерлейкина (*IL*) *1β*, *IL2*, *IL4*, *IL6*, *IL10*, *IL17A*, фактора некроза опухоли (*TNF*), толлподобного рецептора (*TLR*) *2*, *TLR3*, *TLR6*, *TLR9*, а также *CD14* и *FCGR2A*) (табл. 2) проводили методом полимеразной цепной реакции с аллель-специфичными праймерами и электрофоретической детекцией продуктов реакции в агарозном геле. Распределение генотипов по исследуемым полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга с помощью точного теста Фишера. Для расчета результатов использовали пакет программ «Statistica V.12» и «MS Office Excel 2003». Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Анализ межгенных взаимодействий выполнялся с помощью непараметрической программы методом редукции мультифакторных пространств (MDR – Multifactor Dimensionality Reduction) [18], в том числе с использованием ее модифицированной версии GMDR (Generalized Multifactor Dimensionality Reduction) [9, 13].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В работе проведена оценка генетической компоненты в развитии и течении ХЛЛ, для чего была изучена частота распространения аллелей и генотипов генов иммунного ответа при доброкачественном и прогрессирующем течении заболевания. Установлен ряд отличий, характерных для доброкачественного течения ХЛЛ. В частности, у таких пациентов достоверно чаще выявлялись мутантный аллель А гена *TNF* (G-308A) (28,1 vs. 7,7 %; $\chi^2 = 3,90$; $p = 0,05$; OR = 4,70 (95 % CI: 0,92 – 24,10)); мутантный аллель С гена *TLR9* (T-1237C) (25,0 vs. 3,8 %; $\chi^2 = 4,90$; $p = 0,03$; OR = 8,33 (95 % CI: 0,97 – 71,76)); мутантный аллель А гена *TLR2* (Arg753Gln) (50,0 vs. 15,4 %; $\chi^2 = 3,80$; $p = 0,05$; OR = 5,50 (95 % CI: 0,91 – 33,18)). В то же время реже обнаруживался аллель «дикого типа» С гена *IL6* (C-174G) (12,5 vs. 46,2 %; $\chi^2 = 4,07$; $p = 0,04$; OR = 6,00 (95 % CI: 0,95 – 37,77)).

Известно, что анализ ассоциаций отдельных полиморфных вариантов генов не дает достаточно полного представления о механизмах формирования предрасположенности к тому или иному варианту течения заболевания, так как в основе развития гемобластозов лежат сложные межгенные и ген-средовые взаимодействия, которые необходимо учи-

Таблица 2

Распределение полиморфных локусов генов иммунного ответа			
Ген	Полиморфный локус	Цитогенетическая локализация	RS number
<i>IL1β</i>	T-31C	2q13-2q14	rs2856841
	G-1473C		rs1143623
	C-3953T		rs1143634
	T-511C		rs16944
<i>IL2</i>	T-330G	4q26-4q27	rs2069762
<i>IL4</i>	C-589T	5q23-5q31	rs2243250
<i>IL6</i>	C-174G	7p15-7p21	rs1800795
<i>IL10</i>	C-819	1q31-1q32	rs1800871
	G-1082A		rs1800896
<i>IL17A</i>	G-197A	6p12.2	rs2275913
<i>TNF</i>	G-308A	6p21.33	rs1800629
<i>CD14</i>	C-159T	5q31.1	rs34424920
<i>FCGR2A</i>	His166Arg	1q23.3	rs1801274
<i>TLR2</i>	Arg753Gln	4q31.3-4q32	rs5743708
<i>TLR3</i>	Phe421Leu	4q35.1	rs3775291
<i>TLR4</i>	Thr399Ile	9q32-9q33	rs4986791
<i>TLR6</i>	Ser249Pro	4p14	rs5473810
<i>TLR9</i>	T-1237C	3p21.2	rs5743836
	A2848G		rs352140

Примечание: RS number – идентификационный номер однонуклеотидной замены согласно "The Single Nucleotide Polymorphism Database (dbSNP)" ("National Center for Biotechnology Information" (NCBI) [15], "National Human Genome Research Institute" (NHGRI) [16]).

тывать при прогнозировании риска развития неблагоприятного течения процесса [1]. Поэтому было проанализировано межгенное взаимодействие генотипов в двухлокусных и мультилокусных моделях.

На рис. 1 показана дендрограмма, отражающая кластерную структуру избранных генов у больных ХЛЛ.

Сильный антагонистический эффект предполагается для локусов *TNF* (G-308A) и *TLR2* (Arg753Gln), а также локусов *TLR9* (T-1237C) и *IL6* (C-174G), но в меньшей степени, чем для первой пары.

При анализе межгенных взаимодействий среди всех моделей выявленных генов-предикторов возможного развития прогрессирующего течения ХЛЛ наиболее значимыми оказались сочетания гаплотипов в двух- и трехлокусной моделях. Так, при наличии генотипа ТТ гена *TLR9* (T-1237C) в сочетании с генотипом GG гена *TLR2* (Arg753Gln) риск развития прогрессирующей формы заболевания возрастал в 23,8 раза ($\chi^2 = 6,23$; $p = 0,01$; OR = 23,83 (95 % CI: 1,50 – 377,42)), а при сочетании вышеуказанных гаплотипов с генотипом GG гена *TNF* (G-308A) – в 36 раз ($\chi^2 = 6,70$; $p = 0,01$; OR = 36,00 (95 % CI: 1,43 – 905,40)).

С помощью программы «MDR» проведен кластерный анализ четырехлокусной модели и построена радиальная диаграмма (рис. 2), отражающая вклад полиморфизма каждого гена в развитие прогрессирующей формы ХЛЛ.

Сильный антагонистический эффект показан для локусов *TLR9* (T-1237C) и *TNF* (G-308A), *TNF*

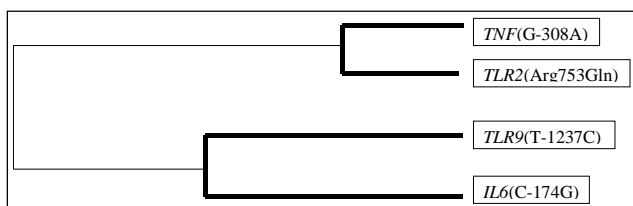


Рис. 1. Дендрограмма кластерной структуры взаимодействия генов *TNF*, *TLR9*, *TLR2*, *IL6* у больных ХЛЛ: короткая линия — сильное взаимодействие генных локусов; длинная — слабая связь; толстая линия — антагонизм эффектов отдельных локусов с большей степенью влияния; тонкая — антагонизм отдельных локусов с меньшей степенью воздействия

(G-308A) и *TLR2* (Arg753Gln), *TLR2* (Arg753Gln) и *IL6* (C-174G), *IL6* (C-174G) и *TLR9* (T-1237C), меньший — для *TNF* (G-308A) и *IL6* (C-174G). Наблюдалась весьма сильная синергичная связь между локусами *TLR9* (T-1237C) и *TLR2* (Arg753Gln), а учитывая весьма значимый удельный вес каждого локуса (от 10,00 % для *TLR2* до 16,65 % для *TLR9*), можно отметить их равное участие в предрасположенности к неблагоприятному течению ХЛЛ.

В работе проведена идентификация полиморфных вариантов генов иммунного ответа у больных ХЛЛ с различной скоростью прогрессия заболевания. Установлен ряд корреляционных связей распределения модификационных профилей генов

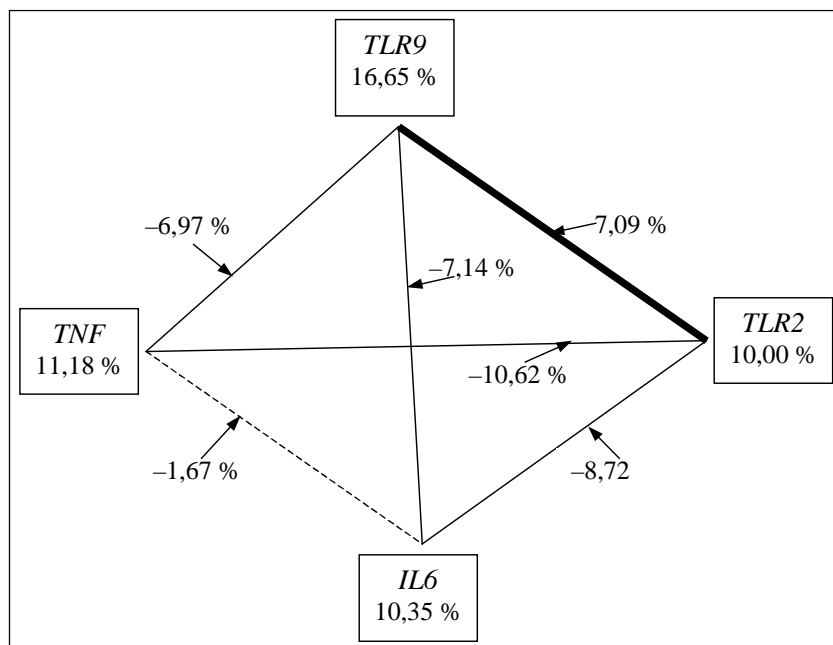


Рис. 2. Межгенные взаимодействия генов *TNF*, *TLR9*, *TLR2*, *IL6* в формировании риска развития прогрессирующего характера течения ХЛЛ: толстая линия — высокая степень взаимодействия (синергизм); тонкая — антагонизм; пунктирная — промежуточный этап между совместными действиями и избыточностью (или отсутствием связи, или независимостью эффектов отдельных локусов)

при доброкачественной и прогрессирующей форме ХЛЛ. Так, на доброкачественный характер течения ХЛЛ и, следовательно, выживаемость пациентов уже в момент постановки диагноза может указывать присутствие мутантных аллелей генов *TNF*, *TLR9* и *TLR2*, а также низкая частота выявления аллеля «дикого типа» гена *IL6*. Кроме того, определение комбинации нормальных гомозигот генов *TNF*, *TLR9* и *TLR2* коррелирует с возможным развитием прогрессирующей формы заболевания. Таким образом, использование данных прогностических факторов в клинической практике может способствовать оптимизации выбора терапии. Из всех проанализированных одиночных замен нуклеотидов в качестве дополнительных прогностических критериев можно рекомендовать исследование полиморфных вариантов генов *TNF*, *TLR2*, *TLR9* и *IL6*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батожаргалова Б. Ц. Клинико-эпидемиологические, генетические и этнические особенности бронхиальной астмы у подростков Забайкалья: дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2013. — 284 с.
2. Воропаева Е. Н. Клиническое значение делеции гена *CCR5* у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами / Е. Н. Воропаева, Н. В. Скворцова, М. И. Воевода, З. В. Тарновский // Бюллетень СО РАМН. — 2011. — № 2. — С. 26—30.
3. Иванов А. М., Камилова Т. А., Никитин В. Ю. и др. Полиморфизм рецепторов врожденного иммунитета // Вестник Росс. военно-мед. акад. — 2009. — № 1. — С. 172—84.
4. Овсяня В. А., Росин В. А., Баранчикова С. В. Возможная ассоциация полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с хромосомными нарушениями при хроническом лимфолейкозе // Вестник гематол. — 2013. — № 9 (2). — С. 40—41.
5. Росин В. А. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков *CYP1A1*, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* у больных хроническим лимфолейкозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2010. — 22 с.
6. Bidwell J., Keen L., Gallagher G. et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line database // Genes Immun. — 1999. — № 1 (1). — P. 3—19.
7. Binet J. L., Auquier A., Dighiero G. et al. A new Prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis // Cancer. — 1981. — № 48 (1). — P. 198—206.
8. Cerhan J. R., Wang S., Maurer M. J. et al. Prognostic significance of host immune gene polymorphisms in follicular lymphoma survival // Blood. — 2007. — № 109 (12). — P. 5439—5446.
9. Chen G.-B., Xu Y., Xu H.-M. et al. Practical and theoretical considerations in study design for detecting gene-gene interactions using MDR and GMDR approaches // PLoS ONE. — 2011. — № 6 (2). — P. e16981.

10. *El-Omar E. M., Ng M. T., Hold G. L.* Polymorphisms in Toll-like receptor genes and risk of cancer // *Oncogene*. — 2008. — № 27 (2). — P. 244–252.

11. *Forrest M. S., Skibola C. F., Lightfoot T. J. et al.* Polymorphisms in innate immunity genes and risk of non-Hodgkin lymphoma // *Br. J. Haematol.* — 2006. — № 134 (2). — P. 180–183.

12. *Kutikhin A. G.* Association of polymorphism in TLR genes and in genes of the Toll-like receptor signaling pathway with cancer risk // *Hum. Immunol.* — 2011. — № 72 (11). — P. 1095–116.

13. *Lou X. Y., Chen G.-B., Yan L. et al.* A generalized combinatorial approach for detecting gene-by-gene and gene-by-environment interactions with application to nicotine dependence // *Am. J. Hum. Genet.* — 2007. — № 80 (6). — P. 1125–1137.

14. *Morton L. M., Wang S. S., Cozen W. et al.* Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes // *Blood*. — 2008. — № 112 (13). — P. 5150–5160.

15. National Center for Biotechnology Information. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.

16. National Human Genome Research Institute. URL: <https://www.genome.gov/>.

17. *Purdue M. P., Lan Q., Wang S. S. et al.* A pooled investigation of Toll-like receptor gene variants and risk of non-Hodgkin lymphoma // *Carcinogenesis*. — 2009. — № 30 (2). — P. 275–281.

18. *Ritchie M. D., Hahn L. W., Roodi N. et al.* Multifactor-Dimensionality Reduction reveals high-order interactions among estrogen-metabolism genes in sporadic breast cancer // *Am. J. Hum. Genet.* — 2001. — № 69 (1). — P. 138–147.

19. *Vangsted A., Klausen T. W., Vogel U.* Genetic mutations in multiple myeloma I: effect on risk of multiple myeloma // *Eur. J. Haematol.* — 2012. — № 88 (1). — P. 8–30.

РЕЗЮМЕ

Е. Л. Назарова, В. И. Шардаков, В. Т. Демьянова, И. А. Докшина, Е. Н. Зотина

Модификации генов иммунного ответа при различных типах течения хронического лимфолейкоза

Генетические факторы не только вносят вклад в развитие хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), но и могут оказывать влияние на характер течения патологического процесса. Обследовали 30 больных ХЛЛ с доброкачественным и прогрессирующим течением заболевания. У пациентов определяли распространенность генетических полиморфизмов в генах врожденного иммунного ответа. Протестировано 19 полиморфных локусов в 14 генах. Об-

наружено, что при доброкачественном течении ХЛЛ статистически значимо чаще встречались мутантные аллели генов фактора некроза опухоли (*TNF*) (G-308A), толлоподобного рецептора (toll-like receptor — *TLR*) *TLR9* (T-1237C) и *TLR2* (Arg753Gln) (OR: 4,70, p=0,05 и OR: 8,33, p=0,03 и OR: 5,50, p=0,05 соответственно). Напротив, сочетание нормальных гомозигот данных генов многократно увеличивало риск развития прогрессирующей формы заболевания. Можно связать наличие полиморфизма генов *TNF* в полиморфном локусе -308, *TLR2-753*, *TLR9-1237* с характером клинического течения ХЛЛ и рекомендовать использовать данные маркеры в качестве ранних дополнительных диагностических и прогностических критериев неблагоприятной формы лейкозного процесса с целью оптимизации химиотерапии.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, полиморфизм генов, иммунный ответ, цитокины, толлоподобные рецепторы.

SUMMARY

E. L. Nazarova, V. I. Shardakov, V. T. Dem'yanova, I. A. Dokshina, E. N. Zotina

Modification of immune response genes in various types of chronic lymphocytic leukemia

Genetic factors not only contribute to the development of chronic lymphocytic leukemia (CLL), but also can affect the nature of the pathological process. The study included 30 patients with CLL with indolent and progressive course of the disease. The patients were tested on prevalence of genetic polymorphisms in the genes of the innate immune response. Nineteen polymorphic loci in 14 genes were tested. It was found that with indolent course of CLL, mutant alleles of genes of tumor necrosis factor (*TNF*) (G-308A), Toll-like receptor (toll-like receptor — *TLR*) *TLR9* (T-1237C) and *TLR2* (Arg753Gln) (OR: 4.70, p = 0.05 and OR: 8.33, p = 0.03 and OR: 5.50, p = 0.05, respectively) statistically, were encountered much more frequently. In contrast, combination of normal homozygotes of these genes greatly increased the risk of progressive form of the disease. Presence of *TNF* gene polymorphism in the polymorphic locus -308, *TLR2-753*, *TLR9-1237* can be associated with the nature of the clinical course of CLL to encourage use these markers as early additional diagnostic and prognostic criteria for unfavorable form of leukemic process in order to optimize chemotherapy.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, gene polymorphism, immune response, cytokines, Toll-like receptor.

© М. А. Беляев, А. А. Захаренко, 2015 г.
УДК 616.351-006.6-033.2-005

М. А. Беляев, А. А. Захаренко

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ И ЛАТЕРАЛЬНОЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

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

Местные рецидивы рака прямой кишки являются наиболее актуальной проблемой современной онкоколопроктологии.

Частота их возникновения при данном заболевании достигает 25 % после проведения комбинированного лечения и 40 % после выполнения только хирургического лечения [7, 9].

Метастазирование в регионарные лимфатические узлы принято считать одним из важнейших факторов возникновения местных рецидивов ректального рака.

Лимфатические узлы мезоректальной клетчатки (или узлы Герота) являются первыми на пути регионарного метастазирования. Вторым и третьим этапами поражаются экстрамезоректальные узлы — лимфоколлекторы, расположенные по ходу наружных и внутренних подвздошных сосудов, запирающей артерии.

Экстрамезоректальное поражение включает в себя метастазирование в лимфатические узлы латеральной группы. Европейское руководство по лечению рака прямой кишки Европейского общества медицинской онкологии ESMO объединяет лимфатические узлы вдоль внутренней подвздошной и запирающей артерий в группу латеральных лимфатических узлов (ЛЛУ) [5].

Согласно проведенному в Японии исследованию, 14,9 % больных, страдающих раком прямой кишки, имеют латеральные метастазы [8].

Правильная диагностика и тщательное стадирование опухолевого процесса являются ключевыми моментами в выборе правильной лечебной тактики, что, в свою очередь, повышает шанс на длительную общую и безрецидивную выживаемость. Согласно проведенным исследованиям, чувствительность и специфичность магнитно-резонансной томографии (МРТ) в исследовании статуса регионарных лимфатических узлов составляет 77 и 71 %, компьютерной томографии (КТ) — 70 и 78 % соответственно [3].

Существующие общепризнанные методы стадирования не обладают абсолютной чувствительно-

стью и специфичностью в отношении поражения регионарных лимфатических узлов в целом и латеральной группы в частности. Имеется необходимость поиска новых методов диагностики, определения факторов риска и неблагоприятного прогноза латерального метастазирования при раке прямой кишки, что обеспечит более дифференцированный подход к выбору лечебной тактики, определению показаний к проведению неоадьювантной химиолучевой терапии и/или выполнению латеральной лимфодиссекции.

Как известно, латеральное метастазирование осуществляется по латеральному пути лимфооттока вдоль средних прямокишечных артерий (СПА), включает поражение средних ректальных, запирающих, внутренних подвздошных и общих подвздошных узлов [2, 6].

Некоторые авторы полагают, что латеральное распространение может возникать при раке прямой кишки ввиду вариантной сосудистой анатомии прямой кишки и, в частности, из-за наличия или отсутствия средней прямокишечной артерии в «боковой связке», сопровождающей латеральные пути лимфооттока [4].

Мы предполагаем, что наличие или отсутствие СПА может явиться важным фактором в прогнозировании латерального метастазирования. Исследование сосудистой анатомии прямой кишки с применением компьютерной томографии в ангиорежиме (КТА) в дополнение к общепринятым диагностическим методикам, в свою очередь, позволит выработать определенные критерии выбора лечебной тактики в отношении латеральных метастазов, что приведет к снижению частоты местных рецидивов при раке прямой кишки [1].

Цель работы:

- выявить закономерность между наличием индивидуальных сосудистых анатомических особенностей прямой кишки пациента и частотой поражения лимфатических узлов латеральной группы лимфооттока;
- выявить прогностические факторы латерального метастазирования при ректальном раке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ ангиографических данных 325 больных (150 контрольной и 175 основной группы) с использованием рентгенологических методов исследования (КТА, МРТ). Контрольную группу (n = 150) составили пациенты без опухолевых заболеваний органов малого таза, в том числе опухолей прямой кишки, с отсутствием в анамнезе каких-либо вмешательств на органах малого таза (включая оперативное лечение, лучевую терапию), не имеющих клинических признаков распространенного атеросклероза. В основную группу вошли 175 пациентов, страдающих раком прямой кишки

различной степени дифференцировки и степени местного распространения, не перенесших операции или лучевой терапии на области малого таза в анамнезе, не имеющих признаков распространенного атеросклероза. Обеим группам была выполнена КТА органов малого таза. Для оценки степени местного распространения опухоли прямой кишки пациентам основной группы выполнялась МРТ органов малого таза.

Режимы проведения КТА:

- используемые препараты: омнипак 350 или ультравист 370 – внутривенно болюсно из расчета 1 мл/1 кг массы тела исследуемого;
- толщина среза: 1,25 мм в артериальную фазу;
- режимы отображения: MIP (Max Intensive Point) с толщиной среза от 20 мм и VRT (Volume Rendering Technique).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя прямокишечная артерия (СПА) наблюдалась в 34,1 % (n = 51) случаев от общего числа больных контрольной группы (n = 150). СПА имела билатеральное расположение в 25,3 % случаев (n = 13) выявления, унилатерально справа и слева – в 33,3 % (n = 17) и 41,2 % (n = 21) соответственно.

Среди пациентов основной группы, у которых была обнаружена СПА, билатеральное ее расположение наблюдалось реже всего, лишь в 17,0 % (n = 9); левостороннее расположение СПА наблюдалось чаще, чем правостороннее унилатеральное, – 47,2 % (n = 21) и 35,3 % (n = 17) соответственно.

Установлено разнообразие вариантов ее отхождения от внутренней подвздошной артерии и ее ветвей (рис. 1). Отхождение СПА отдельной ветвью от переднего ствола внутренней подвздошной артерии являлось наиболее частым вариантом – 49 % (n = 25) в контрольной и 50,9 % (n = 27) в основной группах больных.

Также наблюдались варианты СПА, являющейся конечной ветвью внутренней половой артерии – наблюдалась в 33 % (n = 17) в контрольной и 26,4 % (n = 14) в основной группах. Наиболее редким вариантом явилось отхождение СПА от запирающей артерии – 17,6 % (n = 9) и 22,7 % (n = 12) среди контрольной и основной групп больных соответственно.

В 9,8 % случаев (n = 5) наблюдалось анастомозирование ветвей внутренней половой или средней прямо-

кишечной артерии с одной из ветвей верхней прямокишечной артерии.

Факторы возраста, пола, а также факт наличия или отсутствия опухолевого поражения прямой кишки являлись достоверно прогностически незначимыми ($p > 0,05$). Наличие или отсутствие СПА, равно как и варианты ее ветвления, необходимо рассматривать как индивидуальный вариант развития сосудистой анатомии человека

При оценке латерального метастазирования установлено, что билатеральное поражение латерального лимфатического узла (ЛЛУ) встречалось лишь у 16,2 % (n = 6) от общего числа случаев латерального поражения. Унилатеральное поражение латеральных лимфатических узлов встречалось в 48,6 % (n = 18) случаев с левой стороны и в 35,2 % (n = 13) справа. Более частым вариантом являлось поражение латеральных лимфатических узлов в виде метастазов с одной стороны; ЛЛУ с левой стороны наблюдались чаще, чем справа, – 48,6 % (n = 18) и 35,2 % (n = 13) соответственно.

Чаще всего метастатически пораженными латеральными узлами являлись лимфатические узлы вдоль внутренних подвздошных артерий, преимущественно с левой стороны – 27,0 % (n = 10), поражение латеральной группы лимфатических узлов



Рис. 1. Варианты кровоснабжения прямой кишки. Белой стрелкой отмечены варианты отхождения СПА: а – отдельной ветвью от внутренней половой артерии унилатерально справа, дистальнее отхождения правой запирающей артерии; б – отдельной ветвью от внутренней подвздошной артерии слева дистальнее отхождения запирающей артерии; в – анастомозирование с ветвями верхней прямокишечной артерии; г – единственной конечной ветвью от внутренней половой артерии слева

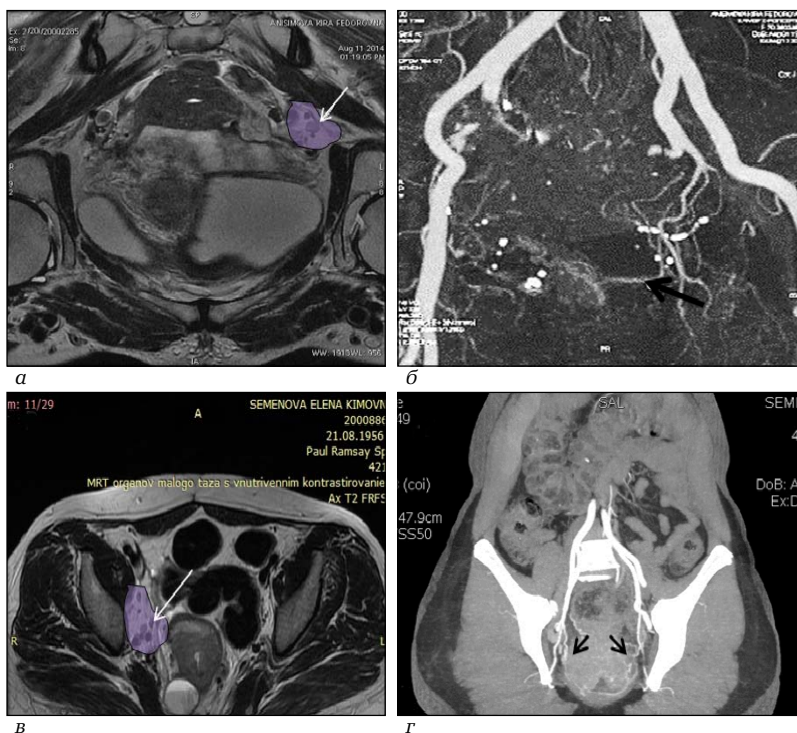


Рис. 2. Индивидуальные особенности кровоснабжения и латеральные метастазы: а — МРТ малого таза: белой стрелкой отмечено поражение латерального лимфатического узла вдоль внутренней подвздошной артерии, слева; б — КТА малого таза, тот же пациент, белой стрелкой отмечена визуализированная левая средняя прямокишечная артерия; в — МРТ малого таза: белой стрелкой отмечено поражение латеральных лимфатических узлов области запирательной ямки; г — КТА органов малого таза, тот же пациент, черными стрелками отмечено наличие СПА с обеих сторон

вдоль правой подвздошной артерии наблюдалось в 19,0 % ($n = 7$) случаев.

Среди пациентов основной группы с визуализированной СПА ($n = 53$) метастазирование в латеральные лимфатические узлы встречалось у 64,2 % ($n = 34$) больных.

Среди больных с определяемыми латеральными метастазами наличие СПА доказано рентгенологически у 91,9 % больных ($n = 34$) на стороне поражения (рис. 2).

Частота латерального метастазирования в группе T1-T2 была значительно ниже, чем среди больных с местно-распространенным раком прямой кишки.

У пациентов с клинически определяемыми метастазами в ЛЛУ в 83,8 % ($n = 31$) случаев определялось поражение мезоректальных лимфатических узлов, при этом у 16,2 % ($n = 6$) пациентов определялись ЛЛУ без поражения мезоректальной группы лимфатических узлов.

При проведении статистического анализа полученных результатов было установлено, что частота латерального метастазирования достоверно связана с такими факторами, как степень местного распространения опухоли, наличие СПА на стороне

поражения латеральной группы лимфатических узлов, поражение мезоректальных лимфатических узлов, локализация опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Наличие средней прямокишечной артерии, визуализированной при помощи КТА, может служить важным прогностическим фактором развития латерального метастазирования у пациентов со злокачественными опухолями прямой кишки, что может существенно влиять на выбор тактики лечения, особенно пациентов с начальными стадиями заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захаренко А. А., Беляев М. А., Ананьева Н. И., Морозов А. Н., Стаценко А. А. URL: http://medline.ru/public/pdf/15_037.pdf (дата обращения: 05.02.2015).

2. Огарюк Т. С., Воробьев Г. И., Шельгин Ю. А. Хирургия рака прямой кишки. — М.: Дедалус, 2005. — 256 с.

3. Al-Sukhni E., Messenger D. E., Charles Victor J. et al. Do MRI reports contain adequate preoperative staging information for end users to make appropriate treatment decisions for rectal cancer? // *Ann. Surg. Oncol.* — 2013. — Vol. 20. — № 4. — P. 1148 — 1155.

4. Bell S., Sasaki J., Sinclair G. et al. Understanding the anatomy of lymphatic drainage and the use of blue-dye mapping to determine the extent of lymphadenectomy in rectal cancer surgery: unresolved issues // *Colorectal Dis.* — 2009. — Vol. 11. — № 5. — P. 443 — 449.

5. Glimelius B., Tiret E., Cervantes A., Arnold D. Rectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann. Oncol.* — Vol. 24. — № 6. — P. 81 — 88.

6. Miles W. E. The spread of cancer of the rectum // *Lancet.* — 1925. — № 205. — P. 1218 — 1219.

7. Roeder F., Treiber M., Oertel S. et al. Patterns of failure and local control after intraoperative electron boost radiotherapy to the presacral space in combination with total mesorectal excision in patients with locally advanced rectal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2007. — Vol. 67. — № 5. — P. 1381 — 1388.

8. Sugihara K., Kobayashi H., Kato T. et al. Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer // *Dis Colon Rectum.* — 2006. — Vol. 49. — № 11. — P. 1663 — 1672.

9. Wu Z. Y., Wan J., Li J. H. et al. Prognostic value of lateral lymph node metastasis for advanced low rectal cancer // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — № 13 (45). — P. 6048 — 6052.

РЕЗЮМЕ

М. А. Беляев, А. А. Захаренко

Индивидуальные особенности кровоснабжения и латеральное метастазирование рака прямой кишки

Одной из основных причин местных рецидивов при раке прямой кишки является поражение регионарных лимфатических узлов. Существующие общепризнанные методы стадирования не обладают абсолютной чувствительностью и

специфичностью в отношении поражения регионарных лимфатических узлов в целом и латеральной группы в частности. Имеется необходимость поиска новых методов диагностики, определения факторов риска и неблагоприятного прогноза латерального метастазирования при раке прямой кишки, что обеспечит более дифференцированный подход к выбору лечебной тактики, определению показаний к проведению неoadъювантной химиолучевой терапии и/или выполнению латеральной лимфодиссекции. В работе на двух группах пациентов (контрольной и основной) на основании данных компьютерной томографии, выполненной в ангиорежиме, и магнитно-резонансной томографии исследована анатомическая вариабельность средних прямокишечных артерий, доказано ее непостоянство, подробно изучены варианты отхождения. Установлена взаимосвязь между наличием средней прямокишечной артерии и поражением регионарных лимфатических узлов при раке прямой кишки. Предложены прогностические факторы риска развития латерального метастазирования при раке прямой кишки и проведен сравнительный анализ методик, позволяющих визуализировать средние прямокишечные сосуды.

Ключевые слова: местный рецидив, рак прямой кишки, латеральные лимфатические узлы, латеральные метастазы, лимфогенное метастазирование.

SUMMARY

M. A. Belyaev, A. A. Zakharenko

Individual features of blood supply and lateral metastasis of colorectal cancer

One of the main causes of local recurrence of rectal cancer is the regional lymphatic nodes metastasis. Existing methods of staging does not have absolute sensitivity and specificity with regard to lesion of regional lymphatic nodes in general, and of lateral group in particular. It is necessary to look for new methods of diagnosis, to identify risk factors and unfavorable prognosis of lateral metastasis in colorectal cancer, which will provide a more differentiated approach to the choice of treatment policy, indications for neoadjuvant chemoradiotherapy and/or lymphatic node dissection. The work on the two groups of patients (control and basic) was performed on the basis of CT performed in angio mode and MRI investigated anatomical variability of middle rectal arteries, proved its impermanence, and studied the relationship between presence of the middle rectal artery and lesion of regional lymphatic nodes in rectal cancer. Prognostic risk factors for lateral metastasis in rectal cancer were proposed, comparative analysis techniques allowing for visualization of the middle rectal vessels was performed.

Key words: local recurrence, rectal cancer, lateral lymphatic nodes, lateral metastasis, lymph metastasis.

© И. А. Лалак, 2015 г.
УДК 618.19-006.6-089-036.87

И. А. Лалак

ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ МЕСТНО-РЕГИОНАРНОГО РЕЦИДИВА ПОСЛЕ ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕЙ ОПЕРАЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день рак молочной железы (РМЖ) по показателям заболеваемости и смертности по-прежнему занимает ведущие позиции среди всех злокачественных новообразований. Ежегодно в мире выявляется более 1 млн 300 тыс. новых случаев заболевания, из них более 60 тыс. регистрируется в Российской Федерации [1]. Золотым стандартом лечения РМЖ, который обеспечивает максимальный местный контроль, является мастэктомия. Широкое применение современных методов лучевой диагностики и внедрение в ряде стран маммографического скрининга позволили значительно увеличить частоту выявления больных

с ранними стадиями РМЖ, что явилось толчком к переходу к органосохраняющей технике выполнения операций при данной патологии. Поначалу уменьшение объема операций вызывало тревогу в связи с возможным ухудшением прогноза заболевания. Однако в 6 крупных рандомизированных исследованиях было доказано, что уменьшение объема операции не ухудшает показатели безметастатической и общей выживаемости [3, 4]. Однако риск развития местного рецидива у больных, подвергшихся сохранным операциям, оказался выше и варьировал, по данным разных исследований, от 5 до 30 % [2]. Высокие показатели местного рецидивирования послужили основой для установления факторов риска их возникновения и поиска путей их профилактики. Основная задача настоящего исследования — поиск факторов риска местного рецидива с целью улучшения результатов органосохраняющего лечения больных РМЖ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе проанализирована база данных Ракового регистра отделения опухолей молочной железы, которая включает информацию о больных, получавших лечение в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова с 2000 по 2010 г. В основу работы были положены как проспективные, так и ретроспективные данные. Источником их явились амбулаторные карты, истории болезни, протоколы операций, а также вся информация, собранная в клинических отчетах. В основную группу исследования включены 894 больных, подвергшихся по поводу РМЖ

органосохраняющим операциям (ОСО), а в группу контроля — 184 пациентки с I–II стадией рака молочной железы, которым была выполнена радикальная мастэктомия (МЭ) с сохранением грудных мышц. Средний возраст больных в обеих группах на момент постановки диагноза составил 54 года. В работе оценены:

1) клинико-морфологические факторы риска: менопаузальный статус, размер опухоли, статус краев резекции, ширина резекции, наличие обширного внутрипротокового компонента (EIC);

2) молекулярно-биологические факторы: РЭ/РП-статус, уровень экспрессии HER2/neu, биологические подтипы.

Был проведен однофакторный и многофакторный анализ по модели Кокса безрецидивной, безметастатической и общей выживаемости для тестируемых групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В работе рассмотрены данные 5- и 10-летней выживаемости. На первом этапе работы оценены отдаленные результаты лечения (общая выживаемость) в зависимости от объема операции. Не обнаружено достоверных отличий в показателях общей выживаемости между группами больных, подвергшихся сохранным операциям или мастэктомиям. Увеличение объема операций также не отразилось на показателях безметастатической выживаемости. Однако частота выявления местных рецидивов после сохранных операций оказалась практически в 2 раза выше, чем после радикальной мастэктомии. В группе пациентов с органосохраняющими операциями местно-регионарный рецидив возник у 63 (7 %) больных из 894 (местный рецидив — 56, регионарный — 7 больных). В группе больных, подвергшихся радикальной мастэктомии, местно-регионарный рецидив возник лишь у 7 (3,8 %) больных из 184 (местный рецидив — 5, регионарный — 2).

Если сравнивать с данными литературы, частота местно-регионарных рецидивов в группе пациентов, подвергавшихся органосохраняющим операциям и радикальной мастэктомии, оказалась невысокой, но с тенденцией к уменьшению безрецидивной выживаемости после сохранных операций.

На отдаленные результаты лечения влиял факт возникновения местно-регионарного рецидива. При развитии рецидива общая выживаемость составила 68,8 %, в то время как при безрецидивном течении данный показатель равнялся 87,1 % ($p < 0,05$). Показатели безметастатической выживаемости составили 69,2 и 88,5 % соответственно ($p < 0,05$), т. е. оказались закономерно схожими с общей выживаемостью.

Кроме того, на выживаемость влиял характер рецидива. Так, при местном рецидиве 10-летняя общая выживаемость равнялась 88,7 %, в то время как при местно-регионарном рецидиве ни один из больных не пережил 10-летний срок. Выявление повторного рецидива после любого типа оперативного вмешательства не влияло на показатели общей выживаемости ($p = 0,3$).

При анализе показателей выживаемости после органосохраняющих операций зарегистрировано два периода, характеризующихся наивысшей частотой развития рецидивов. Первый пик приходится на период до 2 лет после лечения (38 %), а второй — 6–8 лет после окончания лечения (14 %).

Главная цель работы заключалась в выявлении факторов, потенциально влияющих на риск развития местно-регионарных рецидивов при выполнении органосохраняющих операций.

В соответствии с международным стандартом ВОЗ и реферативным центром биостатистики, больные были разделены на 2 группы: условно репродуктивная (<50 лет) и менопаузальная (≥ 50 лет). Показатели безрецидивной выживаемости в данных группах равнялись 82 и 90,5 % соответственно ($p = 0,0078$). При проведении однофакторного анализа в модели Кокса репродуктивный статус больной статистически значимо влиял на частоту возникновения местно-регионарного рецидива в группе с ОСО, но при включении данной переменной в построение полной модели пропорциональных рисков его значимость снижалась.

По клиническому размеру опухоли больные в группе с ОСО были разделены на 2 группы: 1-я группа T1 (до 2 см в диаметре) — 607 больных (68 %), 2-я группа T2 (от 2 до 5 см) — 267 больных (30 %).

Показатели 10-летней общей выживаемости при T1 оказались достоверно выше, чем при T2, и составили 87 и 80,5 % соответственно ($p = 0,02414$). Однако показатели безрецидивной выживаемости оказались схожими и равнялись 88,3 и 86 % соответственно ($p = 0,71736$).

Оценено влияние варианта органосохраняющей операции на прогноз РМЖ. Секторальная резекция + подмышечная лимфаденэктомия была выполнена 292 больным (32,5 %), а квадрантэктомия (биквадрантэктомия) + подмышечная лимфаденэктомия — 602 больным (67,5 %). Ширина резекции в этих группах составила ≤ 1 и $\geq 1–2$ см соответственно. Увеличение объема сохранной операции от секторальной резекции до квадрантэктомии в группе больных с идентичным размером опухоли сопровождалось снижением риска рецидивирования на 56 %.

Рецидив в области послеоперационного рубца возник у 56 больных, в зоне регионарных аксиллярных лимфоузлов — у 7 больных. После секторальной резекции местный и регионарный реци-

див возник у 35 больных (12 %), а после квадрантэктомии (биквадрантэктомии) — у 28 больных (4,65 %). Таким образом, при сравнении однородных групп больных, подвергшихся различным вариантам органосохраняющих операций, показатели безрецидивной выживаемости оказались достоверно выше при ширине резекции $\geq 1-2$ см, чем при ширине менее 1 см, и составили 90,8 и 80,5 % соответственно ($p = 0,00003$). При этом не выявлено существенных отличий в показателях общей выживаемости, которые равнялись 81,5 и 83,3 % соответственно ($p = 0,23636$).

Проведен анализ влияния расположения первичного очага в молочной железе на результаты лечения. Выявлено достоверное уменьшение показателей 10-летней безрецидивной выживаемости при центральной локализации опухоли (70,6 %, $p = 0,032$), при этом показатели безрецидивной выживаемости при внутренней и наружной локализациях оказались схожими (88,7 и 88,4 % соответственно). При дальнейшем анализе обнаружено, что полученные результаты обусловлены объемом операции (шириной резекции), который коррелировал с локализацией первичного очага. При центральном расположении в 75 % случаев выполнялась ограниченная резекция с шириной края в пределах 1 см, в то время как при наружной и внутренней локализациях преобладали операции с шириной края более 1–2 см (71,8 и 42 % соответственно).

Основной интерес представляет прогностическая значимость статуса краев резекции. В большинстве работ патоморфологический статус краев резекции является независимым прогностическим фактором в отношении отдаленных результатов лечения. Частота рецидивов при положительных краях, т. е. при обнаружении инвазивных опухолевых клеток в окрашенных краях, по различным данным, достигает 20 %, в то время как при негативных — 2–10 %. Частота выявления положительных краев зависит от ширины резекции. В среднем ширина резекции, по данным литературы, должна составлять не менее 10 мм. В нашем исследовании (в группе ОСО) она колеблется от 10 до 25 мм, при этом инвазивные опухолевые клетки при патоморфологическом исследовании в краях резекции были обнаружены у 45 (5 %) больных: отдельные фокусы опухолевых клеток в краях резекции встречались у 36 больных (4 %), а множественные фокусы опухолевых клеток — у 9 больных (1 %). Наличие опухолевых клеток в краях резекции не оказало существенного влияния на безметастатическую ($p = 0,61$) и общую ($p = 0,44$) выживаемость больных. В нашем исследовании низкая частота местных рецидивов при позитивных краях резекции связана с выполнением повторных резекций (10 пациентов) с удалением резидуальных опухолей, а также с прове-

дением адъювантной лучевой терапией с дополнительным облучением ложа опухоли (у 37 из 45 больных). В контрольной группе при выполнении МЭ опухолевых клеток в краях резекции обнаружено не было.

Как в пределах первичной опухоли, так и вблизи от нее нередко выявляется обширный внутрипротоковый компонент (ЕІС), который потенциально может снижать радикальность органосохраняющей операции. В нашем исследовании выявление ЕІС увеличило частоту местного рецидивирования в 3,5 раза. Из 56 больных с обширным внутрипротоковым компонентом у 12 (21,4 %) зарегистрированы местные рецидивы. У 97 (11 %) пациентов ЕІС отсутствовал, а частота местного рецидивирования равнялась лишь 5,15 % ($p = 0,00423$). Необходимо отметить, что у 5 (8 %) больных из 63 после лечения первичного рецидива зарегистрирован повторный местный рецидив. У всех 5 больных был инвазивный протоковый рак с обширным внутрипротоковым компонентом. У остальных больных внутрипротоковый компонент был умеренно или слабо выражен. Не выявлено влияния ЕІС на показатели общей выживаемости ($p = 0,7$).

Обнаружено, что частота местного рецидивирования коррелировала с морфологическим типом внутрипротокового компонента. Наиболее высокие показатели зарегистрированы при комедокарциноме и солидной формах (6,5 и 8,7 % соответственно), а самые низкие — при криброзной форме (3 %). При остальных формах, которые встречались крайне редко, в большинстве случаев рецидивов не выявлено.

Оценено влияние статуса регионарных лимфатических узлов на отдаленные результаты лечения. При проведении однофакторного анализа в модели Кокса выявлено, что поражение регионарных лимфоузлов, а также их количество не влияют на частоту локальных рецидивов как в группе с ОСО ($p = 0,88$), так и в группе МЭ ($p = 0,40$). Однако общая выживаемость достоверно коррелировала со статусом регионарных лимфатических узлов. При их метастатическом поражении показатель составил 74,1 %, а при отсутствии метастазов — 90,5 % ($p < 0,05$). Кроме того, общая выживаемость зависела от количества пораженных узлов и составила при pN1 и pN2 72,9 и 61,9 % соответственно ($p = 0,04$). Подобные показатели получены и в группе больных, подвергшихся МЭ ($p = 0,03$). Таким образом, наличие pN+, а также увеличение числа пораженных лимфатических узлов ухудшают показатели общей выживаемости.

При сравнении отдаленных результатов органосохраняющего лечения больных с протоковой и дольковой формами РМЖ выявлена тенденция к увеличению частоты выявления местных реци-

дивов при дольковом инвазивном раке (4,6 и 10 % соответственно). Более частое выявление местных рецидивов при дольковом раке обусловлено отсутствием четких лучевых и пальпаторных данных степени местного распространения опухоли, что не позволило объективно оценить адекватную ширину резекции.

Биологический подтип опухоли был определен у 457 (51,1 %) больных из 894 на основании данных иммуногистохимического исследования препаратов. Нами оценен уровень экспрессии ЭР и ПР, экспрессии HER2 neu. Люминальный А и люминальный В HER2 дифференцировались на основании степени злокачественности G.

Показатели общей выживаемости при HER2neu (–) закономерно оказались выше, чем при HER2neu(+), составив 81,9 и 73,5 % соответственно ($p=0,00062$), в то время как достоверных отличий в показателях безрецидивной выживаемости не выявлено ($p=0,93651$).

При анализе результатов органосохраняющего лечения зарегистрировано достоверное влияние биологических подтипов на показатели выживаемости. Наибольшая частота местных рецидивов зарегистрирована при трижды-негативном подтипе (9,3 %), в то время как при люминальных формах (А и В) она равнялась 1,8 и 5,9 % соответственно. Показатели 10-летней общей выживаемости также коррелировали с биологическими подтипами. Наиболее высокие показатели отмечены при люминальной А-форме (98 %), наиболее низкие – при трижды-негативном раке (64 %, $p=0,012$).

При изучении ближайших и отдаленных результатов лечения после органосохраняющих операций немалый интерес представляет влияние адъювантных (послеоперационных) методов лечения на исход заболевания. В работе оценено влияние схемы адъювантной химиотерапии на локальный контроль. Отмечено явное улучшение результатов лечения при переходе от схемы CMF к антрациклину и таксансодержащим режимам терапии. Показатели безрецидивной выживаемости увеличились с 76,5 до 91,5 % ($p=0,0086$).

Послеоперационная лучевая терапия была проведена у 626 (70 %) пациентов. 482 (77 %) больных получили ЛТ в суммарной очаговой дозе 50 Гр, 144 пациента (23 %) получили ЛТ в СОД более 50 Гр из-за дополнительного облучения «ложа» опухоли. В группе больных, получавших лучевую терапию, 10-летняя безрецидивная выживаемость равнялась 89 %, в то время как в группе без лучевой терапии – 83 % ($p=0,039$). При дальнейшем наблюдении (более 10 лет) показатели безрецидивной выживаемости постепенно выравниваются. На общую выживаемость лучевая терапия не повлияла (87 и 84 % соответственно, $p>0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мере внедрения маммографического скрининга и профилактических обследований удельный вес пациентов, подлежащих щадящему – органосохраняющему лечению, будет возрастать. При определении показаний к такому лечению необходимо учитывать основные факторы, увеличивающие риск местно-регионарного рецидива заболевания, а иногда и отдаленного метастазирования. К ним относятся недостаточное (менее 1 см) отступление от краев первичной опухоли при выполнении операции, наличие обширного внутрипротокового компонента, а также принадлежность к трижды-негативному или HER2-позитивному биологическому подтипу РМЖ. Даже при наличии этих неблагоприятных признаков проведение адъювантной системной терапии и адекватной послеоперационной лучевой терапии достоверно снижает риск возникновения местно-регионарного и дистанционного рецидива заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабишвили В. М. Эпидемиология и выживаемость больных раком молочной железы // Вопр. онкол. – 2013. – Т. 59. – № 3. – С. 314–319.
2. Семглазов В. Ф., Семглазов В. В., Клецель А. Е. и др. Хирургическое лечение ранних стадий рака молочной железы // Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. – СПб., 2006. – С. 147.
3. Arriagada R., Le M. G., Rochard F. et al. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: Patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group // J. Clin. Oncol. – 1996. – № 14. – P. 1558–1564.
4. Litiere S., Werutsky G., Fentiman I. S. et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I–II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial // Lancet Oncol. – 2012. – № 13 (4). – P. 412–419.

РЕЗЮМЕ

И. А. Лалак

Факторы риска возникновения местно-регионарного рецидива после органосохраняющей операции у больных раком молочной железы

Статья посвящена изучению факторов риска развития местно-регионарных рецидивов рака молочной железы после органосохраняющего лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, местно-регионарный рецидив, органосохраняющая операция.

SUMMARY

I. A. Lalak

Ways to improve the results of conservative surgery in breast cancer patients

The purpose of this study was to investigate risk factors for locally-regional recurrence of breast cancer after conservative surgery.

Key words: breast cancer, locally-regional recurrence, conservative surgery.

© Л. Е. Голованова, Е. В. Жилинская; М. Ю. Бобошко, 2015 г.
УДК 616.28-008.1-089.28/.29(079.5)

**Л. Е. Голованова, Е. В. Жилинская,
М. Ю. Бобошко**

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ СЛУХОПРОТЕЗИРОВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ АНКЕТЫ «ГЛАЗГОВСКИЙ ПРОФИЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ СЛУХОВОГО АППАРАТА»

Городской гериатрический медико-социальный центр, Санкт-Петербург; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

Актуальность изучения клинико-психологических аспектов проблемы качества жизни человека применительно к лицам, страдающим тугоухостью и глухотой, не вызывает сомнений. Больные данной категории являются индивидами с ярко выраженным «социальным дефицитом», а их адаптация к полноценному общению требует значительного психологического напряжения, приводящего их в состояние хронического стресса, что, естественно, влечет за собой снижение качества жизни.

В связи с растущим спросом на реабилитацию слабослышащих пациентов с помощью слуховых аппаратов (СА) перед исследователями встал вопрос о необходимости документального фиксирования эффективности слухопротезирования. С этой целью зарубежными исследователями были разработаны различные опросники: APHAB («Abbreviated Profile of Hearing Aid Benefit»), COSI («Client Oriented Scale of Improvement»), IOI-НА («International Outcome Inventory for Hearing Aids»), «Goeteborger Profil» и многие другие [1 – 4].

«Глазговский профиль эффективности слухового аппарата» («Glasgow Hearing Aid Benefit Profile», GHABP) предполагает взаимодействие между сурдологом и пациентом, проводится врачом. В отличие от большинства доступных на данный момент анкет, основная масса которых имеют изначальную ориентированность на один параметр, GHABP дает возможность комплексной оценки качества слухопротезирования и дальнейших перспектив использования СА [5 – 7, 9]. Сведений об использовании GHABP в России в известной нам литературе найти не удалось.

Цель исследования – оценка возможности использования анкеты GHABP в повседневной сурдологической практике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анкета GHABP апробирована на 164 пациентах (из них 102 женщины) в возрасте от 52 до 90 лет

с хронической двусторонней сенсоневральной тугоухостью 2 – 4-й степени, которым в рамках льготного слухопротезирования подбирались цифровые заушные СА воздушного проведения (с различным числом каналов или бесканальные). Заполнение опросника GHABP проводилось сурдологом при повторном посещении через 8 – 12 недель после подбора СА.

В анкете GHABP используются 6 отдельных вопросов (шкал), отражающих:

- 1) затруднения, испытываемые пациентом в связи со снижением слуха;
- 2) степень влияния тугоухости на качество жизни;
- 3) частоту использования СА;
- 4) пользу, получаемую от СА;
- 5) степень остаточных затруднений при использовании СА;
- 6) удовлетворенность результатом слухопротезирования.

Оценка эффективности использования СА с помощью указанных 6 вопросов проводится для 4 ситуаций: 1 – просмотр телепрограмм на комфортной для окружающих громкости; 2 – беседа с одним человеком в тишине; 3 – беседа на шумной улице; 4 – беседа в составе группы. При подсчете результатов по каждому из 6 вопросов находят сумму баллов и вычисляют среднее арифметическое. Затем результаты переводятся в шкалу от 0 до 100, и формируется профиль эффективности СА. Нормативных данных по опроснику не существует, однако индивидуальные результаты пациента, сильно отличающиеся от средней выборки, могут указывать на необходимость дополнительных мер реабилитации [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ответы испытуемых варьировали в очень широких пределах. Лучшие показатели были получены для ситуации 2 (беседа с одним человеком в тишине), в которой хороший и отличный результат использования СА отметили 45,1 % пациентов, а худшие – для ситуации 3 (беседа на шумной улице), в которой такие результаты были достигнуты лишь у 23,1 %.

Выявлены сильные корреляционные связи ($p < 0,01$) между затруднениями, испытываемыми в связи со снижением слуха, и степенью влияния тугоухости на качество жизни, а также остаточными затруднениями, испытываемыми при использовании СА (для всех ситуаций, кроме беседы на шумной улице). Кроме того, сильная корреляционная связь ($p < 0,01$) обнаружена между частотой использования СА и степенью удовлетворенности им для всех четырех ситуаций. При анализе параметров в зависимости от пола с использованием критерия Манна – Уитни доказано, что женщины ощу-

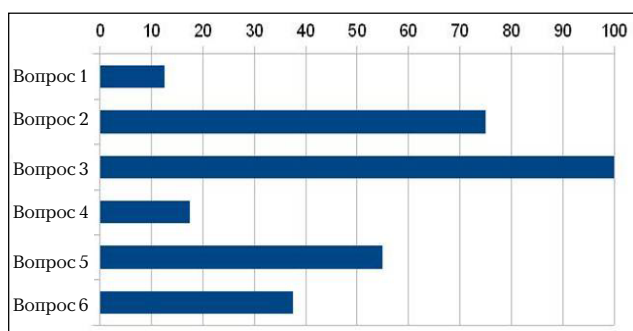


Рис. 1. Индивидуальный профиль эффективности слухового аппарата пациента В., 74 года

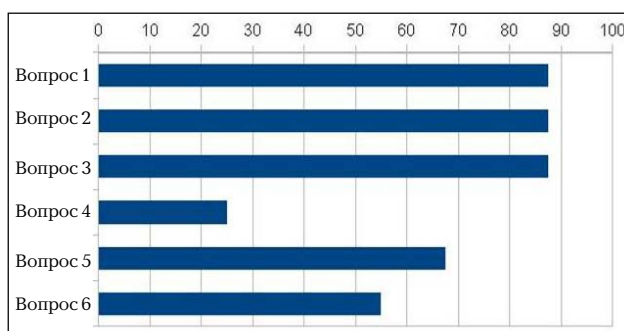


Рис. 2. Индивидуальный профиль эффективности слухового аппарата пациентки Е., 72 года

щают больше затруднений в связи со снижением слуха, показатели качества жизни у них ниже, но при этом они испытывают больше затруднений при использовании СА, и, соответственно, их удовлетворенность СА ниже, чем у мужчин.

В качестве отдельных клинических примеров ниже приведены два разных индивидуальных профиля эффективности слухового аппарата.

Профиль 1 (рис. 1) отражает результаты, полученные у пациента В., 74 года, использующего 12-канальный СА.

Степень затруднений, испытываемых данным пациентом в связи со снижением слуха, оценивается в 12,5 балла, а влияние на качество жизни — в 75. То есть снижение качества жизни ощущается данным пациентом больше, чем можно было бы ожидать при указанной им степени возникающих в связи с тугоухостью затруднений. Последующая низкая польза от СА (17,5), низкая удовлетворенность им (37,5) и высокая степень остаточных затруднений при использовании СА (55) не согласуются с высокой частотой использования СА (100). В этом случае можно предположить, что снижение качества жизни и ощущаемые пациентом затруднения обусловлены не только проблемами с тугоухостью, но и другими факторами. Таким образом, необходимая для полной реабилитации коррекция вряд ли будет достигнута подбором технически более совершенного СА.

Профиль 2 (рис. 2) отражает результаты, полученные у пациентки Е., 72 года, использующей 4-канальный СА.

В данном случае нет расхождений между ощущаемыми пациенткой затруднениями в связи с тугоухостью (87,5) и снижением качества жизни (87,5). Пациентка отмечает высокую частоту использования СА (87,5), но низкую пользу от него (25), большие остаточные затруднения при использовании СА (67,5) и не очень высокую удовлетворенность результатом слухопротезирования (55). В данном случае нет причин полагать, что у невысокой пользы от СА есть иная причина, кроме некорректного подбора аппарата; для повышения эффективности слу-

хопротезирования пациентке можно предложить использование другого СА, с более сложной обработкой сигнала.

Известно, что, как правило, степень затруднений в связи с тугоухостью, а также снижение качества жизни должны нарастать с увеличением степени тугоухости [1, 2], что статистически подтверждается и в нашем исследовании. Однако эта аксиома действует для большой выборки пациентов, в индивидуальной же оценке она не всегда верна: пациенты с одинаковой степенью тугоухости испытывают различные затруднения и по-разному оценивают свое качество жизни [8]. Опросник ГНАВР позволяет применять индивидуальный подход с учетом средних результатов большой выборки [9].

При настройке СА немалое внимание следует уделять условиям жизни пациента и слуховой среде, в которой он проводит большую часть времени [1]. Анкета ГНАВР дает возможность оценить самые часто встречаемые ситуации в жизни пациента и настроить СА именно под его нужды. Однако при этом, даже по мнению самих создателей, ГНАВР отличается наибольшей сложностью по сравнению с большинством существующих опросников такого рода [6]. Наше исследование также подтвердило трудоемкость обработки данных анкет. Вместе с тем анкету ГНАВР можно использовать не только как источник информации об эффективности слухопротезирования, но и как способ документации проведенной с пациентом работы по реабилитационным мероприятиям и медицинскому сервису в целом.

ВЫВОДЫ

1. Анкета ГНАВР отличается большой трудоемкостью обработки, что ограничивает ее применение в повседневной сурдологической практике.

2. Анкету ГНАВР целесообразно использовать в сложных для слухопротезирования случаях, при низкой удовлетворенности пациента слуховым аппаратом, для коррекции реабилитационных мероприятий на основании индивидуального профиля эффективности СА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобошко М. Ю., Мальцева Н. В., Бердникова И. П. и др. Эффективность слухопротезирования при использовании разных формул настройки слухового аппарата // Росс. оторинолар. — 2014. — № 3. — С. 137–144.
2. Фонлантен А., Арндт Х. Слуховые аппараты. — Ростов/н Д: Феникс, 2009. — 304 с.
3. Cox R. M., G. C. Alexander G. C., Gray G. A. Audiometric correlates of the unaided APHAB // J. Am. Acad. Audiol. — 2003. — Vol. 14. — № 7. — P. 361–371.
4. Dillon H., Birtles G., Lovegrove R. Measuring the outcome of a national rehabilitation program: Normative data for the Client Oriented Scale of Improvement (COSI) and the Hearing Aid User's Questionnaire (HAUQ) // J. Am. Acad. Audiol. — 1999. — Vol. 10. — № 2. — P. 67–79.
5. Gatehouse S. Glasgow Hearing Aid Benefit Profile: Derivation and Validation of a Client-centered Outcome Measure for Hearing Aid Services // J. Am. Acad. Audiol. — 1999. — Vol. 10. — P. 80–103.
6. Gatehouse S. The Glasgow Hearing Aid Benefit Profile: What it measures and how to use it // Hear. J. — 2000. — Vol. 53. — № 3. — P. 10–18.
7. Kemker B. E., Holmes A. E. Analysis of Prefitting versus Postfitting Hearing Aid Orientation Using the Glasgow Hearing Aid Benefit Profile (GHABP) // J. Am. Acad. Audiol. — 2004. — Vol. 15. — P. 311–323.
8. Stephens D., Hetu R. Impairment, disability and handicap in audiology: towards a consensus // Audiology. — 1991. — Vol. 30. — P. 185–200.

9. Whitmer W. M., Howell P., Akeroyd M. A. Proposed norms for the Glasgow hearing aid benefit profile (GHABP) questionnaire // Int. J. Audiol. — 2014. — Vol. 53. — № 5. — P. 345–351.

РЕЗЮМЕ

Л. Е. Голованова, Е. В. Жилинская, М. Ю. Бобошко

Анализ результатов слухопротезирования с помощью анкеты «Глазговский профиль эффективности слухового аппарата»

Анкета «Глазговский профиль эффективности слухового аппарата» апробирована на 164 пациентах со 2–4-й степенью хронической двусторонней сенсоневральной тугоухости. Показана целесообразность ее использования в сложных для слухопротезирования случаях.

Ключевые слова: хроническая двусторонняя тугоухость, «Глазговский профиль эффективности слухового аппарата».

SUMMARY

L. E. Golovanova, E. V. Zhilinskaya, M. Yu. Boboshko

Analysis of the results of hearing aids fitting using the questionnaire «Glasgow Hearing Aid Benefit Profile»

164 patients with moderate to severe chronic bilateral sensorineural hearing loss were asked to fill in the Glasgow hearing aid benefit profile. Its usefulness was showed in cases of difficult hearing aid fitting.

Key words: chronic bilateral hearing loss, «Glasgow Hearing Aid Benefit Profile».

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК [616.24-036.12-036.65:616.155.3]:575.17

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

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ *GR*, *COX2* И *ММР1* В ЛЕЙКОЦИТАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Кафедра клинической лабораторной диагностики, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, НИИ пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Патогенез хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) связан с локальными хроническими воспалительными процессами, в частности, с повышением уровней ТНФ, ИЛ-6, матриксных металлопротеиназ в мокроте и бронхиальных смывах [6]. Так, исследование *ex vivo* легочной ткани больных ХОБЛ показало, что в ранние сроки после

стимуляции бактериальным эндотоксином происходит секреция TNF-альфа, а в дальнейшем происходит выработка ИЛ-6, СХСЛ8 и ИЛ-10 [7]. Матриксные металлопротеиназы (ММР-1, -2, -9, -12) и другие коллагенолитические ферменты непосредственно участвуют в ремоделировании и фибротизации легочной ткани при ХОБЛ [5]. Наиболее важными продуцентами вышеперечисленных факторов являются макрофаги и пневмоциты. Известно также, что клетки легочной паренхимы у больных ХОБЛ имеют повышенную экспрессию циклооксигеназ-1 и -2 [13].

Кроме того, у многих больных ХОБЛ наблюдаются признаки системного воспаления. Так, в работе [2] изучалась относительная прогностическая значимость ряда сывороточных биомаркеров системного воспаления (С-реактивного белка, ИЛ-6, ТНФ и др.). Среди пациентов с признаками системного воспаления отмечалась более высокая частота обострений и смертность. Выявлены взаимосвязи между рядом основных диагностических компонентов, в частности, с числом нейтрофилов в мокроте, уровнями ИЛ-8 и ТНФ-альфа в плазме крови, а также показателями ОФВ1 и уровнями С-реактивного белка в сыворотке крови [12]. В недавнем исследовании [3] было обнаружено повышение хемотаксиса нейтрофилов под влиянием СХСЛ8 у курильщиков, в том числе у пациентов

с ХОБЛ, а также связь между индуцированной миграцией нейтрофилов и уровнями TNF-альфа в сыворотке крови, что может отражать его роль в активации лейкоцитов при ХОБЛ.

Лечение больных ХОБЛ в период обострения включает в себя комбинированные схемы лечения с применением ингаляций М-холинолитиков, бета-агонистов адренорецепторов, глюкокортикостероидов (ГКС) и антибактериальной терапии, с целью достижения бронхолитического и противовоспалительного эффекта. Популяции лейкоцитов крови могут быть объектом этих медикаментозных воздействий.

В связи с этим нас интересовал вопрос об изменениях уровней экспрессии генов рецепторов глюкокортикостероидов (*GR*), циклооксигеназы-2 (*COX-2*), матриксной металлопротеиназы-1 (*MMP-1*) в периферических лейкоцитах у больных ХОБЛ при лечении клинических обострений данного заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе выполнения пилотного проекта нами был обследован 41 пациент с ХОБЛ, поступивший в городской Пульмонологический центр (Введенская городская клиническая больница) для лечения по поводу обострения заболевания, из них 80 % – мужского пола. Возраст пациентов составлял от 59 до 85 лет (медиана – 66,5 года). В соответствии с классификацией GOLD (2014), на момент исследования больные относились к группе D.

Базовая терапия включала спириву (тиотропиум бромид) – 18 мкг 1 раз в сутки, а также форадил комби (формотерол + будесонид) – 400 мкг/12 мг 2 раза в сутки. В период обострения заболевания дополнительно назначались антибактериальные препараты и усиливалась бронхолитическая терапия, а именно – ингаляции беродуала – 1 мл (через небулайзер) 2 раза в сутки. При поступлении и по завершении лечения проводилось спирометрическое исследование на аппарате «Мастер-Скрин» (*E. Jaeger*, Германия). Отклонение спирометрических параметров оценивалось по градации [1]. Содержание лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов, а также сывороточные маркеры системного воспаления (С-реактивный белок и др.) определяли по стандартным методикам в лаборатории Введенской городской клинической больницы.

Кроме того, нами проводилась количественная оценка экспрессии ряда генов, имеющих отношение к уровням воспалительной реакции и ее динамике после лечения: гена рецептора глюкокортикостероидов (*GR*), циклооксигеназы-2 (*COX2*) и матриксной металлопротеиназы-1 (*MMP-1*) в лейкоцитах крови. Тотальную мРНК выделяли из лейкоцитов периферической крови методом селективной сорбции с помощью набора GeneJET RNA

Purification Kit (*Thermo Scientific*). Затем получали суммарные кДНК путем обратной транскрипции. Для синтеза кДНК использовался набор RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (*Thermo Scientific*). Геноспецифическую амплификацию кДНК (*GR*, *COX2*, *MMP1* и *GAPDH*) осуществляли в количественном варианте (real-time PCR) на приборе ICycler IQ5 (Bio-Rad) с применением флуоресцентных Taqman-зондов и специфических праймеров, описанных ранее [4, 8, 9, 14]. Для постановки ПЦР использовалась ПЦР-смесь со стандартным набором реагентов «ПЦР-комплект» фирмы «Синтол» (Москва), в которую добавляли соответствующие кДНК, праймеры и флуоресцентные зонды. ПЦР проводили по стандартной программе с двухшаговым циклом (40 повторов), с денатурацией при 95° в течение 15 секунд и отжигом праймеров и элонгацией при 60° в течение 40 секунд.

Уровни экспрессии генов оценивали как соотношение значений порогового цикла (Ct) для целевых генов (*MMP1*, *GR*, *COX2*) и референс-гена *GAPDH*. Основным показателем при оценке результатов исследования было соотношение активности целевых генов (Ag), определявшееся по формуле: $Ag = 1/Ct \text{ целевого гена} / Ct \text{ референс-гена}$. Этот показатель использовался далее для реальной оценки повышения или понижения уровней специфического гена в индивидуальных образцах мРНК из лейкоцитов крови. Полученные ряды экспериментальных значений обрабатывали с применением корреляционного анализа (критерий Спирмена) и параметрической статистики (критерий Стьюдента) с помощью пакета программ «STATISTICA 6.0».

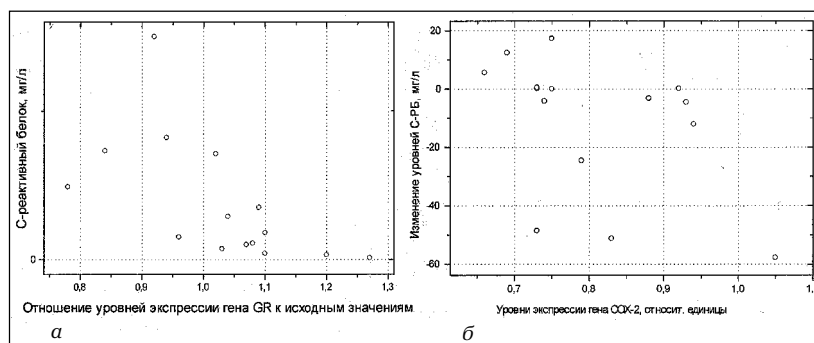
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные об относительных уровнях экспрессии изученных генов до и после курса проведенной терапии приведены на таблице. Видно, что в целом по выборке не имеется достоверных различий в экспрессии данных генов между исходными и пост-

Сравнительные уровни мРНК ряда фармакогенов в лейкоцитах больных ХОБЛ до и после курса бронхолитического лечения

Ген	Период исследования	Средние значения (M±m)	Медиана и пределы выборки	Уровень достоверности P
<i>GR</i>	До лечения	0,81±0,01	0,69–1,14 (0,79)	0,29
	После лечения	0,84±0,02	0,69–1,24 (0,81)	
<i>COX2</i>	До лечения	0,84±0,02	0,68–1,16 (0,82)	0,86
	После лечения	0,83±0,02	0,66–1,05 (0,83)	
<i>MMP-1</i>	До лечения	0,74±0,02	0,58–1,05 (0,69)	0,62
	После лечения	0,76±0,02	0,59–0,97 (0,73)	

Примечание: приводятся данные по 41 пациенту до лечения и 31 – после курса терапии. Различия между подгруппами достоверны при $P \geq 0,05$.



Обратная корреляционная зависимость между изменениями концентрации С-реактивного белка после курса комплексной бронхолитической и антибактериальной терапии и относительными уровнями экспрессии генов *GR* (а), *COX-2* (б)

терапевтическими показателями. Однако отмечается значительный разброс по индивидуальным показателям генной экспрессии, что дает основания провести анализ корреляций с клиническими и лабораторными показателями пациентов.

При статистическом анализе мы выявили достоверное повышение экспрессии мРНК глюкокортикоидного рецептора (*GR*) в лейкоцитах у леченных больных с III – IV стадией по сравнению с пациентами во II стадии ХОБЛ ($0,85 \pm 0,02$ против $0,79 \pm 0,01$ соответственно, $P = 0,02$).

На рисунке показаны корреляционные отношения между экспрессией мРНК генов, кодирующих глюкокортикоидные рецепторы (*GR*), циклооксигеназу-2 (*COX-2*), и динамикой сыровоточного С-реактивного белка (по данным от 16 пациентов, имеющих результаты до и после лечения). Из рисунка, а видно, что концентрации С-РБ после лечения тем ниже, чем более повышена экспрессия гена *GR* ($r = -0,79$; $P < 0,0001$ по критерию Спирмена), что согласуется с известным противовоспалительным действием ГКС. Достоверная корреляция показана также между изменением уровней С-РБ в сыворотке в ходе лечения и повышением экспрессии гена *COX2* ($r = -0,55$; $P = 0,01$).

Наряду со снижением уровней С-реактивного белка, важным показателем лечебного эффекта является уменьшение значений СОЭ у больных в процессе лечения. Анализ данных показал, что имеется четкая зависимость между снижением СОЭ и повышением экспрессии гена *GR* ($r = -0,48$; $P = 0,001$), а также *MMP-1* в лейкоцитах ($r = -0,49$, $P = 0,01$).

При анализе наших данных об экспрессии фармакогенов в лейкоцитах следует подчеркнуть, что активность исследованных генов при лечении может определяться совместным действием глюкокортикоидов и бронхолитических препаратов на отдельные клеточные популяции. Так, экспрессия рецепторов глюкокортикостероидов (ГКС) наблю-

дается, в частности, в макрофагах и лимфоцитах [10]. Интересно, что рецепторы ГКС определяются в 100 % нейтрофилов периферической крови, что коррелирует с их чувствительностью к ГКС (по ингибированию выработки TNF α). В нашем исследовании выявлены обратные корреляции между экспрессией мРНК-рецепторов ГКС и показателями воспаления (С-реактивный белок, СОЭ). Таким образом, уровни экспрессии гена *GR* на лейкоцитах могут отражать степень их чувствительности к противовоспалительной терапии ГКС.

Как известно, активность циклооксигеназы-2 в иммунных клетках (в частности, моноцитах/макрофагах) является важным звеном в развитии воспаления. Роль повышенной активности ЦОГ-2 в генезе хронической легочной патологии показана в экспериментах на крысах с эмфиземой легких [11]. В нашем исследовании активность гена *COX2* была тем выше, чем более снижались концентрации С-реактивного белка после терапии. Таким образом, повышенная активность гена циклооксигеназы-2 коррелировала с выраженным противовоспалительным эффектом.

ВЫВОДЫ

Количественная оценка экспрессии генов *GR*, *COX2* и *MMP1*, контролирующая важные этапы системного воспаления при ХОБЛ, позволяет выявить существенные связи между изменением активности генов и эффектами комплексного лекарственного лечения по общепринятым лабораторным показателям (С-реактивный белок, СОЭ). Дальнейшие исследования должны касаться активации данных генов в различных популяциях лейкоцитов крови у пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клемент Р. Ф. Инструкции по применению формул и таблиц должных величин основных спирометрических показателей / Р. Ф. Клемент, А. А. Лаврушин, Ю. Н. Котелов, П. А. Тер-Погосян. – Л., 1986.
2. Agusti A., Edwards L. D., Rennard S. I. et al. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate endpoints (ECLIPSE) investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype // PLoS One. – 2012. – № 7(5). – P. e37483. doi: 10.1371/journal.pone.0037483.
3. Blidberg K., Palmberg L., Dahlen B. et al. Increased neutrophil migration in smokers with or without chronic obstructive pulmonary disease // Respirology. – 2012. – Vol. 17 (5). – P. 854 – 860.
4. Cavalcante L. O., Melo M. R., Dinis V. G. et al. Quantitation of glucocorticoid receptor alpha and NF- κ B pathway mRNA and its correlation with disease activity in rheumatoid arthritis

patients // Genet. Mol. Res. — 2010. — Vol. 9 (4). — P. 2300–2310.

5. Churg A., Zhou S., Wright J. L. Series «matrix metalloproteinases in lung health and disease»: Matrix metalloproteinases in COPD // Eur. Respir. J. — 2012. — Vol. 39 (1). — P. 197–209.

6. Gao P., Zhang J., He X. et al. Sputum inflammatory cell-based classification of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // PLoS One. — 2013. — № 8(5). — P. e57678. doi: 10.1371/journal.pone.0057678.

7. Hackett T. L. Dynamics of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine release during acute inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: an *ex vivo* study / T. L. Hackett, R. Holloway, S. T. Holgate, J. A. Warner // Respir. Res. — 2008. — № 9. — P. 47. doi: 10.1186/1465-9921-9-47.

8. Jordan R. C. K., Macabeo-Ong M., Shiboski C. H. et al. Overexpression of matrix metalloproteinase-1 and -9 mRNA is associated with progression of oral dysplasia to cancer overexpression of matrix metalloproteinase-1 and -9 mRNA // Clin. Cancer Res. — 2004. — Vol. 10. — P. 6460–6465.

9. Patel N., Itakura T., Gonzalez J. M. Jr. et al. GPR158, an Orphan Member of G Protein-Coupled Receptor Family C: Glucocorticoid-stimulated expression and novel nuclear role // PLoS ONE. — 2013. — № 8 (2). e57843. doi:10.1371/journal.pone.0057843

10. Plumb J., Gaffey K., Kane B. et al. Reduced glucocorticoid receptor expression and function in airway neutrophils // Int. Immunopharmacol. — 2012. — Vol. 12(1). — P. 26–33.

11. Roh G. S., Yi C. O., Cho Y. J. et al. Anti-inflammatory effects of celecoxib in rat lungs with smoke-induced emphysema // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. — 2010. — Vol. 299 (2). — P. L184–L191.

12. Roy K., Smith J., Kolsum U. et al. COPD phenotype description using principal components analysis. // Respir. Res. — 2009. — № 10. — P. 41. doi: 10.1186/1465-9921-10-41.

13. Xaubet A., Roca-Ferrer J., Pujols L. et al. Cyclooxygenase-2 is up-regulated in lung parenchyma of chronic obstructive pulmonary disease and down-regulated in idiopathic pulmonary fibrosis // Sarcoidosis. Vasc. Diffuse Lung Dis. — 2004. — Vol. 21(1). — P. 35–42.

14. Xi H., Baldus S. E., Warnecke-Eberz U. et al. High cyclooxygenase-2 expression following neoadjuvant radiochemotherapy is associated with minor histopathologic response and poor prognosis in esophageal cancer. // Clin. Cancer Res. — 2005. — Vol. 11. — P. 8341–8347.

РЕЗЮМЕ

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

Экспрессия генов GR, COX2 и MMP1 в лейкоцитах крови больных в процессе терапии обострения хронической обструктивной болезни легких

Цель работы — анализ экспрессии генов, контролируемых отдельные этапы воспалительного процесса при комплексной терапии хронической обструктивной болезни

легких (ХОБЛ). Оценка активности генов GR, COX-2 и MMP-1 в лейкоцитах крови проводилась у 41 пациента с обострениями ХОБЛ (II–III стадия, группа D по GOLD), проходившего 2-недельный курс лечения с применением ингаляций тиотропия бромидом, формотерола, глюкокортикостероидов (ГКС) и антибактериальной терапии. До и после лечения определяли содержание мРНК генов циклооксигеназы-2, рецепторов ГКС и матричной металлопротеиназы-1 (COX2, GR, MMP-1) в лейкоцитах крови больных с применением ПЦР в реальном времени. Средние уровни экспрессии изученных генов не различались достоверно в сроки до и после лечения. Выявлены высокодостоверные корреляции между изменениями экспрессии генов COX2, MMP1 и GR, обратная корреляция между экспрессией генов COX2, GR и позитивной динамикой уровней сывороточного С-реактивного белка в процессе лечения. Результаты работы подтверждают наличие взаимосвязей между изменениями экспрессии данных генов, модулирующих процесс воспаления, и улучшением клинических показателей при комплексной лекарственной терапии ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, комплексная терапия, лейкоциты, экспрессия генов, COX2, MMP1, GR.

SUMMARY

N. D. Yelshin, A. B. Chukhlovin, N. A. Kuzubova, O. N. Titova

Expression of GR, COX2 and MMP1 genes in peripheral blood leukocytes after intensive therapy of the patients with chronic obstructive lung disease

Our study was aimed at analysis of expression of genes controlling individual stages of an inflammatory process in combined therapy of chronic obstructive lung disease (COPD). Evaluation of activity of GR, COX-2, and MMP1 genes in blood leukocytes was determined in forty one patients with COPD exacerbations (GOLD stage II to III, Group D) who underwent a two-week combined treatment including Tiotropium Bromide, Formoterol, and glucocorticoid inhalations, as well as parenteral antibacterial treatment. Before and after treatment, relative content of specific mRNAs for GR, GC receptors, and matrix metalloproteinase-1 (COX-2, GR, and MMP1) genes were determined with real-time PCR. Mean values of the gene expression did not significantly differ between the pre- and post-treatment time points. We have found, however, a highly significant correlation between individual changes of the COX2, MMP1 and GR gene expression, as well as reverse correlation between COX2, GR expression and positive changes in C-reactive protein levels following treatment course. The results of study confirm some interrelations between changes in expression of the inflammation-modulating genes and improvement of clinical parameters after combined drug therapy of the COPD.

Key words: chronic obstructive lung disease, combined therapy, leukocytes, gene expression, COX2, MMP1, GR.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК [616.61-036.12-06:616.12]:577.126

**А. М. Есаян, А. Н. Нимгирова,
И. Г. Какюков, А. А. Яковенко**

РОЛЬ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 23-го ТИПА В РАЗВИТИИ КАРДИОВА- СКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И НАРУШЕНИЙ КАЛЬЦИЙ- ФОСФОРНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕ- СКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Кафедра нефрологии и диализа Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Хроническая болезнь почек (ХБП) является важной медицинской и социальной проблемой современной медицины. В последнее десятилетие оказалось, что распространенность дисфункции почек значительно больше, чем предполагалось ранее, и достигает 5–11 % в общей популяции, а некоторые исследователи полагают, что наблюдающийся в настоящее время прогрессивный рост числа пациентов с ХБП приобретает характер пандемии. Около 40 % взрослого населения имеет повышенный риск развития хронической болезни почек. В развивающихся странах ХБП занимает 14-е место среди причин смерти и 17-е – среди причин утраты трудоспособности. При этом на всех стадиях ХБП ведущей причиной летальности является патология сердечно-сосудистой системы [1].

У подавляющего большинства пациентов с ХБП имеет место гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) – важнейший фактор риска диастолической дисфункции, сердечной недостаточности (СН), нарушений ритма, внезапной смерти [21]. По сравнению с общей популяцией, где частота выявления ГЛЖ составляет около 15–20 %, ХБП ассоциируется с ГЛЖ в 75–80 % случаев. Это объясняется наличием, наряду с традиционными факторами (в первую очередь, артериальной гипертензии – АГ), факторов, присущих сугубо ХБП: анемия, ретенция натрия, гиперволемия, нарушение гомеостаза фосфора [21].

Прорывом в изучении кардиоваскулярных осложнений при ХБП стало открытие гормона из группы фосфотонинов, называемого фактором роста фибробластов 23-го типа (ФРФ 23). Первые сообщения о фосфотонинах появились в 1994 г. в исследованиях у пациентов с опухольиндуцированной остеомаляцией [4]. В культурах опухолевых клеток был обнаружен термочувствительный фак-

тор размером 10–30 кДа, который подавлял реабсорбцию фосфора в почках, главным образом в проксимальных извитых канальцах [4]. В последующем он получил название «фосфотонин». В результате действия данного фактора нарастает почечная экскреция фосфора, снижается уровень фосфатов сыворотки крови, подавляется также секреция кальцитриола почками [4]. Такое состояние характерно для пациентов с аутосомно-доминантным гипофосфатемическим рахитом (АДГР) и опухольиндуцированной остеомаляцией [4]. Еще до открытия ФРФ 23-го типа в 2000 г. была высказана гипотеза о том, что у пациентов с АДГР имеет место мутация гена, продуцирующего фосфотонин, которая, вероятно, и является причиной перечисленных выше изменений [29].

Спустя шесть лет фосфотонин был идентифицирован как член семейства ФРФ и назван ФРФ 23-го типа [32]. В 2000 г. группа Т. Yamashita [32] по результатам серии исследований установила, что ФРФ 23 синтезируется в вентролатеральных ядрах таламуса, а также в низких концентрациях в тимусе. Y. Katoh et al. [18] обнаружили экспрессию ФРФ 23 в дендритных клетках. Однако ФРФ 23 главным образом секретируется остеоцитами и остеобластами костной ткани, откуда поступает в кровоток и действует как гормон [26].

Физиологические эффекты ФРФ опосредуются их рецепторами (РФРФ), представляющими собой тирозинкиназы, кодируемые четырьмя различными генами (ФРФР1–ФРФР4) [8]. ФРФ 23 взаимодействует со всеми 4 рецепторами [8]. Однако аффинность ФРФ 23 ко всем этим рецепторам непрочна из-за наличия у него атипичного гепаринсвязывающего домена [8]. Несмотря на то, что РФРФ повсеместно распространены в организме, точки приложения ФРФ 23 ограничиваются только почками и параситовидными железами [8]. ФРФ 23 действует путем связывания и активации соответствующих рецепторов при обязательном участии ко-рецептора Klotho [19]. Экспрессия белка Klotho чрезвычайно высока в дистальных канальцах почек, параситовидных железах и хориоидных узлах головного мозга [19]. Кроме того, посредством протеолитического расщепления Klotho отходит от поверхности клеток и поступает в кровоток. Растворимый белок Klotho действует (при этом независимо от ФРФ 23) на уровне клеток проксимальных канальцев как аутокринный фосфатурический энзим [19].

Главной точкой приложения ФРФ 23 является РФРФ–Klotho-комплекс в почках. ФРФ 23 индуцирует экскрецию фосфата за счет подавления экспрессии Па и Пс натрийзависимых ко-транспортеров в проксимальных канальцах почек [33]. ФРФ 23 снижает также всасывание фосфата в кишечнике за счет снижения уровня 1,25-дигидрокси-

витамина D [1,25(OH)2D] посредством как подавления экспрессии 1- α -гидролазы, так и стимуляции экспрессии катаболической 24-гидроксилазы [33].

С другой стороны, витамин D сам контролирует образование ФРФ 23. В частности, показано, что у мышей уже в течение нескольких часов после введения 1,25(OH)2D3 происходит существенное нарастание уровня ФРФ 23 в плазме [33].

Подобный регуляторный механизм обратной связи между ФРФ 23 и витамином D был установлен также в клинических исследованиях: у диализных пациентов со вторичным гиперпаратиреозом внутривенное введение кальцитриола существенно повышало уровень ФРФ 23 в сыворотке крови [12]. В то же время у пациентов на программном гемодиализе K. Wesseling-Perry et al. (2009) [30] установили, что значительное повышение уровня ФРФ 23 после внутривенного введения ПТГ не сопровождалось каким-либо изменением уровня кальцитриола, что указывает на прямой стимулирующий эффект ПТГ на ФРФ 23.

У здоровых добровольцев прием пищи с высоким содержанием фосфора и кальцитриола стимулирует, а ограничение потребления фосфора подавляет секрецию ФРФ 23 [30]. При потреблении пищи, богатой фосфором, высокий уровень ФРФ 23 индуцирует фосфатурию и подавляет образование кальцитриола. Со своей стороны низкий уровень кальцитриола снижает кишечную абсорбцию фосфора. В случае низкофосфорной диеты, наоборот, сниженный уровень ФРФ 23 способствует накоплению фосфата в организме и усилению всасывания его в кишечнике посредством нарастания уровня кальцитриола.

ФРФ 23 и хроническая болезнь почек. Под воздействием ФРФ 23 происходит стимуляция ренальной экскреции фосфора за счет прямого подавления натрий-фосфатных ко-транспортёров в проксимальных канальцах и подавления образования активной формы витамина D в почках [28]. По мере ухудшения функции почки уровень ФРФ 23 прогрессивно нарастает. По своей сути это адаптивный процесс, направленный на поддержание баланса фосфата в организме в условиях снижения способности почек к его экскреции при ХБП [10]. Поддержание нормального уровня фосфата в крови, несомненно, оказывает благоприятное воздействие, так как известно, что гиперфосфатемия или даже умеренное повышение уровня фосфата в пределах референтных значений является фактором риска для почечных и кардиоваскулярных исходов [24].

Повышенный уровень ФРФ 23 является независимым фактором риска смертности у диализных пациентов [17] и ускоренных темпов снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на более ранних стадиях ХБП [17]. Однако недостатком дан-

ных исследований было ограниченное число наблюдений. В связи с этим T. Isakova et al. [15] приняли крупное проспективное исследование, включив 3879 пациентов с ХБП С2 – С4-стадий. Наблюдение проводилось с 2003 по 2008 г. (в среднем 3,3 года на одного пациента). Цель исследования – подтвердить или отвергнуть гипотезу о независимой роли ФРФ 23 как фактора риска смерти или быстрого развития терминальной почечной недостаточности. Авторы выявили прямую зависимость между уровнем ФРФ 23 и высоким риском смерти и развития терминальной почечной недостаточности. Особо значимо такая корреляция прослеживалась при СКФ в пределах 30 – 44 мл/мин/1,73 м² (относительный риск – 1,3) и ≥ 45 мл/мин/1,73 м² (относительный риск – 1,7). В группе пациентов с ХБП С4 такая закономерность не прослеживалась.

Показано, что уровень ФРФ 23 прямо коррелирует с выраженностью ГЛЖ. Строгая взаимосвязь между ними прослеживается, начиная с ранних стадий ХБП. С другой стороны, у больных, получающих диализные методы лечения, имеющих чрезвычайно высокие уровни ФРФ 23, после трансплантации почки наблюдается обратное развитие ГЛЖ с пропорциональным снижением уровня ФРФ 23 [14].

D. Fliser et al. [7] также установили, что не уровень сывороточного фосфора, а ФРФ 23 является важным независимым предиктором прогрессирования ХБП. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью сывороточный уровень ФРФ 23 значительно повышается в ответ на хроническую перегрузку фосфором и активную терапию витамином D [7]. Тем не менее нарастание уровня ФРФ 23 не может компенсировать ретенцию фосфора, так как сокращение массы действующих нефронов ограничивает возможности почек по экскреции фосфора.

O. Gutierrez et al. [11] у пациентов, начинающих лечение гемодиализом, обнаружили, что более высокий уровень ФРФ 23 строго ассоциирован с повышенным риском общей и сердечно-сосудистой смертности в течение 1-го года диализного лечения. Аналогичные данные приводят G. Jean et al. [17], исследуя популяцию больных, длительное время находящихся на программном гемодиализе.

Интересно, что в обоих исследованиях результаты не зависели от уровня сывороточного фосфора, а взаимосвязь между высоким уровнем ФРФ 23 и смертностью оставалась значительной даже у пациентов с нормофосфатемией.

В другом перекрестном исследовании, в котором участвовала большая группа пациентов с ХБП С2 (средняя СКФ \cong 73 мл/мин), была отмечена прямая корреляция между уровнем ФРФ 23 и такими параметрами сосудистой функции, как ригидность артериальной стенки, определяемая по скорости

пульсовой волны, и эндотелиальная дисфункция, оцененная инвазивным методом определения кровотока в предплечье. В данной подгруппе была выполнена магнитно-резонансная томография в ангиорежиме для оценки степени артериального стеноза как суррогатного маркера атеросклероза, по результатам которой выявлена взаимосвязь высоких значений ФРФ 23 со степенью выраженности атеросклероза [22]. Многие исследователи отмечают корреляцию концентрации ФРФ 23 с выраженностью кальцификации периферических и/или коронарных артерий [16, 22].

Учитывая остеогенное преобразование гладкомышечных клеток сосудов, которое происходит в атеросклеротических бляшках, нельзя исключить, что действие ФРФ 23 может происходить и локально в сердечно-сосудистой системе. Однако наличие ФРФ 23 в сердце или аорте пока не подтверждено [27].

ФРФ 23 после аллотрансплантации почки. Аллотрансплантация почки (АТП) является предпочтительным методом лечения терминальной почечной недостаточности. Несмотря на то, что у данной категории пациентов высок уровень смертности от множества причин по сравнению с общей популяцией [13], успешная трансплантация приближает функцию почек к нормальной, освобождает пациента от строгого графика гемодиализа и значительно увеличивает выживаемость [13].

На протяжении последних десятилетий функционирование аллотрансплантата и выживаемость пациентов улучшились вследствие достижений в области хирургической техники, иммуносупрессивной терапии и профилактики оппортунистических инфекций [13]. Это привело к тому, что смертность и инвалидизация от сердечно-сосудистых осложнений по своей значимости превзошли инфекции и раннюю потерю трансплантата вследствие острого отторжения. Основной угрозой для выживаемости трансплантата и пациента в настоящее время являются поздние осложнения — ССЗ и снижение функции трансплантата в отдаленном периоде, вызванное интерстициальным фиброзом и канальцевой атрофией (ИФ/КА) [13].

На ранних сроках после АТП у большинства пациентов развиваются гипофосфатемия и гиперкальциемия вследствие сохраняющегося еще высокого уровня ФРФ 23 [9].

ПТГ-ассоциированные теории, существовавшие ранее, не могут до конца объяснить причины возникновения дефицита 1,25-дигидрооксивитамина D или развитие фосфатурии после успешной АТП при низких уровнях ПТГ, например, у пациентов после паратиреоидэктомии [9].

Дефицит 1,25-дигидрооксивитамина D часто персистирует в течение нескольких месяцев после АТП, несмотря на высокий уровень ПТГ, адекват-

ное функционирование аллотрансплантата и гипофосфатемия, в то время как каждый из этих параметров должен стимулировать его продукцию [9].

Исследования J. Green et al. [9] поставили под сомнение роль ПТГ как основного фактора развития гипофосфатемии после АТП. По сравнению со здоровыми добровольцами, в сыворотках реципиентов почечного аллотрансплантата отмечалось значительное снижение уровня фосфора и усиление транспорта его в почечных канальцах. Дополнительное введение ингибиторов ПТГ не повлияло на эти эффекты, что позволило предположить наличие циркулирующего фактора, отличного от ПТГ, который ответственен за фосфатурию у пациентов с ХБП, в том числе с терминальной стадией и в раннем периоде после АТП [9].

Существовала также гипотеза о вкладе в развитие гипофосфатемии иммуносупрессивных препаратов, таких как глюкокортикоиды и ингибиторы кальциневрина [23]. Однако низкая частота развития гипофосфатемии после трансплантации других органов, когда применяются аналогичные препараты, часто в больших дозах, противоречит такому предположению [20]. По некоторым данным, новые препараты, такие как рапамицин, усиливают почечную экскрецию фосфора и гипофосфатемия [20], но сообщения о высокой частоте развития гипофосфатемии после АТП появились задолго до применения данного класса препаратов.

Гипофосфатемия в раннем послеоперационном периоде развивается у 93 % реципиентов почечного аллотрансплантата [20], у 6–27 % персистирует от нескольких месяцев до нескольких лет [20].

I. Bhan et al. [3] наблюдали за 27 реципиентами почечного аллотрансплантата: в 85 % случаев наблюдалось развитие гипофосфатемии (фосфор сыворотки <2,6 мг/дл), в 37 % случаев — тяжелая гипофосфатемия (<1,5 мг/дл); не зарегистрировано ни одного случая гиперкальциемии. В течение первой недели после АТП отмечалось значительное снижение уровня ПТГ, тогда как уровень ФРФ 23 десятикратно превышал нормальные значения [3].

У пациентов после АТП ФРФ 23 оказался независимым предиктором гипофосфатемии, усиленной фосфатурии и уровня 1,25-дигидрооксивитамина D. В противоположность этому, ПТГ не коррелировал ни с одним из этих параметров [3].

Схожие данные были получены в другом обсервационном исследовании, в ходе которого оценивали минеральный обмен до АТП и через 3 месяца после операции у 41 реципиента почечного аллотрансплантата [6]. Доказано, что развитие тяжелой гипофосфатемии у реципиентов почечного аллотрансплантата обусловлено высокими уровнями как ФРФ 23, так и ПТГ до операции. Кроме того, оба фактора являются независимыми предикторами концентрации 1,25-дигидрооксивитамина D.

В следующем исследовании P. Evenepoel et al. [5] наблюдали реципиентов после операции в течение 12 месяцев, а группой сравнения являлись пациенты с аналогичным уровнем СКФ. В 14 % случаев гипофосфатемия персистировала в течение года после АТП, средние значения сывороточного фосфора были значительно ниже, а уровень ПТГ был выше среди реципиентов в сравнении с пациентами с ХБП. Уровень ФРФ 23 у реципиентов почечного аллотрансплантата и у пациентов с ХБП были аналогичны. Однако следует отметить, что, несмотря на сопоставимые уровни ФРФ 23 после АТП, высокий уровень ФРФ 23 сопровождается гипофосфатемией и фосфатурией [5].

J. Vacchetta et al. [2] показали, что в педиатрической практике после операции АТП уровень ФРФ 23 выше, чем у детей с сопоставимой стадией ХБП и сывороточной концентрацией фосфора. Вполне вероятно, что третичный избыток ФРФ 23 у детей после АТП играет столь же важную роль в минеральном обмене, как и у взрослых.

Таким образом, результаты многочисленных исследований позволили установить, что ФРФ 23, а не ПТГ, является главным патогенетическим фактором развития синдрома гипофосфатемии после успешной АТП и сопутствующего дефицита витамина D [2, 5]. У данных пациентов гипофосфатемия способствует развитию осложнений, таких как мышечная слабость, метаболическая энцефалопатия [2, 5, 6].

Известно, что пациенты с АТП имеют повышенный риск переломов. Это обусловлено деминерализацией костей вследствие индуцированной ФРФ 23 фосфатурии, ФРФ 23-опосредованного ингибирования синтеза 1,25-дигидроксивитамина D, на фоне иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидными препаратами, приводящей, в конечном итоге, к развитию остеопороза.

Как отмечалось выше, ФРФ 23 является важным независимым предиктором прогрессирования ХБП [15].

Прямая взаимосвязь между потреблением фосфора и уровнем ФРФ 23 подтверждена исследованиями, в которых ограничение употребления продуктов с высоким содержанием фосфора приводит к снижению уровня ФРФ 23 [25], к замедлению прогрессирования ХБП [25]. Некоторые исследователи расценивают нефрокальциноз проявлением фосфатассоциированной нефротоксичности [25], а посттрансплантационная гипофосфатемия и гиперкальциемия ассоциированы с отложением кальция и фосфора в почечном аллотрансплантате [25].

Хотя данные о влиянии дефицита витамина D у реципиентов почечного аллотрансплантата ограничены, по данным ряда авторов [5, 25], дополнительное введение кальцитриола ассоциировалось со

снижением экспрессии нескольких ко-стимулирующих молекул и улучшением функции аллотрансплантата. Исследования на животных также подтверждают, что кальцитриол и аналоги витамина D могут защитить почечный аллотрансплантат [31].

Сочетание высокой частоты распространенности дефицита витамина D у реципиентов почечного аллотрансплантата [31], низкого уровня 1,25-дигидроксивитамина D, связанного с избытком ФРФ 23, в совокупности могут способствовать неблагоприятным исходам выживаемости почечного аллотрансплантата посредством иммунных механизмов, но это до настоящего времени не изучено.

M. Wolf et al. [31] в результате обследования 984 реципиентов почечного аллотрансплантата установили, что ФРФ 23 является независимым фактором риска потери почечного аллотрансплантата и смертности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смирнов А. В., Каюков И. Г., Добронравов В. А. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек // Нефрология. — 2008. — № 12 (1). — С. 7–13.
2. Vacchetta J., Dubourg L., Harambat J. et al. The influence of glomerular filtration rate and age on fibroblast growth factor 23 serum levels in pediatric chronic kidney disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2010. — № 95. — P. 1741–1748.
3. Bhan I., Shah A., Holmes J. et al. Post-transplant hypophosphatemia: Tertiary Hyper-Phosphatoninism? // Kidney Int. — 2006. — № 70. — P. 1486–1494.
4. Cai Q., Hodgson S. F., Kao P. C. et al. Brief report: inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia // N. Engl. J. Med. — 1994. — № 330. — P. 1645–1649.
5. Evenepoel P., Meijers B. K., de Jonge H. et al. Recovery of hypophosphatoninism and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — № 3. — P. 1829–1836.
6. Evenepoel P., Naesens M., Claes K. et al. Tertiary 'hyperphosphatoninism' accentuates hypophosphatemia and suppresses calcitriol levels in renal transplant recipients // Am. J. Transplant. — 2007. — № 7. — P. 1193–1200.
7. Fliser D., Kollerits B., Neyer U. et al. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease (MMKD) study // J. of the Am. Society of Nephrology. — 2007. — № 18 (9). — P. 2600–2608.
8. Gattineni J., Bates C., Twombly K. et al. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia *in vivo* predominantly via FGF receptor 1 // Am. J. of Physiology: Renal Physiology. — 2009. — № 297 (2). — P. 282–291.
9. Green J., Debby H., Lederer E. et al. Evidence for a PTH-independent humoral mechanism in post-transplant hypophosphatemia and phosphaturia // Kidney Int. — 2001. — № 60. — P. 1182–1196.
10. Gutierrez O. M., Mannstadt M., Isakova T. et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis // The New England J. of Medicine. — 2008. — № 359 (6). — P. 584–592.
11. Gutierrez O., Isakova T., Rhee E. et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates

- calcitriol deficiency in chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2005. — № 16. — P. 2205–2215.
12. *Hansen D., Rasmussen K., Pedersen S. M. et al.* Changes in fibroblast growth factor 23 during treatment of secondary hyperparathyroidism with alfacalcidol or paricalcitol // *Nephrology Dialysis Transplantation.* — 2012. — № 27 (6). — P. 2263–2269.
13. *Howard R. J., Patton P. R., Reed A. I. et al.* The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation // *Transplantation.* — 2002. — № 73. — P. 1923–1928.
14. *Hsu H. J., Wu M. S.* Fibroblast growth factor 23: a possible cause of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients // *Am. J. Med. Sci.* — 2009. — № 337. — P. 116–122.
15. *Isakova T., Xie H., Yang W. et al.* Fibroblast Growth Factor 23 and Risks of Mortality and End-Stage Renal Disease in Patients with Chronic Kidney Disease // *JAMA.* — 2011. — № 305 (23). — P. 2432–2439.
16. *Jean G., Bresson E., Terrat J. C. et al.* Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences // *Nephrology Dialysis Transplantation.* — 2009. — № 24 (3). — P. 948–955.
17. *Jean G., Terrat J. C., Vanel T. et al.* High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients // *Nephrology Dialysis Transplantation.* — 2009. — № 24 (9). — P. 2792–2796.
18. *Katoh Y., Katoh M.* Comparative genomics on mammalian FGF6-FGF23 locus // *Int. J. of Molecular Medicine.* — 2005. — № 16 (2). — P. 355–358.
19. *Kurosu H., Ogawa Y., Miyoshi. M. et al.* Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by Klotho // *J. Biol. Chem.* — 2006. — № 281. — P. 6120–6123.
20. *Levi M.* Post-transplant hypophosphatemia // *Kidney Int.* — 2001. — № 59. — P. 2377–2387.
21. *Middleton R. J., Parfrey P. S., Foley R. N.* Left ventricular hypertrophy in the renal patient // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — № 12. — P. 1079–1084.
22. *Mirza M. A. I., Hansen T., Johansson L. et al.* Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community // *Nephrology Dialysis Transplantation.* — 2009. — № 24 (10). — P. 3125–3131.
23. *Ninkovic M., Skingle S. J., Bearcroft P. W. et al.* Incidence of vertebral fractures in the first three months after orthotopic liver transplantation // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2000. — № 12. — P. 931–935.
24. *Norris K. C., Greene T., Kopple J. et al.* Baseline predictors of renal disease progression in the African American Study of Hypertension and Kidney Disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — № 17 (10). — P. 2928–2936.
25. *Oliveira R. B., Cancela A. L., Gracioli F. G. et al.* Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: A new target in CKD-MBD therapy? // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2010. — № 5. — P. 286–291.
26. *Riminucci M. et al.* FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting // *J. of Clinical Investigation.* — 2003. — № 112. — P. 683–692.
27. *Saji F., Shiizaki K., Shimada S. et al.* Regulation of fibroblast growth factor 23 production in bone in uremic rats. *Nephron // Physiology.* — 2009. — № 111 (4). — P. 59–66.
28. *Sitara D., Razzaque M. S., Hesse M. et al.* Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis, and reverses hypophosphatemia in Phex-deficient mice // *Matrix Biol.* — 2004. — № 23. — P. 421–432.
29. The ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23 // *Nature Genetics.* — 2000. — № 26. — P. 345–348.
30. *Wesseling-Perry K., Pereira R. C., Sahney S. et al.* Calcitriol and doxercalciferol are equivalent in controlling bone turnover, suppressing parathyroid hormone, and increasing fibroblast growth factor-23 in secondary hyperparathyroidism // *Kidney Int.* — 2011. — № 79 (1). — P. 112–119.
31. *Wolf M., Molnar M., Amaral A. et al.* Elevated Fibroblast Growth Factor 23 is a Risk Factor for Kidney Transplant Loss and Mortality // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2011. — № 22. — P. 956–966.
32. *Yamashita T. et al.* Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain // *Biochemical Biophysical Research Communications.* — 2000. — № 277 (2). — P. 494–498.
33. *Yan X., Yokote H., Jing X. et al.* Fibroblast growth factor 23 reduces expression of type IIa Na⁺/Pi co-transporter by signaling through a receptor functionally distinct from the known FGFRs in opossum kidney cells // *Genes to Cells.* — 2005. — № 10 (5). — P. 489–502.

РЕЗЮМЕ

А. М. Есаян, А. Н. Нимгирова, И. Г. Каюков,
А. А. Яковенко

Роль фактора роста фибробластов 23-го типа в развитии кардиоваскулярных осложнений и нарушений кальций-фосфорного обмена у пациентов с хронической болезнью почек

В обзоре рассмотрена роль фактора роста фибробластов 23-го типа (ФРФ 23) в прогрессировании почечной дисфункции, а также его кардиоваскулярные эффекты и влияние на кальций-фосфорный обмен у пациентов с хронической болезнью почек. Рассматриваются различия эффектов ФРФ 23 на додиализной стадии хронической болезни почек, у диализных пациентов и у реципиентов почечного аллотрансплантата.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, фактор роста фибробластов 23-го типа, трансплантация почки.

SUMMARY

A. M. Yesayan, A. N. Nimgirnova, I. G. Kayukov,
A. A. Yakovenko

Role of the fibroblast growth factor type 23 in progression of complications and imbalance of calcium-phosphoric metabolism with patients suffering chronic kidney disease

The review discusses the role of fibroblast growth factor type 23 (FGF-23) in progression of renal dysfunction and its cardiovascular effects, calcium-phosphorus metabolism in patients with chronic kidney disease. Differences in the FGF-23 effects at predialysis stage of chronic kidney disease, in dialysis patients and renal allograft recipients are analyzed.

Key words: chronic kidney disease, fibroblast growth factor type 23, kidney transplantation.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 616-056.257-06:616.12-008.313.2/3

**В. А. Ионин, О. В. Листопад,
С. Е. Нифонтов, Е. И. Баранова,
А. В. Соболева, Е. В. Шляхто**

РОЛЬ ГАЛЕКТИНА-3 И ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ЖИРА В РАЗВИТИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Кафедра факультетской терапии 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, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) — это наиболее частое серьезное хроническое нарушение сердечного ритма. Распространенность данного нарушения ритма удваивается с каждым десятилетием жизни от 0,5 % в возрасте 50–59 лет до 9 % у 80–89-летних, а также выше у мужчин [9]. 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. Развитие фиброза миокарда относится к ключевым факторам формирования и прогрессирования ФП. Имеются данные о том, что метаболический синдром (МС) ассоциирован с ФП. В популяционном проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Riskin Communities Study) продемонстрировано, что МС увеличивает риск развития ФП на 67 % [2]. Среди всех компонентов МС артериальная гипертензия (АГ) в первую очередь влияет на процессы ремоделирования сердца. Жировая ткань, как известно, обладает мощным профиброгенным и провоспалительным влиянием на сердечно-сосудистую систему, и в том числе на структуру миокарда. В проспективном когортном исследовании датского населения установлено, что прирост жировой массы ассоциирован с риском развития ФП: отношение шансов (ОШ) — 1,29, 95 %-й доверительный интервал (ДИ) (1,24–1,33) [3].

В связи с этим в последнее время большое внимание уделяется абдоминальному ожирению (АО), в первую очередь, висцеральному, как возможной причине развития ФП. В настоящее время активно изучаются патогенетические механизмы влияния эпикардиального жира на риск развития сердечно-

сосудистых заболеваний. Эпикардиальный жир анатомически наиболее тесно прилежит к миокарду, имеет с ним общую микроциркуляторную кровеносную сеть и оказывает активное влияние на кардиомиоциты через систему адипоцитокинов (лептин, резистин, висфатин и др.) и интерлейкинов (ИЛ-1,6, ФНО-альфа).

Взаимосвязь между перикардиальным жиром и возникновением ФП была выявлена во Фремингемском исследовании, включавшем 2317 человек, у которых объем перикардиального жира был измерен с помощью компьютерной томографии (КТ). Было установлено, что объем перикардиального жира является предиктором риска развития ФП (ОШ: 1,28; ДИ 95 % 1,03–1,58) [8]. В рутинной практике использование КТ для уточнения толщины эпикардиального жира (ТЭЖ) практически невозможно ввиду большой стоимости этого исследования и лучевой нагрузки на пациента. В связи с этим эхокардиография (ЭхоКГ) представляется перспективным методом оценки данного показателя.

Среди веществ, обладающих профиброгенным свойством, в последнее время активно изучается галектин-3 — белок из семейства лектинов, являющийся мощным фактором активации фибробластов и синтеза коллагена, участвующий в развитии фиброза в легких, почках, печени и сердце с появлением соответствующих патологических состояний. Ранее в экспериментальных работах было выявлено, что инфузия галектина-3 является причиной миокардиального фиброза, которая могла быть нейтрализована антифибротическим пептидом [6]. В настоящее время имеются популяционные данные о том, что среди пациентов с ФП галектин-3 значимо выше, чем в популяции [5].

Вместе с тем в литературе до настоящего времени нет работ, посвященных изучению взаимосвязи галектина-3 с ТЭЖ у пациентов с ФП и МС. Поиск маркеров фиброза миокарда и предикторов развития и прогрессирования ФП у больных МС представляется актуальным, так как это позволит выделить группы риска развития ФП и осуществить первичную и вторичную профилактику данной аритмии.

Исходя из этого, **целью** исследования было изучение уровня галектина-3 в сыворотке крови и оценка его взаимосвязи с ТЭЖ у пациентов с МС, в том числе в сочетании с ФП для определения возможной роли этих факторов в возникновении ФП при МС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 150 человек в возрасте от 35 до 65 лет. Обследованы 50 пациентов с метаболическим синдромом без фибрилляции предсердий (МС без ФП) и 50 больных метаболическим синдромом с пароксизмальной ($n = 28$) или персистирующей ($n = 22$) формой фибрилляции предсердий (МС с ФП). Группу сравнения соста-

вили 50 практически здоровых людей без сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений. Оценка компонентов МС была проведена согласно критериям Международной Федерации специалистов по сахарному диабету (IDF, 2005). Диагноз ФП установлен на основании документально зарегистрированных эпизодов этой аритмии по данным электрокардиографии (ЭКГ). Форма ФП определена согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению ФП (РКО/ВНОА/АССХ, 2012). Из исследования были исключены пациенты с клинически значимой или выявленной по результатам пробы с нагрузкой ИБС, ХСН II–IV функционального класса, патологией клапанов сердца, системными, онкологическими, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями. Критериями невключения также стали ХБП, патология печени с нарушением их функции, заболевания щитовидной железы, инсульты, операции или другие интервенционные вмешательства на сердце в анамнезе.

В данной работе оценивались клинические, антропометрические и лабораторные показатели, результаты инструментальной диагностики – ЭКГ, ЭхоКГ. Протокол ЭхоКГ выполнен в М- и 2D-режимах на аппарате Vivid 7 (GE, USA). ТЭЖ была измерена над свободной стенкой правого желудочка в парастернальной позиции. Такая техника измерения ранее показала хорошую корреляцию со значениями, полученными по данным МРТ сердца ($r=0,91$, $p=0,001$) [4]. Эпикардальная жировая ткань идентифицируется как гипозоногенное пространство кпереди от стенки правого желудочка, и его толщина измеряется между эпикардальной поверхностью и париетальным листком перикарда.

Уровень галектина-3 был определен в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа по методике ELISA (Human Galectin-3 ELISAKit; *eBioscience*, Vienna). В результатах числовые переменные представлены как среднее \pm стандартное отклонение, или медиана с указанием межквартильных интервалов в скобках. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$. Для сравнения показателей с нормальным распределением был использован параметрический t-тест Стьюдента; при распределении, отличающемся от нормального, – непараметрический U-тест Манна–Уитни. При оценке значимости коэффициента корреляции использованы критерии Пирсона при нормальном распределении и Спирмана при ненормальном распределении. Для определения точки разделения параметров строилась характеристическая кривая (ROC). Площадь под ROC (AUC) представлена в виде ее значения, границ доверительного интервала (ДИ). Значение на ROC-кривой с наибольшей суммой чувствительности и специфичности определялось как точка разделения

параметра. Статистический анализ был проведен с помощью программного обеспечения «SPSS 17.0» (USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемые группы не различались по возрасту и были сопоставимы в распределении по полу. При сравнении здоровых и пациентов с МС установлены различия по окружности талии (ОТ), индексу массы тела (ИМТ), липидному профилю и уровню гликемии натощак. В группах МС с ФП и без данного нарушения ритма значимых различий по вышеперечисленным показателям не установлено. По результатам ЭХОКГ объемы предсердий у пациентов с МС и ФП были больше, чем у пациентов с МС без ФП, и значительно выше, чем у здоровых. ТЭЖ у пациентов с МС была больше в 2 раза, чем у здоровых, а у больных с ФП и МС значимо не отличалась от данного показателя у пациентов с МС без ФП (табл. 1).

Корреляционный анализ среди всех обследованных установил положительную связь между ТЭЖ и диаметром левого предсердия ($r=0,664$, $p<0,001$), а также объемом левого предсердия ($r=0,494$, $p<0,001$). Объем и площадь правого предсердия также положительно коррелировали с ТЭЖ ($r=0,455$, $r=0,512$ соответственно; $p<0,001$). Выявлена сильная положительная корреляция между ТЭЖ и уровнем галектина-3 ($r=0,719$, $p<0,001$). По данным линейного регрессионного анализа установлено, что антропометрические показатели, характеризующие ожирение, влияют на уровень галектина-3. Уровень данного маркера фиброза в большей степени увеличивается с повышением значения ТЭЖ (табл. 2).

По результату биномиального регрессионного анализа установлено, что галектин-3 (ОШ: 1,27, 95% ДИ 1,02 – 1,58, $p=0,03$) и ТЭЖ (ОШ: 1,73, 95% ДИ 1,37 – 2,19, $p<0,001$) были ассоциированы с ФП у пациентов с МС.

Группы пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП не различались по возрасту, антропометрическим данным и длительности аритмии. Установлено, что исследуемые группы были сопоставимы по объемам предсердий, а также фракции выброса левого желудочка (табл. 3). Несмотря на то, что пациенты не различались по показателям ремоделирования предсердий, было установлено, что уровень галектина-3 и ТЭЖ у пациентов с персистирующей формой ФП выше, чем у больных с пароксизмальной ФП. При корреляционном анализе выявлена более тесная связь между галектином-3 и ТЭЖ у пациентов с персистирующей формой ФП, чем у больных с пароксизмальной формой ($r=0,813$ и $r=0,641$ соответственно; $p<0,001$).

С помощью ROC-анализа была создана кривая, характеризующая связь ТЭЖ и ФП (AUC = 0,774,

95 % ДИ, 0,71 – 0,85, $p < 0,001$), по результату которой установлено, что пороговым значением данного показателя с максимальным соотношением чувствительности (85 %) и специфичности (60 %) является 3,5 мм. Установлено, что у пациентов с ТЭЖ более 3,5 мм относительный риск развития ФП был практически в 4 раза выше, чем у лиц с меньшим значением данного показателя (ОР: 3,92, 95 % ДИ, 1,98 – 7,78, $p < 0,001$).

Заболеваемость ФП в популяции за последнее время неуклонно возрастает, и это объясняется не только ростом распространенности традиционных факторов риска данного нарушения ритма, таких как возраст, ИБС, клапанная патология сердца. В настоящее время не вызывает сомнений, что АО как основной компонент МС ассоциирован с повышением риска развития ФП [2] и, наряду с АГ, может быть причиной роста заболеваемости ФП.

В данной работе проведена оценка роли висцерального ожирения – эпикардиального жира – в развитии ФП у пациентов с МС. По данным ЭхоКГ мы установили, что ТЭЖ значимо больше у пациентов с МС по сравнению со здоровыми. У больных с МС и ФП также выявлено значимое увеличение данного показателя, однако не отличающегося от ТЭЖ у пациентов с МС без данной аритмии. Одной из причин развития ФП у пациентов с МС является ремоделирование предсердий. Объем левого предсердия – наиболее значимый ЭхоКГ-предиктор развития ФП. Значение ТЭЖ у всех обследованных положительно коррелирует с показателями размеров предсердий. Фиброз миокарда, в том числе фиброз предсердий, вызывает гетерогенность миокарда и способствует формированию очагов re-entry и развитию ФП. Косвенно о выраженности фиброза, вероятно, можно судить по уровню галектина-3 – лектину, который является маркером фиброза сердца. В экспериментальных работах на животных установлено, что висцеральная жировая ткань содержит больше галектина-3, чем подкожная жировая клетчатка [7]. В результатах нашей работы, опубликованных ранее, было установлено, что уровень галектина-3 у пациентов с МС и ФП выше, чем у здоровых (0,72 [0,44; 1,36] и 0,32 [0,28; 0,42] нг/мл соответственно; $p < 0,001$), и выше, чем у пациентов с МС без данной аритмии (0,72 [0,44; 1,36] и 0,44 [0,42; 1,22] нг/мл соответственно; $p < 0,05$) [1].

Таблица 1

Показатель	Характеристика исследуемых групп			p
	Здоровые (группа 1, n = 50)	МС без ФП (группа 2, n = 50)	МС с ФП (группа 3, n = 50)	
Возраст, лет	52,1±8,6	53,7±7,6	53,7±7,2	$p_{1,2} > 0,05$; $p_{1,3} > 0,05$; $p_{2,3} > 0,05$
Пол, муж./жен.	24/26	21/29	30/20	$p_{1,2} > 0,05$; $p_{1,3} > 0,05$; $p_{2,3} > 0,05$
Окружность талии, см	81,9±8,1	108,3±11,1	107,1±13,1	$p_{1,2} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$; $p_{2,3} > 0,05$
Индекс массы тела, кг/м ²	23,4±2,8	32,7±5,6	31,2±5,6	$p_{1,2} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$; $p_{2,3} > 0,05$
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,6±0,3	1,1±0,3	1,1±0,4	$p_{1,2} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$; $p_{2,3} > 0,05$
Триглицериды, ммоль/л	0,9±0,3	2,3±0,8	2,1±1,2	$p_{1,2} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$; $p_{2,3} > 0,05$
Глюкоза, ммоль/л	4,7±0,6	5,9±1,2	5,9±1,4	$p_{1,2} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$; $p_{2,3} > 0,05$
Объем левого предсердия, мл	42,8±9,4	69,3±16,6	82,0±19,4	$p_{1,2} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$; $p_{2,3} < 0,01$
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	24,2±4,9	36,2±9,7	42,3±11,2	$p_{1,2} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$; $p_{2,3} < 0,05$
Объем правого предсердия, мл	42,0±8,9	58,1±14,1	64,4±14,7	$p_{1,2} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$; $p_{2,3} < 0,05$
Индекс объема правого предсердия, мл/м ²	23,8±4,3	30,1±7,3	33,2±7,8	$p_{1,2} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$; $p_{2,3} < 0,05$
Фракция выброса левого желудочка, %	65,3±7,4	65,1±6,3	62,1±6,2	$p_{1,2} > 0,05$; $p_{1,3} < 0,05$; $p_{2,3} < 0,05$
Толщина эпикардиального жира, мм	2,3 ± 0,7	4,5 ± 1,5	4,9 ± 1,5	$p_{1,2} = 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$; $p_{2,3} > 0,05$

Согласно данным зарубежных и отечественных публикаций, нами впервые представлены результаты анализа взаимоотношения эпикардиального жира и галектина-3. В исследовании выявлена положительная корреляция ТЭЖ и галектина-3 в сыворотке крови. Мы определили, что галектин-3 и ТЭЖ ассоциированы с ФП у пациентов с МС.

В работе мы постарались оценить клиническую значимость галектина-3 и ТЭЖ в прогрессировании ФП у пациентов с МС. Примечательно, что в нашем исследовании группы больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП были сопоставимы по ЭхоКГ-показателям размеров предсердий, антропометрическим данным и длительности течения аритмии, но, тем не менее, уровни

Таблица 2

Результаты линейного регрессионного анализа влияния антропометрических показателей на уровень галектина-3

Показатель	Бета-коэффициент	p
Окружность талии, см	0,354	<0,01
Окружность бедер, см	0,311	<0,01
Индекс массы тела, кг/м ²	0,409	<0,01
Толщина эпикардиального жира, мм	0,656	<0,001

Таблица 3

Сравнение групп пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий

Показатель	Пароксизмальная форма (n=28)	Персистирующая форма (n=22)	p
Возраст, лет	52,1±7,2	55,3±6,8	0,06
Пол, муж./жен.	19/9	11/11	0,08
Окружность талии, см	108,4±11,3	105,1±13,5	0,36
Индекс массы тела, кг/м ²	32,1±5,7	31,1±6,2	0,54
Длительность, лет	2,1±0,5	2,9±0,6	0,29
Объем левого предсердия, мл	80,3±17,1	84,2±22,1	0,48
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	41,4±10,9	43,4±11,7	0,53
Объем правого предсердия, мл	64,8±14,6	64,1±15,3	0,86
Индекс объема правого предсердия, мл/м ²	34,2±8,2	32,1±7,2	0,3
Фракция выброса левого желудочка, %	62,3±6,6	60,3±4,8	0,18
Толщина эпикардального жира, мм	4,2±1,1	5,2±1,5	0,02
Галектин-3, нг/мл	0,54 [0,41;1,31]	1,02 [0,52;3,14]	0,03

галектина-3 и ТЭЖ были больше у пациентов с персистирующей формой. Корреляция между галектином-3 и ТЭЖ была сильнее у пациентов с персистирующей формой, чем у больных с пароксизмальной ФП, что косвенно может свидетельствовать о тесном взаимоотношении эпикардального жира и галектина-3 как причине не только возникновения ФП, но и ее прогрессирования. У обследованных нами индивидуумов определено, что при увеличении ТЭЖ более 3,5 мм риск развития ФП увеличивается в 4 раза.

Полученные данные, вероятно, имеют практическое значение, и определение ТЭЖ при ЭхоКГ может быть одним из прогностических факторов в стратификации риска развития ФП при обследовании пациентов с МС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ионин В. А., Листопад О. В., Баранова Е. И. и др. Галектин 3 у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий // Артериальная гипертензия. — 2014. — Т. 20. — № 5. — С. 462–469.
2. 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.
3. Frost L., Benjamin E. J., Fenger-Gron M. et al. Body fat, body fat distribution, lean body mass and atrial fibrillation and flutter // Obesity. — 2014. — Vol. 22. — № 6. — P. 1546–1552.
4. Iacobellis G., Ribaldo M. C., Assael F. et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — № 11. — P. 5163–5168.
5. Jennifer E. H., Xiaoyan Y., Daniel L. et al. Galectin 3 and incident atrial fibrillation in the community // Am. Heart J. — 2014. — Vol. 167. — P. 729–734.
6. Liu Y. H., D'Ambrosio M., Liao T. D. et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2009. — Vol. 296. — P. 404–412.
7. Rhodes D. H., Pini M., Castellanos K. J. et al. Adipose tissue specific modulation of galectin expression in lean and obese

mice: evidence for regulatory function // Obesity. — 2013. — Vol. 21. — № 2. — P. 310–319.

8. Thanassoulis G., Massaro J. M., O'Donnell C. J. et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. — 2010. — Vol. 3. — P. 345–350.

9. Wolf P. A., Abbott R. D., Kannel W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // Stroke. — 1991. — Vol. 22. — P. 983–988.

РЕЗЮМЕ

В. А. Ионин, О. В. Листопад, С. Е. Нифонтов, Е. И. Баранова, А. В. Соболева, Е. В. Шляхто

Роль галектина-3 и эпикардального жира в развитии фибрилляции предсердий при метаболическом синдроме

Цель работы — определить толщину эпикардального жира (ТЭЖ) у пациентов с метаболическим синдромом (МС), в том числе с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП); установить связь ТЭЖ с маркером фиброза миокарда — галектином-3. Обследованы 100 пациентов с МС (IDF, 2005), из них 50 больных с ФП. Группу контроля составили 50 практически здоровых людей. Уровень галектина-3 в сыворотке крови оценивался методом ИФА. ТЭЖ определена с помощью ЭхоКГ. Значение ТЭЖ у пациентов с МС было в 2 раза больше, чем у здоровых. У больных с ФП и МС значение данного показателя значимо не отличалось от пациентов с МС без ФП. Установлена корреляция ТЭЖ с уровнем галектина-3. Галектин-3 и ТЭЖ были ассоциированы с ФП у пациентов с МС (ОШ: 1,27, 95 % ДИ, 1,02–1,58 и ОШ: 1,73, 95 % ДИ, 1,37–2,19 соответственно). Определение ТЭЖ при ЭхоКГ может быть использовано в оценке риска развития ФП у пациентов с МС.

Ключевые слова: галектин-3, толщина эпикардального жира, метаболический синдром, фибрилляция предсердий.

SUMMARY

V. A. Ionin, O. V. Listopad, S. E. Nifontov, E. I. Baranova, A. V. Soboleva, E. V. Shlyakhto

Role of galectin 3 and epicardial fat thickness in the development of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome

Objective. To evaluate the epicardial fat thickness (EFT) in patients with metabolic syndrome (MS), including paroxysmal and persistent atrial fibrillation (AF). To relate EFT to the fibroid heart marker, i.e. galectin 3. Materials and methods. We examined 100 patients with MS (50 with AF), and 50 healthy persons made the control group. Serum galectin 3 was measured by ELISA method. The EFT was measured with echocardiography. Results. EFT in patients with MS was twofold higher than in healthy persons. EFT in patients with MS and AF didn't differ significantly from that in patients with MS without AF. Positive correlation between the levels of EFT and galectin 3 in serum was revealed. Serum galectin 3 and EFT were associated with atrial fibrillation in patients with MS (OR:1,27, 95% CI 1,02-1,58 and OR:1,73, 95% CI 1,37-2,19, correspondingly). Conclusion. Definition of EFT at echocardiography can be used in the assessment of risk AF in patients with MS.

Key words: galectin 3, epicardial fat thickness, metabolic syndrome, atrial fibrillation.

© А. В. Степанова, 2015 г.
УДК 616.895.87:612.821.017.2

А. В. Степанова

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОТИПИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ И ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Научно-исследовательский психоневрологический институт имени В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Под психологической адаптацией, отражающей индивидуально-личностный уровень психической регуляции, понимается системная деятельность многих психологических подсистем, активная личностная функция, обеспечивающая согласование актуальных потребностей индивидуума с требованиями окружения и динамическими изменениями условий жизни [7]. Ряд авторов в структуре психологической адаптации выделяют три основные составляющие: копинг, психологическую защиту и внутреннюю картину болезни [9, 11], понимаемую как проявление вторичной психологической защиты. Психологическая адаптация рассматривается в качестве существенной составляющей общего процесса психической адаптации, являющейся выражением системной деятельности многих не только психологических, но и биологических подсистем [1], что позволяет человеку устанавливать оптимальные соотношения с окружающей средой и вместе с тем удовлетворять актуальные потребности индивида, не нарушая адекватного соответствия между его психическими и физиологическими характеристиками [2]. В свою очередь, психическая адаптация в значительной степени определяет социальную адаптацию, отражающую личностно-средовую уровень психической саморегуляции и понимаемую как характеристика взаимодействия индивидуума с социальным окружением [10].

Исследования психологической адаптации у больных с психическими нарушениями шизофренического спектра в последнее время направлены на комплексное изучение адаптационных механизмов: копинг-поведение и психологическая защита, а также внутренняя картина болезни (ВКБ) и тип отношения к болезни (Е. Р. Исаева, 2009; А. В. Ханько, 2014) [9,12].

Комплексная оценка адаптационных механизмов и ресурсов пациентов является важной состав-

ляющей в планировании проводимых психокоррекционных мероприятий и имеет практический интерес для клинических психологов, психиатров и социальных работников.

Целью исследования было изучение профилей (типов) психологической адаптации к болезни у пациентов с параноидной шизофренией (F20.0 по МКБ-10) и шизотипическим расстройством (F21 по МКБ-10).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 74 испытуемых, из них 31 — с диагнозом «Параноидная шизофрения» (F-20.0 по МКБ-10) и 43 — с диагнозом «Шизотипическое расстройство» (F21 по МКБ-10). Все пациенты находились на лечении в отделении биопсихосоциальной реабилитации психических больных ФГБУ НИПНИ им. В. М. Бехтерева и были сопоставимы по возрастным, половым и социально-демографическим характеристикам.

Для оценки психологической адаптации использовались психодиагностические методики:

- 1) шкала копинг-стратегий Lazarus «ОСП» [5];
- 2) индекс жизненного стиля «ИЖС» [4];
- 3) тип отношения к болезни «ТОБОЛ» [6].

В работе использованы современные методы описательной и аналитической статистики, статистическая программа «SPSS». Для анализа различий средних значений применялся критерий Стьюдента и критерий Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Было проведено изучение внутренней картины болезни отдельно в группах больных с диагнозом «Параноидная шизофрения» (группа 1) и «Шизотипические расстройства» (группа 2). Установлено, что внутренняя картина болезни (ВКБ) в группе 1 характеризовалась преобладанием интрапсихически направленных типов отношения к болезни: сенситивного ($M = 20,16 \pm 2,3$), меланхолического ($M = 13,19 \pm 2,17$), тревожного ($M = 13,03 \pm 2,31$) и ипохондрического ($M = 12,16 \pm 2,21$). Исходя из этих данных, можно предположить, что у испытуемых группы 1 наблюдаются нарушения психологической адаптации, которые определяют имеющуюся у них повышенную чувствительность к болезненным переживаниям, стремление «отказаться» от борьбы с болезнью, пассивность личностной позиции.

При изучении механизмов психологической защиты (МПЗ) оказалось, что в ее структуре ведущими являлись вытеснение ($M = 82,3 \pm 3,44$), интеллектуализация ($M = 70 \pm 4,66$), реактивные образования ($M = 69,35 \pm 5,27$). По сравнению с нормативными показателями наблюдалось снижение выраженности следующих МПЗ: отрицание ($p < 0,01$), компенсация ($p < 0,05$); и были чрезмерно выражены вы-

теснение ($p < 0,01$), проекция и интеллектуализация ($p < 0,05$).

В репертуаре копинг-поведения у пациентов группы 1 ведущими стратегиями совладания являлись самоконтроль ($M = 66,82 \pm 2,45$), поиск социальной поддержки ($M = 65,9 \pm 3,81$), принятие ответственности ($M = 63,66 \pm 4,39$). В сравнении с нормативными данными, репертуар копинг-поведения группы 1 оказался близким к нормативному.

Результаты этой части проведенного исследования отражены в табл. 1.

Исходя из полученных данных, можно отметить, что для пациентов группы 1 характерны инертность, пассивность, избегание, уход в себя, безынициативность, склонность быть зависимыми от внешнего окружения. Неслучайно у испытуемых преобладало стремление к поиску поддержки в близком социальном окружении, в медицинской сфере. Вместе с тем они стремятся к повышенному самоконтролю и утверждают, что способны брать на себя ответственность за свое психическое и физическое здоровье, стремятся контролировать окружающую среду, прилагают сознательные усилия по сохранению уверенности, самообладания, сдержанности в своих спонтанных проявлениях, хотя, по мнению ряда авторов, попытки такого самоконтроля, борьбы с продуктивной симптоматикой, как правило, приводят лишь к усилению патологических проявлений [3]. Кроме того, боязнь потерять контроль порождает у них тревожные реакции. Неслучайно преобладающей эмоцией является страх, который испытуемые неосознанно подавляют (вытесняют).

Вместе с тем следует отметить некоторое несоответствие между полученными результатами, ха-

рактеризующими отдельные составляющие психологической адаптации. С одной стороны, внутренние переживания относительно своего психического заболевания сопровождались пассивным реагированием на болезнь, отказом от борьбы, а также использованием психологических защит, для которых свойственны пассивность, избегание, уход в себя, стремление к вытеснению тревожащей информации. Испытуемые вполне уверенно сообщали об отсутствии эмоционального напряжения, однако их скрытая тревога (в некоторых случаях возбуждение) проявлялась на неконтролируемом физиологическом уровне — в двигательных неконтролируемых движениях, неусидчивости, напряженности речи, позы.

С другой стороны, особенности совладающего поведения свидетельствовали о конструктивности этих пациентов при выборе копинг-стратегий. Такое «расхождение» полученных результатов может быть объяснено известной в литературе self-теорией, согласно которой, респонденты склонны в исследованиях давать социально желательные ответы, соглашаться с утверждениями о собственном поведении, которые заведомо соответствуют общепризнанным нормам.

Таким образом, психологическая адаптация к болезни в группе 1 представлена преобладанием интрапсихически направленных типов отношения к болезни — сенситивного, меланхолического, тревожного, ипохондрического, напряженностью механизмов психологической защиты — вытеснение, интеллектуализация, реактивные образования, а также копинг-стратегий — самоконтроль, поиск социальной поддержки, принятие ответственности.

Внутренняя картина болезни в группе 2 характеризовалась преобладанием интрапсихически и интерпсихически направленных типов отношения к болезни: сенситивного ($M = 16,6 \pm 1,8$), ипохондрического ($M = 14,3 \pm 1,9$), тревожного ($M = 13,86 \pm 1,9$) и неврастенического ($M = 12,51 \pm 1,5$). Для пациентов группы 2 характерно дезадаптивное поведение в условиях болезни: они стесняются своего заболевания перед окружающими, проявляют реакции раздражительности в тревожном, подавленном, угнетенном состоянии, могут «использовать» болезнь для достижения своих целей, фиксируются на своем состоянии, стремятся к уходу в болезнь, что ухудшает их социальную адаптацию.

Таблица 1
Средние показатели механизмов психологической защиты и копинг-поведения больных параноидной шизофренией (F20.0 по МКБ-10)

Вид психологической защиты и копинг-стратегии	Параноидная шизофрения		Норма*
	M	статистическая ошибка среднего	
Отрицание	49,35	5,38	79
Вытеснение	82,3	3,44	63
Регрессия	68,39	5,44	70
Компенсация	53,19	5,50	78
Проекция	61,35	5,21	46
Замещение	58,10	5,50	65
Интеллектуализация	70,0	4,66	59
Реактивные образования	69,35	5,27	61
Конфронтация	54,46	3,43	50,67
Дистанцирование	55,62	3,29	49,36
Самоконтроль	66,82	2,45	63,68
Поиск социальной поддержки	65,9	3,81	62,82
Принятие ответственности	63,66	4,39	62,89
Бегство-избегание	56,15	3,26	45,17
Планирование решения проблемы	63,45	4,11	67,83
Положительная переоценка	54,75	3,47	56,09

* — здесь и далее нормативные данные взяты из диссертационного исследования Е. Р. Исаевой [9].

В структуре психологической защиты напряженность большинства защит была ниже нормативных значений. Ведущими МПЗ являлись вытеснение ($M = 69,6 \pm 4,5$), регрессия ($M = 64,79 \pm 4,72$). В репертуаре копинг-поведения ведущими стратегиями были принятие ответственности ($M = 69,31 \pm 3,22$), поиск социальной поддержки ($M = 66,35 \pm 3,43$), самоконтроль ($M = 64,04 \pm 2,27$). Результаты этой части работы приведены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, у пациентов группы 2 значительно сниженной (по сравнению с нормативными данными) оказалась психологическая защита «компенсация» ($p < 0,05$) и чрезмерно выраженной «вытеснение» ($p < 0,03$), что, по данным многих авторов, характерно для эндогенных больных [8].

Таким образом, для больных группы 2 характерен следующий профиль психологической адаптации: преобладание интрапсихически и интерпсихически направленных типов реагирования на болезнь – сенситивного, ипохондрического, тревожного, неврастенического; напряженность механизмов психологических защит – вытеснение, проекция; преобладание копинг-стратегий – принятие ответственности, поиск социальной поддержки, самоконтроль. В группе 2 также прослеживается дисбаланс между дезадаптивными типами отношения к болезни и МПЗ и преобладанием конструктивных копинг-стратегий, что также может объясняться self-теорией. Следует отметить, что в группе больных с шизотипическими расстройствами испытываемые острее реагируют на наличие психического заболевания, что порождает у них сложные внутриличностные переживания.

В дальнейшем было проведено сравнение профиля психологической адаптации в группах «параноидная шизофрения» и «шизотипическое расстройство».

При анализе типов реагирования на болезнь было установлено более выраженное «сенситивное» отношение к болезни в группе 1 и «ипохондрическое» – в группе 2. Наблюдался более высокий уровень напряженности психологических защит в группе 1 («вытеснение», $p < 0,03$), чем в группе 2. Более частое использование больными параноидной шизофренией данного механизма психологической защиты (вытеснения) может быть связано с более «тяжелыми» проявлениями собственно заболевания, характеризующегося

Таблица 2
Средние показатели механизмов психологической защиты и копинг-стратегий больных шизотипическими расстройствами (F-21 по МБ-10)

Вид психологической защиты и копинг-стратегии	Шизотипическое расстройство		Норма*	P
	M	статистическая ошибка среднего		
Отрицание	38,71	4,33	79	P<0,03
Вытеснение	69,6	4,50	63	
Регрессия	64,79	4,72	70	P<0,05
Компенсация	55,14	4,85	78	
Проекция	54,76	4,77	46	
Замещение	57,07	4,44	65	
Интеллектуализация	59,24	4,56	59	
Реактивные образования	62,17	4,42	61	
Конфронтация	45,96	2,68	50,67	
Дистанцирование	48,51	2,39	49,36	
Самоконтроль	64,04	2,27	63,68	
Поиск социальной поддержки	66,35	3,43	62,82	
Принятие ответственности	69,31	3,22	62,89	
Бегство-избегание	57,22	3,03	45,17	
Планирование решения проблемы	56,12	3,66	67,83	
Положительная переоценка	51,04	2,83	56,09	

психотическим уровнем продуктивной симптоматики и высоким уровнем тревожности.

Копинг-поведение пациентов групп 1 и 2 оказалось сходным, что свидетельствует об идентичном стремлении пациентов обеих групп к контролю над своими эмоциями, к поиску социальной поддержки среди своих близких, а также в медицинской сфере.

Результаты этой части исследования представлены в табл. 3.

Таким образом, можно говорить о едином характере психологической адаптации у больных параноидной шизофренией и шизотипическими расстройствами, являющимися различными составляющими расстройств шизофренического спектра.

ВЫВОДЫ

1. Профили психологической адаптации пациентов с параноидной шизофренией и с шизотипическим расстройством не имеют существенных различий, что может свидетельствовать об общем характере психологической адаптации в сравниваемых группах.

2. Больные с проявлениями параноидной шизофрении характеризуются:

– интрапсихической направленностью реагирования на болезнь, что отражается в преоблада-

Таблица 3
Сравнение средних показателей психологической адаптации у больных параноидной шизофренией (F-20.0 по МБ-10) и шизотипическими расстройствами (F-21 по МБ-10)

Механизм психологической защиты	Параноидная шизофрения		Шизотипическое расстройство		P	Критерий
	M	статистическая ошибка среднего	M	статистическая ошибка среднего		
Вытеснение	82,03	3,44	69,6	4,50	0,03	Стьюдента

нии «сенситивного», «меланхолического», «тревожного» и «ипохондрического» типов отношения к болезни;

– напряженностью в структуре МПЗ «вытеснение», «интеллектуализация», «реактивные образования»;

– предпочтением конструктивных копинг-стратегий «самоконтроль», «поиск социальной поддержки» и «принятие ответственности».

3. В группе больных с шизотипическим расстройством преобладают:

– интрапсихически и интерпсихически направленные типы реагирования на болезнь («сенситивный», «ипохондрический», «тревожный» и «неврастенический»);

– напряженность в структуре МПЗ «вытеснение», «проекция»;

– предпочтение конструктивных копинг-стратегий «принятие ответственности», «поиск социальной поддержки» и «самоконтроль».

4. В целом у пациентов шизофренического спектра выявлено несоответствие между дезадаптивными показателями внутренней картины болезни, преобладанием незрелых психологических защит и выбором конструктивных способов совладающего поведения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю. А. Состояния психической адаптации и их компенсация. — М.: Наука, 1976. — 272 с.

2. Березин Ф. Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека. — Л., 1988. — 268 с.

3. Вассерман Л. И., Абабков В. А., Трифонова Е. А. Совладание со стрессом: теория и психодиагностика: учеб.-метод. пособие / под науч. ред. проф. Л. И. Вассермана. — СПб.: Речь, 2010. — 192 с.

4. Вассерман Л. И., Ерышев О. Ф., Клубова Е. Б. и др. Психологическая диагностика индекса жизненного стиля: пособие для врачей и психологов. — СПб.: НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 1998. — 34 с.

5. Вассерман Л. И., Иовлев Б. В., Исаева Е. Р. и др. Методика для психологической диагностики способов совладания со стрессом и проблемными для личности ситуациями: пособие для врачей и мед. психологов. — СПб.: НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2009. — 40 с.

6. Вассерман Л. И. Психологическая диагностика отношения к болезни: пособие для врачей / Л. И. Вассерман, Б. В. Иовлев, Э. Б. Карпова, А. Я. Вукс. — СПб.: НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2005. — 31 с.

7. Воловик М. В. Функциональный диагноз в психиатрии и некоторые спорные вопросы психиатрической диагностики // Теоретико-методолог. проблемы клин. психоневрол. — Л., 1975. — С. 79–90.

8. Гусева О. В., Коцюбинский А. П. Интегративная модель психотерапии эндогенных психических расстройств: интеграция образовательного, когнитивно-поведенческого и психодинамического подходов: рук-во для врачей. — СПб.: СпецЛит, 2013. — 287 с.

9. Исаева Е. Р. Копинг-поведение и психологическая защита личности в условиях здоровья и болезни. — СПб.: СПбГМУ, 2009. — 136 с.

10. Коцюбинский А. П., Шейнина Н. С. Об адаптации психически больных (уточнение основных понятий) // Обзор психиатрии и мед. психол. им. В. М. Бехтерева. — 1996. — № 2. — С. 203–212.

11. Коцюбинский А. П., Скорик А. И., Аксенова И. О. и др. Шизофрения: уязвимость — диатез — стресс — заболевание. — СПб.: Гиппократ+, 2004. — С. 117–137.

12. Ханько А. В. Психологическая адаптация к болезни пациентов с первыми приступами шизофрении: дис. ... канд. психол. наук. — СПб., 2014. — 192 с.

РЕЗЮМЕ

А. В. Степанова

Сравнительный анализ психологической адаптации у больных шизотипическим расстройством и параноидной шизофренией

В сравнительном аспекте рассматриваются особенности блока психологической адаптации (тип отношения к болезни, механизмы психологической защиты, особенности копинг-стратегии) на примере двух групп больных с расстройствами шизофренического спектра: 1) шизотипические расстройства (F-21 по МКБ-10); 2) параноидная шизофрения (F-20.0 по МКБ-10). Сделан вывод о едином характере особенностей психологической адаптации в сравниваемых группах. Вместе с тем у обеих сравниваемых групп пациентов выявлено несоответствие соотношения «уровня успешности» между отдельными характеристиками, входящими в блок психологической адаптации. Это обстоятельство свидетельствует о необходимости дифференцированной оценки психологической адаптации у больных шизофренического спектра. Учет этих данных необходим также при проведении с такими пациентами психотерапевтической работы.

Ключевые слова: шизофрения, психологическая адаптация, копинг, психологическая защита.

SUMMARY

A. V. Stepanova

Comparative analysis of psychological adaptation in patients with paranoid schizophrenia and schizotypal disorder

The purpose of this research was the comparing of psychological adaptation characteristics (type of attitude to a disease, psychological defense mechanisms, special aspects of coping-strategy) as exemplified by 2 groups of schizophrenia disorder patients: 1) schizotypal disorders (F-21 according to ICD-10); 2) paranoid schizophrenia (F-20 according to ICD-10). The authors arrived at the conclusion of the same nature if special aspects of psychological adaptation in the groups compared. At the same time, both groups compared showed imbalance of «the level of success» between individual characteristics constituting the module of psychological adaptation. This circumstance testifies to the fact that psychological adaptation in the patients with schizophrenic disorders should be evaluated on a case-by-case basis. In conclusion, the study revealed the necessity to take into consideration of these characteristics during rehabilitation of these patients.

Key words: schizophrenia, psychological adaptation, coping.

© Г. Г. Лебедева, Е. Р. Исаева, 2015 г.
УДК 616.895.87:616.89-008.19

Г. Г. Лебедева, Е. Р. Исаева

ВАРИАНТЫ КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Кафедра общей и клинической психологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время вопрос течения заболевания у пациентов с параноидной шизофренией остается актуальным в связи с решением важной задачи успешной реабилитации. В рамках современной парадигмы — биопсихосоциальной концепции — важное место в системе реабилитации отводится не только психофармакотерапии. Наибольший социальный прогноз успешности реабилитации и адаптации пациентов обусловлен психологическими, психосоциальными характеристиками [4, 5].

Нарушения когнитивных функций при шизофрении (мышления, внимания, памяти) всегда являлись важной характеристикой заболевания и предметом исследований в патопсихологии и психиатрии [1, 2, 7]. При этом в последние десятилетия в психиатрии и патопсихологии отмечается повышенный интерес к нейробиологическим основам шизофрении и когнитивному функционированию. Нейрокогнитивный дефицит (НКД) при шизофрении рассматривается как «третья группа симптомов» наряду с позитивными и негативными расстройствами [3, 6, 10, 11]. Считается, что нейрокогнитивный дефицит в значительной степени определяет социальный и терапевтический прогноз заболевания, а также влияет на формирование другой психопатологической симптоматики [8, 9, 12]. Когнитивное снижение у пациентов с шизофренией предшествует развитию психического заболевания и представляет собой генуинное нарушение течения информационных процессов. До настоящего времени особенности нейрокогнитивного дефицита при шизофрении во взаимосвязи с клинической картиной заболевания и биологическими характеристиками в рамках реабилитации остаются неясными, полученные данные требуют систематизации. В связи с этим изучение нейрокогнитивного дефицита по-прежнему весьма актуально.

Несмотря на то, что на сегодняшний день существует достаточно большое количество исследова-

ний в психиатрии и патопсихологии, достаточно успешно решающих проблему комплексного изучения психологических характеристик больных шизофренией, недостаточно изученными остаются вопросы взаимосвязи клинических, психологических и социальных, в том числе биологических, характеристик пациентов.

Целью исследования было изучение вариантов когнитивного дефицита заболевания у пациентов с параноидной шизофренией, обусловленных различными клиническими характеристиками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 130 пациентов с параноидной шизофренией (F 20.0 по МКБ-10) в возрасте от 18 до 40 лет.

Для оценки степени выраженности когнитивного дефицита использовались методика последовательности соединений (Trailmakingtest, ТМТ, R. M. Reitan, D. Wolfson, 1993); тест беглости речевых ответов (Verbalfluencytest, VFT, M. D. Lezak, 1995); тест «Сложная фигура Рея — Остерица» (Rey — Osterrieth Complex Figure Test); таблицы Шульте — Горбова (Ф. Д. Горбов, 1971); субтесты «Кубики», «Шифровка», «Повторение цифр» методики Векслера (Ю. И. Филимоненко, В. И. Тимофеев, 2006); тест на запоминание 10 слов (А. Р. Лурия, 1969); пиктограммы (Б. Г. Херсонский, 2000). Для быстрой оценки психопатологических симптомов использовалась краткая психиатрическая оценочная шкала (BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale) (С. Н. Мосолов, 2001), заполнявшаяся врачом-психиатром. Были статистически определены основные независимые клинические параметры и психологические показатели (таблица). Математико-статистическим инструментом достижения цели избран кластерный анализ по методу Варда.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате кластерного анализа было выделено 3 кластера, характеризующих варианты когнитивного дефицита в зависимости от тяжести психопатологической симптоматики, возраста, длительности заболевания и возраста начала заболевания у пациентов с параноидной шизофренией.

В 1-й кластер вошли пациенты с самым большим возрастом ($35,00 \pm 1,53$ года), с возрастом началом заболевания $18,33 \pm 0,88$ года с длительностью заболевания $14,33 \pm 2,19$ года и выраженностью психопатологических симптомов $45,67 \pm 2,33$ балла. В структуре когнитивного дефицита у пациентов, входящих в 1-й кластер, концентрация внимания, активность внимания не снижена, не превышает нормативных значений (таблицы Шульте — Горбова, $M = 43,33 \pm 10,33$ с). Темп психической дея-

тельности самый низкий среди других кластеров (ТМТ, часть А, $M = 69,00 \pm 8,02$ с). Переключаемость внимания низкая (самые низкие показатели среди других кластеров) (ТМТ, часть Б, $M = 160,67 \pm 18,5$ с). Объем памяти снижен, но находится в пределах нормы (10 слов, первое воспроизведение $5,00 \pm 0,00$ слова), оперативная и кратковременная память в пределах нормативных значений (общее количество воспроизведенных цифр — $10,33 \pm 1,33$). Опосредованная память снижена (воспроизведение слов в пиктограммах $75,5 \pm 7,9\%$). Долговременная память в пределах нормы ($7,00 \pm 1,00$ слова). Зрительно-моторная координация, зрительно-пространственные функции (скорость выполнения) снижены — самые низкие показатели среди 3 кластеров (шифровка, шкальная оценка $6,67 \pm 0,33$; Рей-копирование — $173,00 \pm 5,19$ с, Рей-копирование — $34,67 \pm 1,33$ балла). Пространственное мышление, пространственный анализ и синтез, конструктивный праксис находятся в пределах нормы (показатели выполнения кубиков Коса имеют самые низкие значения среди показателей других кластеров — $11,33 \pm 2,40$). Понятийное мышление, вербальное абстрактное мышление (семантическая и фонетическая беглость) — на уровне средних значений (беглость речевых ответов, сумма категорий — $33,67 \pm 3,18$; сумма букв — $30,67 \pm 2,33$). При этом фонетическая беглость (более сложная часть теста) у пациентов 1-го кластера, по сравнению с пациентами других кластеров, имеет самые низкие показатели.

Во 2-й кластер вошли пациенты в возрасте $28,00 \pm 6,03$ года, с самым поздним возрастом начала заболевания ($23,67 \pm 7,45$ года), с длительностью заболевания $4,33 \pm 2,85$ года и наиболее низкой выраженностью психопатологических симптомов (уровень общего функционирования) — $38,00 \pm 1,16$ балла. В структуре когнитивного дефицита у пациентов, входящих во 2-й кластер, концентрация внимания, активность внимания не снижены и находятся в высоких нормативных пределах (таблицы

Шульте — Горбова, первый этап — $37,67 \pm 8,11$ с). Темп психической деятельности высокий (показатели наиболее высокие из всех 3 кластеров) (ТМТ, часть А, $26,67 \pm 3,18$). Переключаемость внимания высокая (показатели наиболее высокие из всех 3 кластеров) (ТМТ, часть Б, $79,67 \pm 19,46$). Объем памяти снижен, но находится в пределах низкой нормы (число Миллера 7 ± 2 , 10 слов, первое воспроизведение — $4,67 \pm 0,33$ слова) (показатели наиболее низкие из всех 3 кластеров), оперативная и кратковременная память в пределах нормативных значений (цифры, общее количество воспроизведенных цифр — $9,33 \pm 0,88$) — показатель наиболее низкий из всех 3 кластеров. Опосредованная память нарушена (пиктограммы, воспроизведение слов — $36,33 \pm 13,88\%$) — показатель наиболее низкий из всех 3 кластеров. Долговременная память нарушена (ниже числа Миллера 7 ± 2), $4,00 \pm 0,58$ слова (показатель наиболее низкий из всех 3 кластеров). Зрительно-моторная координация, зрительно-пространственные функции снижены, но скорость имеет самые высокие значения среди 3 кластеров (шифровка, шкальная оценка — $8,00 \pm 1,53$; Рей-копирование $89,33 \pm 29,81$ с; Рей-копирование $28,77 \pm 3,09$ балла). Таким образом, пациенты 2-го кластера быстрее справляются с заданиями среди других, при этом качество выполнения самое низкое (продуктивность ниже). Пространственное мышление и конструктивный праксис, пространственный анализ и синтез находятся в пределах нормы (кубики Коса, шкальная оценка — $13,67 \pm 3,84$). Понятийное мышление, вербальное абстрактное мышление (семантическая и фонетическая беглость) у пациентов 2-го кластера были на уровне низких значений (значения самые низкие по сравнению с пациентами других кластеров) (беглость речевых ответов, сумма категорий — $27,67 \pm 2,33$; сумма букв — $31,33 \pm 0,88$).

В 3-й кластер вошли пациенты в возрасте $22,33 \pm 1,05$ года, с возрастом началом заболевания $18,27 \pm 1,43$ года, с самой небольшой длительностью заболевания ($3,93 \pm 0,79$ года) и выраженностью психопатологических симптомов (самой высокой) $46,53 \pm 2,86$. В структуре когнитивного дефицита у пациентов, входящих в 3-й кластер, концентрация внимания, активность внимания не снижены, в пределах высоких нормативных значений (таблицы Шульте — Горбова, первый этап — $36,20 \pm 2,68$ с). Темп психической деятельности средний (ТМТ, часть А, $38,53 \pm 3,88$). Переключаемость внимания средняя (ТМТ, часть Б, $103,13 \pm 7,28$). Объем памяти снижен, но находится в пределах нормы

Характеристики испытуемых, подвергнутые кластерному анализу

Характеристики выборки		
Биологические и клинические	Психологические	
1. Возраст	Таблицы Шульте-Горбова, первый этап	Цифры, общее количество воспроизведенных цифр
2. Возраст начала заболевания	ТМТ, серия А	Шифровка, шкальная оценка
3. Длительность заболевания	ТМТ, серия Б	Кубики, шкальная оценка
4. Общий балл шкалы психиатрической оценки	Беглость речевых ответов, сумма букв	10 слов, объем памяти
	Беглость речевых ответов, сумма категорий	10 слов, отсроченное воспроизведение
	Рей, копирование (с)	Пиктограммы, опосредованное воспроизведение
	Рей, копирование (баллы)	

(10 слов, первое воспроизведение — $6,08 \pm 0,25$ слова) (самый высокий показатель среди кластеров), оперативная и кратковременная память — в пределах нормативных значений (цифры, общее количество воспроизведенных цифр $10,67 \pm 0,48$) — показатель самый высокий из всех 3 кластеров. Опосредованная память не нарушена (пиктограммы, воспроизведение слов — $89,49 \pm 2,74$ % — показатель самый высокий из всех 3 кластеров). Долговременная память не нарушена ($8,47 \pm 0,40$ слова) — показатель самый высокий из всех 3 кластеров. Зрительно-моторная координация, зрительно-пространственные функции — самые высокие показатели продуктивности (шифровка, шкальная оценка $9,07 \pm 0,56$, Рей-копирование $180,87 \pm 20,64$ с, Рей-копирование $35,47 \pm 0,29$ балла), но показатели скорости выполнения самые низкие среди кластеров. Таким образом, пациенты данного кластера медленнее всего справляются с заданиями, при этом качество выполнения самое высокое среди остальных (продуктивность выше). Пространственное мышление, пространственный анализ и синтез, конструктивный праксис находятся в пределах высокой нормы (кубики Коса, шкальная оценка — $14,07 \pm 0,70$) — показатель самый высокий из всех 3 кластеров. Понятийное мышление, вербальное абстрактное мышление (семантическая и фонетическая беглость) у пациентов 3-го кластера на уровне средних значений (по сравнению с пациентами других кластеров, значения семантической и фонетической беглости самые высокие) (беглость речевых ответов, сумма категорий — $37,13 \pm 1,64$; сумма букв — $39,47 \pm 2,67$).

Таким образом, результаты данного исследования позволяют сделать следующий **вывод**: для пациентов с параноидной шизофренией характерно три основных варианта когнитивного дефицита в зависимости от клинических параметров течения заболевания:

1) длительное течение заболевания, сопровождающееся средним уровнем выраженности психопатологической симптоматики, формирует когнитивный дефицит с преобладанием нарушений внимания и зрительно-пространственных функций;

2) позднее начало заболевания и невыраженная клиническая (психопатологическая) симптоматика сопровождаются когнитивным дефицитом, где преобладают нарушения мнестических функций;

3) острое начало заболевания (выраженная психопатологическая симптоматика) в раннем возрасте, на начальных этапах заболевания («первый эпизод») еще не сопровождается выраженными когнитивными нарушениями, когнитивный дефицит не сформирован.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зейгарник Б. Ф. Патопсихология: основы клинической диагностики и практики: учеб. пособие. — 2-е изд., перераб и доп. — М.: Москов. ун-т, 1986. — 287 с.

2. Зотов М. В. Механизмы регуляции когнитивной деятельности при воздействии стрессогенных факторов (в норме и патологии): автореф. дис. ... д-ра психол. наук. — СПб., 2011. — 52 с.

3. Иванов М. В., Незнанов Н. Г. Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах: диагностика, клиника, терапия. — СПб.: НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2008. — 288 с.

4. Исаева Е. Р. Совладающее со стрессом и защитное поведение личности при расстройствах психической адаптации различного генеза: автореф. дис. ... д-ра психол. наук. — СПб., 2010. — 48 с.

5. Коцюбинский А. П., Скорик А. И., Аксенова И. О. и др. Шизофрения. — СПб.: Гиппократ, 2004. — 335 с.

6. Магомедова М. В. О нейрокогнитивном дефиците и его связи с уровнем социальной компетентности у больных шизофренией // Соц. и клин. психиатрия. — 2000. — № 1. — С. 92 — 98.

7. Поляков Ю. Ф. Патология познавательной деятельности при шизофрении. — М.: Медицина, 1974.

Cognition in schizophrenia. Impairments, importance, and treatment strategies / eds by T. Sharma, Ph. Harvey. — Oxford: University Press, 2000. — 3631 p.

8. Gold J. M., Harvey P. D. Cognitive deficit in schizophrenia // Psychiatr. Clin. North. Am. — 1993. — Vol. 16. — P. 259 — 312.

9. Harvey P. D., Keefe R. S. E. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following treatment with atypical antipsychotics // Am. J. Psychiat. — 2001. — Vol. 158. — P. 176 — 184.

10. Keefe R. S. E., Eesley C. E. Neurocognitive impairments / The American psychiatric publishing textbook of schizophrenia; eds by J. E. Lieberman, T. S. Stroup, D. O. Perkins. — Am. Psychiatric Publishing, 2006. — P. 245 — 260.

11. Saykin A. J., Gur R. C., Gur R. E. et al. Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning // Arch. Gen. Psych. — 1991. — Vol. 48. — P. 618 — 624.

РЕЗЮМЕ

Г. Г. Лебедева, Е. Р. Исаева

Варианты когнитивного дефицита в зависимости от клинических характеристик заболевания у пациентов с параноидной шизофренией

Была изучена специфика когнитивных нарушений у пациентов с параноидной шизофренией в зависимости от клинических характеристик заболевания. Были обследованы 130 пациентов. Использовались клинико-психологический, экспериментально-психологический и статистический методы. Выявлены три основных варианта когнитивного дефицита при параноидной шизофрении, которые были связаны с началом, длительностью заболевания и остротой психопатологической симптоматики: 1) длительное течение заболевания, сопровождающееся средним уровнем клинической симптоматики, сочетающееся с нарушением внимания и зрительно-пространственных функций; 2) позднее начало заболевания и невыраженная клиническая симптоматика, сочетающаяся с нарушениями памяти; 3) острое начало заболевания и ранний возраст, сочетающиеся с отсутствием когнитивных нарушений.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, когнитивный дефицит, внимание, память, мышление, зрительно-пространственные функции.

SUMMARY

G. G. Lebedeva, E. R. Isaeva

Variants of cognitive deficiency depending on the clinical characteristics of the disease in patients with paranoid schizophrenia

Specific aspects of cognitive impairments in patients with paranoid schizophrenia depending on the clinical characteristics of the disease have been studied. One hundred and thirty patients were examined. A clinico-psychological, experimental psychological and statistical methods were used. Three main types of cognitive deficiency with paranoid schizophrenia, associated with the onset, disease duration, and severity of psychiatric symptomatology: 1) long-term course of the disease ac-

companied by the average level of clinical symptomatology associated with abnormal attention and visuospatial functions; 2) late onset of the disease and unexpressed clinical symptomatology combined with memory impairments; 3) acute onset and early age combined with the absence of cognitive impairments.

Key words: paranoid schizophrenia, cognitive deficiency, attention, memory, reasoning, visual-spatial functions.

© А. В. Сапоговский, Р. Х. Хусаинов, В. М. Кенис, 2015 г.
УДК 616.718.7-08

**А. В. Сапоговский, Р. Х. Хусаинов,
В. М. Кенис**

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ТАРЗАЛЬНЫМИ КОАЛИЦИЯМИ

Научно-исследовательский детский ортопедический институт имени Г. И. Турнера, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Тарзальная коалиция — это порок развития стопы, при котором имеется аномальное сращение между двумя и более костями предплюсны [2, 4]. Частота встречаемости данного заболевания составляет 1 — 2% в популяции [3]. Клиническая картина коалиций включает в себя болевой синдром, ограничение подвижности в суставах среднего и заднего отделов стопы, деформацию стоп (чаще plano-вальгусные), спазм мышц и повышенную частоту травм стопы [1, 4]. Диагностика тарзальных коалиций основывается на клиническом обследовании и использовании различных визуализирующих методов. Ряд авторов придерживается хирургического подхода к лечению пациентов с симптоматическими тарзальными коалициями [1, 5]. Тактика лечения пациентов с тарзальными коалициями дискутабельна. Открытым остается вопрос показаний к проведению консервативного лечения и его эффективности.

Цель исследования — оценить эффективность консервативного лечения пациентов с тарзальными коалициями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование основано на изучении результатов лечения 50 пациентов (75 стоп) с тарзальными коалициями, которые наблюдались в институте им. Г. И. Турнера с 2011 по 2014 г. Средний возраст пациентов на момент первичного обращения в клинику института составил $15,23 \pm 3,16$ года. При этом мальчиков было 29, девочек — 21. Из общего коли-

чества 22 пациента (30 стоп) имели таранно-пяточную коалицию, 28 пациентов (45 стоп) — пяточно-ладьевидную коалицию.

Пациентам с верифицированными тарзальными коалициями, наличием жалоб на деформации стоп и болевой синдром мы проводили консервативное лечение. Оно было направлено на уменьшение болевого синдрома и функциональных нарушений. Средняя длительность курса консервативного лечения составила $1,2 \pm 0,21$ месяца.

Консервативное лечение включало в себя уменьшение интенсивности физических нагрузок, медикаментозное лечение, ортезирование, физиолечение.

32 пациента перед обращением в институт им. Турнера получали консервативное лечение по месту жительства (ортезирование, физиотерапия, медикаментозная терапия) до верификации диагноза. При этом диагнозом направления были plano-вальгусные деформации стоп, артрит голеностопного сустава, повреждения связок голеностопного сустава и др.

Для анализа результата консервативного лечения производилась балльная оценка болевого синдрома, функции и формы стопы у каждого пациента в динамике по шкале Американского общества хирургов стопы и голеностопного сустава для оценки различных параметров (American Orthopedic Foot and Ankle Society Ankle-Hindfoot Scale AOFAS). Суммарная оценка указанных характеристик до консервативного лечения составила в целом $61,84 \pm 11,07$ балла.

Подходы к консервативному лечению пациентов с таранно-пяточными и пяточно-ладьевидными коалициями не имели различий, в связи с чем на данном этапе исследования разделение пациентов по типам коалиций не выполнялось.

Всем пациентам с жалобами на боли в стопах были даны рекомендации о коррекции режима физических нагрузок, к которым относились освобождение от занятий физической культурой в школе на 1 месяц, перерыв в тренировках на 1 месяц у пациентов, занимающихся активными видами спорта.

Пациентам с интенсивным болевым синдромом назначались различные виды нестероидных

противовоспалительных средств (ибупрофен, мовалис) в возрастной дозировке коротким курсом — до 4 дней. Следует отметить, что большинство пациентов (32) до обращения к врачу самостоятельно принимали обезболивающие препараты.

Пациентам с plano-вальгусными деформациями стоп и болевым синдромом на этапе консервативного лечения назначались ортопедические стельки-супинаторы.

Из физических методов лечения нами использовались электрофорез с новокаином на область максимально выраженного болевого синдрома (медиальная поверхность стопы, область передней поверхности голеностопного сустава), виброакустическая терапия, озокеритовые аппликации и парафиновые обертывания.

Статистическую обработку материала исследования проводили с помощью программы «Statistica 6.0». Определяли средние значения и среднеквадратические отклонения результатов лечения в выборках, статистическую значимость различий средних значений с помощью критерия Вилкоксона, анализ взаимосвязи двух признаков с помощью корреляционного анализа по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективная оценка результатов консервативного лечения производилась нами еженедельно путем сопоставления баллов по шкале AOFAS (таблица).

Как видно из данных таблицы, основные изменения касались уменьшения болевого синдрома. После окончания курса консервативного лечения изменения в разделе «Боль» шкалы AOFAS составили $26,0 \pm 4,95$.

Таким образом, в результате консервативного лечения у 34 пациентов удалось добиться снижения выраженности болевого синдрома в среднем на 4,7 балла. Уменьшение болей в среднем отмечалось с 3-й недели лечения и носило временный характер. Ни по одному из показателей не было отмечено статистически достоверной динамики ($p > 0,05$). При возвращении к повседневной двигательной активности у большинства (33 пациента) болевой синдром рецидивировал в различные промежутки времени (рис. 1).

Как видно из рис. 1, после окончания курса консервативного лечения болевой синдром рецидивировал практически до исходного уровня. Показателем эффективности консервативного лечения мы считали уменьшение болевого синдрома (увеличение от 10 баллов в разделе «Боль» шкалы AOFAS), а также время ремиссии болевого синдрома — 3 месяца и более.

Средние показатели балльной оценки по шкале AOFAS до и в процессе консервативного лечения

Показатель	До лечения	Через 3 недели после начала лечения	Через 3 недели после окончания лечения
"Боль"	$24,1 \pm 6,85$	$28,8 \pm 3,73$	$26,0 \pm 4,95$
"Функция"	$33,8 \pm 1,97$	$34,6 \pm 1,85$	$34,3 \pm 2,02$
"Форма"	$9,5 \pm 2,68$	$9,5 \pm 2,68$	$9,5 \pm 2,68$

Следует отметить, что при использовании ортопедических стелек в 15 случаях пациенты предъявляли жалобы на дискомфорт и потертости в области подошвенной поверхности, связанные с избыточным давлением супинатора, что послужило причиной отмены использования данных изделий. Указанные жалобы мы связываем с ригидностью plano-вальгусной деформации, при которой супинатор не вызывает увеличения медиальной арки стопы, но вызывает избыточное давление на подошвенную поверхность, приводящее к появлению указанных жалоб. В дальнейшем мы не считали целесообразным использование стелек-супинаторов у пациентов с тарзальными коалициями.

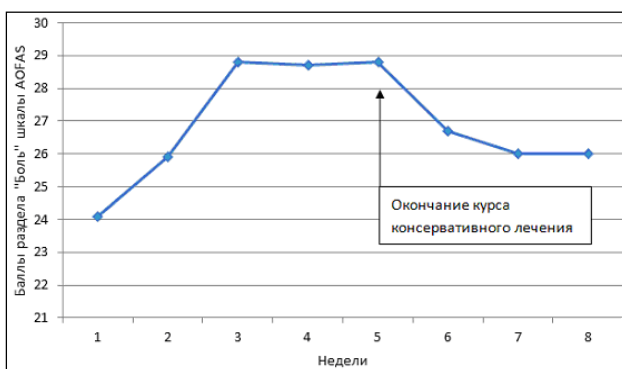


Рис. 1. Динамика балльной оценки болевого синдрома у пациентов по шкале AOFAS в течение и после окончания курса консервативного лечения

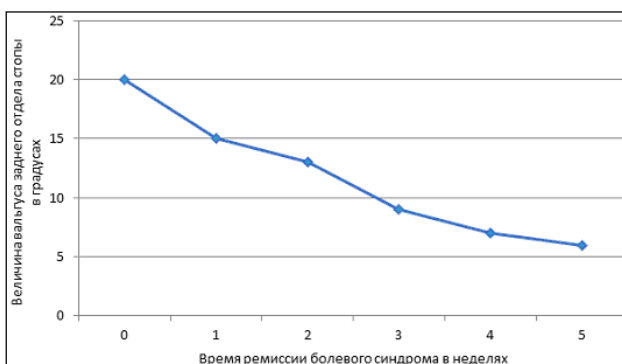


Рис. 2. Зависимость продолжительности ремиссии болевого синдрома после окончания курса консервативного лечения от величины вальгуса заднего отдела стопы ($p < 0,05$)

Для оценки результатов консервативного лечения мы определяли связь между величиной вальгуса заднего отдела стопы и продолжительностью ремиссии болевого синдрома (рис. 2).

Как видно из рис. 2, у пациентов с вальгусом заднего отдела более 15°, болевой синдром рецидивировал в сроки до двух недель после окончания курса консервативного лечения. Из 19 пациентов с вальгусом заднего отдела более 15°, на момент окончания лечения было отмечено уменьшение болевого синдрома в 5 случаях.

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что консервативное лечение у пациентов с тарзальными коалициями направлено лишь на временное уменьшение болевого синдрома. Поскольку у большинства детей (98 %) уменьшение болевого синдрома носило непродолжительный характер, консервативное лечение имеет весьма ограниченную эффективность у пациентов с симптоматическими тарзальными коалициями.

После анализа полученных данных нами сформулированы клинические показания к консервативному лечению пациентов с симптоматическими тарзальными коалициями:

- 1) болевой синдром;
- 2) вальгус заднего отдела стопы менее 15°.

В остальных случаях консервативное лечение должно рассматриваться в качестве предоперационной подготовки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кенис В. М. Тарзальные коалиции у детей: опыт диагностики и лечения // Травматол. и ортопедия России. — 2011. — № 2 (60). — С. 132–136.
2. Кенис В. М., Никитина Н. В. Тарзальные коалиции у детей (обзор литературы) // Травматол. и ортопедия России. — 2010. — № 3. — С. 159–165.
3. Blakemore L. C., Cooperman D. R., Thompson G. H. The rigid flatfoot: tarsal coalitions // Clin. Podiatr. Med. Surg. — 2000. — № 17 (3). — P. 531–555.
4. Outland T., Murphy I. D. Relation of Tarsal Anomalies to Spastic and Rigid Flatfeet // Clin. Orthop. — 1953. — № 1. — P. 217–224.
5. Perman M. D., Wertheimer S. I. Tarsalcoalitions // J. Foot. Surg. — 1986. — № 4. — P. 25–41.

РЕЗЮМЕ

А. В. Сапоговский, Р. Х. Хусаинов, В. М. Кенис

Консервативное лечение пациентов с тарзальными коалициями

Тарзальная коалиция — это порок развития стопы, при котором имеется аномальное сращение между двумя и более костями предплюсны. Целью исследования являлась оценка эффективности консервативного лечения пациентов с тарзальными коалициями. Лечение включало в себя уменьшение интенсивности физических нагрузок, медикаментозное лечение, ортезирование, физиолечение. Оценка эффективности лечения проводилась с помощью шкалы AOFAS. В результате исследования выявлено, что консервативное лечение у пациентов с тарзальными коалициями направлено лишь на временное уменьшение болевого синдрома. Поскольку у большинства детей (98 %) уменьшение болевого синдрома носило непродолжительный характер, консервативное лечение имеет весьма ограниченную эффективность у пациентов с симптоматическими тарзальными коалициями. Показаниями к консервативному лечению пациентов с симптоматическими тарзальными коалициями являются болевой синдром и вальгус заднего отдела стопы менее 15°. В остальных случаях консервативное лечение должно рассматриваться в качестве предоперационной подготовки.

Ключевые слова: тарзальная коалиция, консервативное лечение.

SUMMARY

A. V. Sapogovsky, R. Kh. Khusainov, V. M. Kenis

Conservative treatment of patients with tarsal coalitions

Tarsal coalition is a pathological condition with abnormal fusion between two or more tarsal bones. The aim of the study was to evaluate effectiveness of conservative treatment in patients with tarsal coalitions. The treatment included reducing the intensity of physical activity, medication, orthotics, physiotherapy. For evaluation of effectiveness of the treatment, we used the AOFAS scale. The results of the study demonstrated that conservative treatment in patients with tarsal coalitions was focused on temporary pain release. Conservative treatment has limited efficacy for patients with symptomatic tarsal coalitions because of short pain release in the majority of children (98 %). The indications for conservative treatment in patients with symptomatic tarsal coalitions should be pain and hindfoot valgus less than 15°. In other cases, conservative treatment should be considered as preoperative preparation.

Key words: tarsal coalition, conservative treatment.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 612.119-089.843-06:612.118.221.2

**М. А. Кучер, М. А. Эстрина,
С. Н. Бондаренко, Н. Е. Иванова,
А. Л. Алянский, Б. В. Афанасьев**

РОЛЬ ГРУППОВОЙ АВ0-НЕСОВМЕСТИМОСТИ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) стала рутинным методом лечения целого ряда онкологических и гематологических заболеваний в связи с ее высокой эффективностью [4]. Важным обстоятельством при проведении аллоТГСК является степень совместимости по HLA-системе тканевых антигенов между донором и реципиентом, от которой во многом зависит вероятность развития серьезных иммунологических осложнений: острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). В то же время до настоящего времени недостаточно изучена роль АВ0-несовместимости донора и реципиента в качестве прогностического фактора развития осложнений при проведении аллоТГСК [11].

Существует три варианта АВ0-несовместимости — малая, большая и комбинированная. Малая несовместимость возникает при трансфузии донорского трансплантата с изоагглютинами а и в (группа 0(I) донора реципиенту с А(II)- или В(III)-групповой принадлежностью или группа донора А(II) или В(III) в группу АВ(IV) реципиента). Большая несовместимость характеризуется наличием изоагглютининов у реципиента к донорским антигенам (например, к А- или В-антигенам донорского трансплантата). При комбинированной несовместимости антигены и изогемагглютинины присутствуют как в донорском трансплантате, так и у реципиента (например, трансфузия группы А(II) в группу В(III), или наоборот). Осложнениями, которые могут развиваться в результате АВ0-несовместимости, являются иммуногематологические (ранние и отсроченные) и развитие парциальной красно-клеточной аплазии.

Остается спорным вопрос о влиянии АВ0-несовместимости на частоту возникновения и степень

тяжести острой РТПХ. В соответствии с данными Национальной программы доноров костного мозга США, основанными на изучении 6978 аллоТГСК, существенной разницы в развитии острой РТПХ в группах с АВ0-совместимой или АВ0-несовместимой ТГСК выявлено не было [7]. Результаты других работ свидетельствуют об увеличении частоты развития острой РТПХ III — IV ст. больных с малой и большой АВ0-несовместимостью [5].

Некоторые авторы отмечают возможное влияние большой АВ0-несовместимости на развитие отторжения трансплантата [10]. Особое внимание ученых уделено вопросам развития осложнений, связанных с АВ0-несовместимостью в зависимости от режима кондиционирования перед ТГСК и источника гемопоэтических стволовых клеток [13]. Установлено, что наличие АВ0-несовместимости приводит к увеличению потребности в гемотрансфузиях в раннем посттрансплантационном периоде [3].

В связи с наличием противоречивых данных по целому ряду вопросов **целью** нашего исследования было изучение вероятности развития различных осложнений, обусловленных несовместимостью по системе АВ0-антигенов эритроцитов у пациентов после аллоТГСК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 240 больных с онкологическими и гематологическими заболеваниями, которым аллоТГСК была выполнена в период с 2001 по 2009 г. в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой. Из указанного количества больных у 69 (28,75 %) были выполнены родственные аллоТГСК и у 171 (71,25 %) — неродственные аллоТГСК (таблица).

Средний возраст пациентов составил $20,7 \pm 12,9$ года (1 — 66 лет). У 92 (38,3 %) пациентов источником донорского трансплантата были гемопоэтические стволовые клетки костного мозга (КМ), у 148 (61,7 %) — гемопоэтические периферические стволовые клетки крови (ПСКК). Режим кондиционирования у 91 (37,9 %) больных был миелоаблативным, у 149 (62,1 %) — немиелоаблативным. Режим профилактики острой РТПХ был сравним во всех группах и в большинстве случаев включал комбинацию циклоспорина А и метотрексата.

Определение группы крови по системе АВ0-антигенов эритроцитов проводилось методом типирования антигенов эритроцитов в гелевом тесте (BioRad), титр естественных анти-А- и анти-В-антител в сыворотке крови определялся на плоскости со стандартными эритроцитами, иммунных антител — методом с унитиолом в гелевом тесте (BioRad).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ «Statistica 6.1».

Характеристика пациентов

Характеристика группы	Значение
Число пациентов	240
Возраст, лет	1-66 (медиана – 19 лет)
Диагноз	
ОМЛ:	61 (25,4 %)
ремиссия	48 (78,7 %)
рецидив	13 (21,3 %)
ОЛЛ:	101 (42 %)
ремиссия	74 (73,3 %)
рецидив	27 (26,7 %)
Апластическая анемия	14 (5,8 %)
ХМЛ	25 (10,4 %)
МДС	9 (3,7 %)
НХЛ	11 (4,7 %)
Лимфома Ходжкина	6 (2,5 %)
ХЛЛ	2 (0,8 %)
Другие заболевания (анемия Фанкони, болезнь Рабе, синдром Вискотт–Олдрича, остеопетроз, лейкодистрофия)	11 (4,7 %)
Вид аллоТГСК:	
родственная	69 (28,75 %)
неродственная	171 (71,25 %)
Источник ГСК:	
КМ	92 (38,3 %)
ПСКК	148 (61,7 %)
АВ0-совместимость:	
АВ0-совместимые аллоТГСК	94 (39,2 %)
АВ0-несовместимые аллоТГСК:	146 (60,8 %)
большая	54 (37 %)
малая	67 (45,9 %)
комбинированная	25 (17,1 %)

Примечание: ГСК – гемопоэтические стволовые клетки, ПСКК – периферические стволовые клетки крови, КМ – костный мозг.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При определении АВ0-групповой совместимости в общей группе (n = 240) пары «донор – реципиент» распределились следующим образом: 146 (60,8 %) – АВ0-несовместимые и 94 (39,2 %) – АВ0-совместимые. Из числа пациентов, которым была выполнена родственная аллоТГСК, 33 (47,8 %) были несовместимыми по системе АВ0 и 36 (52,2 %) – совместимыми. В группе больных, которым была выполнена неродственная аллоТГСК, 113 (66,08 %) были несовместимыми по системе АВ0 и 58 (33,92 %) – совместимыми.

По видам АВ0-несовместимости пары «донор – реципиент» распределились следующим образом: малая несовместимость была зарегистрирована у 67 (45,9 %) пациентов, большая – у 54 (37 %) и комбинированная – у 25 (17,1 %).

Ни в одной из исследуемых групп не наблюдалось случаев острого гемолиза при трансфузии ПСКК. При трансфузии КМ при наличии большой несовместимости по системе АВ0 были отмечены 3 случая острого гемолиза, что составило 1,25 % от общего количества пациентов.

Достоверных различий по срокам приживления трансплантата – на Д + 16 после ТГСК для лейкоцитов ($Leu > 1,0 \cdot 10^9 / \lambda$) и нейтрофилов ($Neu > 0,5 \cdot 10^9 / \lambda$), Д + 20 для тромбоцитов ($Tr > 50 \cdot 10^9 / \lambda$) – при наличии или отсутствии несовместимости по системе АВ0 получено не было (p = 0,6).

У 11 (4,6 %) пациентов из общего числа наблюдалось первичное неприживление трансплантата.

В группе родственных аллоТГСК неприживление было зарегистрировано у 6 из 69 (8,7 %) больных. Из них у 3 пациентов была малая АВ0-несовместимость и у 3 – большая. В группе пациентов с неродственной аллоТГСК неприживление трансплантата было установлено у 5 из 171 (2,9 %) пациентов, из которых у 2 больных наблюдалась малая АВ0-несовместимость, у 2 пациентов – большая и у 1 – комбинированная.

У 2 больных (0,8 %) было отмечено развитие парциальной красноклеточной аплазии при наличии большой несовместимости по системе АВ0.

Развитие оРТПХ отмечалось у 103 (45 %) пациентов из 229, у которых в качестве источника трансплантата использовали ПСКК, что было достоверно выше, чем при использовании КМ, – 45 больных (20 %).

При оценке влияния АВ0-несовместимости на развитие оРТПХ были получены следующие результаты: в общей группе среди пациентов с АВ0-совместимой аллоТГСК оРТПХ наблюдалась у 48 (21 %) из 229 пациентов и у 100 (44 %) из 229 пациентов при АВ0-несовместимой аллоТГСК (p = 0,003) (рис. 1).

Степень проявления оРТПХ III – IV ст. была достоверно выше при АВ0-несовместимой аллоТГСК и составила 23 % против 6 % при АВ0-совместимой (p = 0,001) (рис. 2). В группе неродственных АВ0-несовместимых аллоТГСК оРТПХ III – IV ст. проявилась у 47 из 166 (28 %) больных и у 12 пациентов из 166 (7 %) при АВ0-совместимой аллоТГСК (p = 0,003).

При оценке общей 1-летней выживаемости в зависимости от наличия АВ0-несовместимости не было выявлено достоверных различий (p = 0,27).

В отличие от органной трансплантации, наличие АВ0-несовместимости не является препятствием для проведения аллоТГСК [6]. В настоящее время достаточно хорошо изучено влияние АВ0-несовместимости при аллоТГСК на возникновение иммуногематологических осложнений и развитие парциальной красноклеточной аплазии КМ [2, 8]. Однако однозначного ответа о влиянии АВ0-совместимости при аллоТГСК на развитие оРТПХ до настоящего времени нет. При ретроспективном анализе 1676 аллоТГСК достоверных различий в возникновении оРТПХ II – IV ст. выявлено не было (p = 0,22) [9]. Схожие данные представлены российскими учеными на примере небольшой группы пациентов [1].

По нашим результатам, оРТПХ и степень ее проявления достоверно чаще встречалась при АВ0-несовместимой аллотГСК ($p=0,003$ и $p=0,001$ соответственно), что может быть связано с большим количеством аллотГСК, не совместимых по системе АВ0 (60,8 %) из-за полиморфизма генов населения Российской Федерации. При оценке влияния вида АВ0-несовместимости на степень выраженности оРТПХ III – IV ст. есть данные, указывающие, что наличие комбинированной АВ0-несовместимости сопряжено с развитием более тяжелых форм оРТПХ [12]. В нашем исследовании не выявлено увеличения частоты оРТПХ и степени ее проявления в зависимости от вида АВ0-несовместимости.

Таким образом, результаты исследования показали, что наличие несовместимости по антигенам эритроцитов системы АВ0 может являться причиной трансфузиологических осложнений, развития парциальной красно-клеточной аплазии костного мозга и может оказывать влияние на частоту и степень проявления оРТПХ при аллотГСК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурцев А. А. Особенности трансплантации аллогенного костного мозга от доноров, отличающихся по антигенам системы АВ0 и резус: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 2006. – 29 с.
2. Фрегатова Л., Волкова О., Платонова Г. и др. Трансфузиологические аспекты аллогенной трансплантации костного мозга // *Терапевт. арх.* – 1998. – № 7. – С. 67–69.
3. Blin N., Traineau R., Houssin S. et al. Impact of donor-recipient major ABO mismatch on allogeneic transplantation outcome according to stem cell source // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2010. – № 16. – P. 1315–1323.
4. Gratwohl A. et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective // *JAMA.* – 2010. – Vol. 303. – № 16. – P. 1617–1624.
5. Kimura A., Sasazuki T. Eleventh International Histocompatibility Workshop reference protocol for the HLA DNA-typing technique // Oxford University Press. – 1992. – P. 397–419.
6. Klumpp T. R. Immunohematologic complications of bone marrow transplantation // *Bone Marrow Transplantation.* – 1991. – № 8. – P. 159–170.
7. Kollman C., Howe C. W. S., Anasetti C. et al. Donors characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age // *Blood.* – 2001. – № 98. – P. 2043–2051.
8. Maschan A. A., Skorobogatova E. V., Balashov D. N. et al. Successful treatment of pure red cell aplasia with a single dose of rituximab in a child after major ABO incompatible peripheral blood allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia // *Bone Marrow Transplantation.* – 2002. – № 30. – P. 405–407.

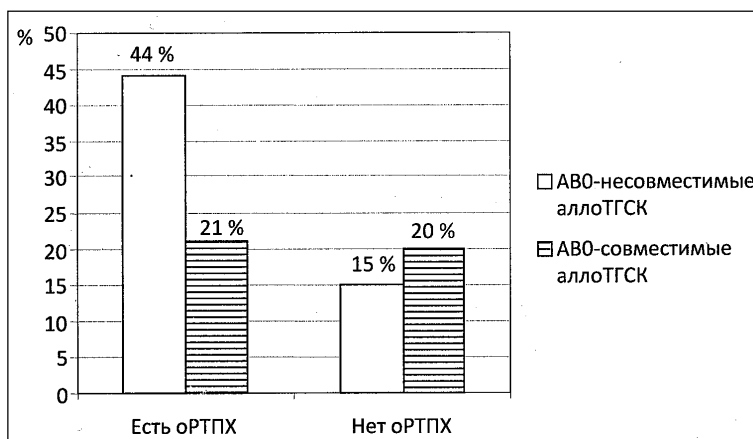


Рис. 1. Частота встречаемости острой РТПХ при аллотГСК в зависимости от наличия несовместимости по антигенам эритроцитов системы АВ0

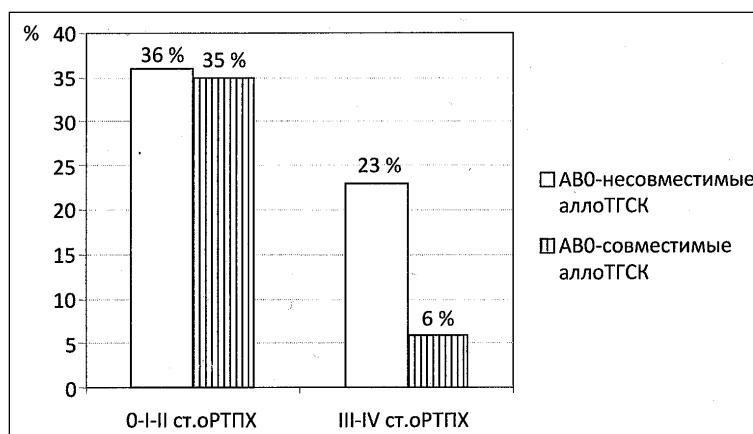


Рис. 2. Степень тяжести острой РТПХ при аллотГСК в зависимости от наличия несовместимости по антигенам эритроцитов системы АВ0

9. Mielcarek M. Graf-versus-host disease and donor-directed hemagglutinin titers after ABO-mismatched related and unrelated marrow allografts: evidence for a graft-versus-plasma cell effect // M. Mielcarek, W. Leisenring, B. T. Storb, R. Storb // *Blood.* – 2000. – № 96. – P. 1150–1156.
10. Remberger M., Watz E., Ringden O. et al. Major ABO blood group mismatch increases the risk for graft failure after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* – 2007. – № 13. – P. 675–682/
11. Rowley S. D., Donato M. L., Bhattacharyya P. Red blood cell-incompatible allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation // *Bone Marrow Transplantation.* – 2011. – № 46. – P. 1167–1185.
12. Seebach J. D., Stussi G., Passweg J. R. et al. ABO blood group barrier in allogeneic bone marrow transplantation revisited // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* – 2005. – № 11. – P. 106–1013.
13. Watz E., Remberger M., Ringden O. et al. Analysis of donor and recipient ABO-incompatibility and antibody associated complications after allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* – 2013. – Vol. 20. – № 2. – P. 264–271.

РЕЗЮМЕ

М. А. Кучер, М. А. Эстрина, С. Н. Бондаренко, Н. Е. Иванова, А. Л. Алянский, Б. В. Афанасьев

Роль групповой АВ0-несовместимости в развитии осложнений при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Цель исследования — оценить влияние несовместимости по антигенам эритроцитов системы АВ0 на характер осложнений после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). В исследование включены 240 реципиентов аллоТГСК с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Медиана возраста составила 19,0 (1–66) года. В ходе исследования выявлено увеличение частоты развития ОРТПХ ($p < 0,01$) и степени ее тяжести при АВ0-несовместимой аллоТГСК ($p = 0,005$). При использовании АВ0-несовместимой аллогенной неродственной ТГСК риск развития ОРТПХ был выше (81,3 %) по сравнению с аллогенной родственной ТГСК (44 %) ($p = 0,002$). Несовместимость по антигенам эритроцитов системы АВ0 между донором и реципиентом при проведении аллоТГСК может являться фактором риска развития ОРТПХ.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, АВ0-несовместимость.

SUMMARY

M. A. Kucher, M. A. Estrina, S. N. Bondarenko, N. E. Ivanova, A. L. Alyansky, B. V. Afanasyev

Influence of AB0-incompatibility on complications occurrence after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Research objective: To assess the impact of AB0 erythrocyte antigens system incompatibility on complications incidence after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT). Patients and methods. The study included 240 patients — recipients for alloHSCT with oncological and hematological diseases. The median age was 19.0 (1–66) years. The research revealed that overall incidence of acute graft-versus-host disease (aGVHD) was higher in the case of AB0-incompatibility ($p < 0.01$), and the rate of aGVHD severe forms at AB0-incompatible alloHSCT were observed more often ($p = 0.005$). At AB0-incompatible unrelative alloHSCT risk of aGVHD was higher (81.3%) compared to the relative alloHSCT (44%) ($p = 0.002$). AB0-incompatibility between donor of HSC and the recipient may be a risk factor for aGVHD.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, AB0-incompatibility.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 616-056.257-008.9:612.013

**А. В. Березина, О. Д. Беляева,
О. А. Беркович, Т. Л. Каронова,
Е. А. Баженова, Н. А. Карельская,
Е. И. Баранова**

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ АДИПОНЕКТИНА И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ МОДИФИКАЦИИ ОБРАЗА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Институт сердца и сосудов Федерального центра сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург; кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

В многочисленных исследованиях было показано, что адипонектин (АН) играет важную роль в регуляции метаболического и кардиоваскулярного гомеостаза и оказывает кардиопротективное действие. Поэтому прогрессирующее снижение АН при абдоминальном ожирении (АО) рассматривается как один из факторов патогенеза и даже маркера метаболического синдрома (МС) у данной категории больных [6]. Поэтому снижение массы тела может привести к увеличению уровня АН. С другой стороны, существуют данные о том, что харак-

тер питания и физическая активность могут влиять на концентрацию АН, а с учетом того, что основополагающим методом лечения ожирения является немедикаментозный, т. е. диета и физические нагрузки (ФН) или их сочетание, то нужно установить, как необходимо изменить образ жизни и насколько улучшить антропометрические показатели, чтобы произошло увеличение уровня АН.

Цель исследования — изучить особенности питания, физических нагрузок, антропометрических и метаболических показателей и выявить степень их изменений, необходимых для увеличения уровня адипонектина при немедикаментозном лечении больных абдоминальным ожирением.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено 3-летнее проспективное исследование с целью профилактики и лечения МС немедикаментозными способами у больных АО. Для диагностики МС использовались критерии Международной Федерации диабета (IDF, 2005). В исследование были включены 153 больных в возрасте от 30 до 55 лет. Окружность талии (ОТ) у женщин составила $98,8 \pm 1,1$ см, у мужчин — $107,5 \pm 0,9$ см, не имеющих клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, почечной и печеночной патологии и других клинических состояний, которые могли бы повлиять на исследуемые показатели. У всех пациентов были выявлены какие-либо метаболические изменения и у 40 % диагностирован МС. Пациенты были рандомизированы в 2 группы. В группу лечения диетой

вошли 74 человека, и в группу сочетания диеты и физической нагрузки — 79 человек. Пациенты этих групп были сопоставимы по возрасту и антропометрическим показателям. Всем больным на основании пищевых дневников индивидуально подбирались умеренно гипокалорийная сбалансированная по жирам (не более 30 % от общей калорийности) диета. Физические нагрузки подбирались в зависимости от уровня физической тренированности, определяемой по пиковому потреблению кислорода (VO_{2peak}) с помощью кардиопульмонального теста (КПНТ) и поэтому пациенты выполняли ФН разной длительности и интенсивности. Физическая активность в рабочее и свободное время оценивалась с помощью опросника [1] и рассчитывался расход энергии (ккал/сут.) с помощью специальных таблиц [3]. Приверженность больных к лечению контролировалась по пищевым дневникам, опросу по соблюдению режима тренировок и результатам кардиопульмонального тестирования.

Оценивалась динамика антропометрических показателей (ОТ, соотношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), масса тела (МТ), индекс массы тела (ИМТ)) и композиции тела (соотношение жировой и безжировой массы тела (ЖМТ и БЖМТ) с помощью калиперометрии. В динамике выполняли количественное определение глюкозы в плазме венозной крови. Показатели липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП)) определяли энзиматическим калориметрическим методом. Оценку уровня инсулина сыворотки крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием наборов фирмы DRG (EIA-2935) (США). Оценка уровня ИР проводилась с помощью индекса НОМА. Концентрацию АН в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов DRG *Adiponectin (human) ELISA* (EIA — 4177) (DRG Diagnostics, Германия). Уровень АН так же был определен у 50 человек без АО, которые составили группу сравнения. Уровень физической работоспособности (ФР) определялся методом КПНТ на каждом визите (V_{max}^{29} Series, SensorMedics, Yorba Linda, California).

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались с использованием программной системы «Statistica for Windows» (версия 5.5). Сравнение количественных параметров в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна — Уитни,

Уровень адипонектина у больных абдоминальным ожирением с разным индексом массы тела

Показатель	Группа	ИЗМТ (1) (n = 48)	Ож 1 ст. (2) (n = 72)	Ож 2 ст. (3) (n = 26)	Ож 3 ст. (4) (n = 7)	p
Адипонектин (мкг/мл)		21,6±1,4	17,7±1,0	14,9±1,1	15,4±2,7	$p_{1,2}=0,01$, $p_{1,3}=0,001$, $p_{1,4}>0,05$, $p_{2,3}>0,05$, $p_{2,4}>0,05$, $p_{2,3}>0,05$

Примечание: ИЗМТ – избыточная масса тела (группа 1); Ож 1, 2, 3 ст. – ожирение 1, 2, 3 степени (группы 2, 3, 4).

медианного χ^2 и модуля ANOVA. Характеристики выборок были представлены в виде средней \pm ошибка средней. Критерием статистической достоверности получаемых результатов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$. Сопоставление изучаемых показателей при разных способах классификации и оценки в динамике (парные выборки) выполнялось с помощью критерия знаков, критерия Вилкоксона, критерия Фридмана. Для выявления пороговых значений изменения характера питания и физической активности и снижения антропометрических показателей, необходимых для повышения уровня АН, использовался метод построения классификационных деревьев.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень АН не различался у больных АО и людей с нормальной окружностью талии ($p > 0,05$). Вместе с тем уровень АН был ниже у больных, имеющих более высокие показатели ИМТ (таблица).

При проведении корреляционного анализа были выявлены отрицательные связи между АН и ОТ ($r = -0,3$; $p = 0,0001$), ОТ/ОБ ($r = -0,3$; $p = 0,0001$), массой тела ($r = -0,3$; $p = 0,001$), ИМТ ($r = -0,2$; $p = 0,002$), а также положительная связь между АН и БЖМТ ($r = 0,2$, $p = 0,002$). Методом регрессионного анализа было установлено, что наибольшее влияние на уровень АН оказывают ИМТ ($r^2 = 0,1$; $p = 0,0001$) и ОТ/ОБ ($r^2 = 0,1$, $p = 0,0001$).

При проведении корреляционного анализа была выявлена отрицательная связь между АН и содержанием жира в пищевом рационе (%) ($r = -0,2$; $p = 0,04$). Согласно опросу, 53 пациента с АО считали себя физически активными. Установлено, что у этих пациентов уровень АН был выше, чем у тех, кто вел сидячий образ жизни ($20,5 \pm 1,2$ и $17,3 \pm 0,9$ мкг/мл соответственно; $p = 0,006$). Положительные связи были выявлены между АН и количеством и длительностью ФТ ($r = 0,2$; $p_1 = 0,02$ и $r = 0,3$; $p_2 = 0,03$; соответственно), а также общим расходом энергии на физическую активность в свободное и рабочее время ($r = 0,2$; $p = 0,04$). В данном исследовании было установлено, что у пациентов, ведущих сидячий образ жизни, уровни ТГ

($1,6 \pm 0,07$ и $1,3 \pm 0,07$ ммоль/л соответственно; $p = 0,003$), инсулина ($20,0 \pm 1,3$ и $16,7 \pm 1,9$ мкМЕ/мл соответственно; $p = 0,02$) и НОМА-ИР ($5,6 \pm 0,5$ и $3,7 \pm 0,5$ соответственно; $p = 0,002$) были выше, чем у физически активных пациентов. При проведении корреляционного анализа были выявлены связи между уровнями АН и инсулина ($r = -0,2$; $p = 0,002$), АН и ХСЛПВП ($r = 0,2$; $p = 0,002$), АН и ТГ ($r = -0,2$; $p = 0,04$).

Через 3 года лечения снижение массы тела было выявлено у 53 (71,6 %) пациентов, включенных в группу лечения ожирения диетой, и у 58 (73,4 %) пациентов в группе диеты в сочетании с ФН ($p > 0,05$). Причем степень снижения величины ОТ ($\Delta -9,2 \pm 0,7$ и $\Delta -3,9 \pm 0,8$ см соответственно; $p = 0,0001$), массы тела ($\Delta -6,9 \pm 0,8$ и $\Delta -4,3 \pm 0,9$ кг соответственно; $p = 0,01$), ИМТ ($\Delta -2,3 \pm 0,3$ и $\Delta -1,4 \pm 0,3$ кг/м² соответственно; $p = 0,01$), ЖМТ ($\Delta -3,9 \pm 0,6$ и $\Delta -1,7 \pm 0,6$ % соответственно; $p = 0,02$) была значимо большей у пациентов с АО на фоне комбинированного лечения, чем у пациентов, соблюдавших диету. При этом, БЖМТ увеличилась на фоне комбинированного лечения ожирения и уменьшилась при лечении диетой ($\Delta 1,1 \pm 0,3$ и $\Delta -1,8 \pm 0,3$ кг соответственно; $p = 0,0001$).

Уровень инсулина и НОМА-ИР достоверно снизился в обеих анализируемых группах, но степень снижения уровня инсулина была достоверно больше на фоне комбинированного лечения ($D -7,9 \pm 1,8$ и $D -3,2 \pm 0,9$ мкМЕ/мл соответственно; $p = 0,03$). Показатели липидного спектра крови улучшились только в группе комбинированного лечения ожирения за счет увеличения уровня ХСЛПВП ($1,2 \pm 0,1$ и $1,3 \pm 0,05$ ммоль/л соответственно; $p = 0,01$) и снижения уровня ТГ ($1,5 \pm 0,1$ и $1,2 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно; $p = 0,03$).

При включении в исследование уровень АН не различался у больных с АО, включенных в группу лечения диетой и сочетания диеты с ФН ($19,3 \pm 1,2$ и $18,0 \pm 1,1$ мкг/мл, $p > 0,05$). Через 3 года наблюдения, увеличение концентрации АН чаще выявлялось у пациентов, снизивших массу тела на фоне комбинированного лечения, чем среди тех, кто соблюдал только диету (93,1 и 58,5 % соответственно; $p = 0,001$) и средние значения этого показателя достоверно увеличились только на фоне лечения диетой в сочетании с ФН ($19,6 \pm 1,1$ и $23,8 \pm 1,3$ мкг/мл соответственно; $p = 0,01$). Установлено, что у пациентов, выполнявших ФН средней интенсивности, прирост АН был больше, чем у больных, выполнявших ФН низкой интенсивности ($p = 0,001$). У пациентов, длительность ФН которых была ≥ 210 минут в неделю, прирост уровня АН был более значимым, чем у больных, выполнявших ФН меньшей длительности ($p = 0,02$). Таким образом, сочетание диеты с ФН средней и высокой интенсивности и/или дли-

тельностью 210 минут в неделю способствует значимому повышению уровня АН.

Методом построения классификационных деревьев были установлены пороговые значения изменения исследуемых показателей, при которых динамика АН достоверно различалась. Установлено, что при увеличении расхода энергии более чем на 50 ккал/сут. у женщин и 100 ккал/сут. у мужчин от исходного уровня увеличение уровня АН регистрировалось чаще, чем у тех пациентов, у которых значения прироста этого показателя были ниже порогового уровня (93,3 и 44,1 % соответственно, $p = 0,0001$).

При снижении калорийности питания более чем на 400 ккал у мужчин и 200 ккал у женщин, а также снижении содержания жира в пищевом рационе на 4 % у женщин и 8 % у мужчин увеличение уровня АН встречалось достоверно чаще, чем у пациентов, не достигших вышеуказанных пороговых значений (71,6 и 44,3 % соответственно; $p_1 = 0,001$; 67,7 и 50,0 % соответственно; $p_2 = 0,01$).

У пациентов со снижением ОТ более чем на 5 %, или МТ $> 6,5$ %, или ЖМТ > 15 %, или ИМТ > 2 %, или увеличение ФР, определяемой по $VO_{2peak} > 5$ %, прирост АН встречался чаще, чем у пациентов, не достигших этих пороговых значений ($p = 0,0001$ для всех показателей). У пациентов, достигших всех пороговых значений, прирост уровня АН выявлялся в 95 % случаев.

В проведенном исследовании была установлена связь между измененными показателями углеводного и липидного обменов и уровнем АН, что свидетельствует о том, что сниженный уровень АН ассоциирован с метаболическими нарушениями у больных АО.

В проведенном исследовании была выявлена отрицательная связь между АН и содержанием жира в пищевом рационе. Кроме того, уровень АН был выше у физически активных больных АО. Связь ФН с уровнем АН подтверждается и наличием корреляций между АН, количеством и длительностью ФТ, а также общим расходом энергии на ФА в свободное и рабочее время. Предполагаемые механизмы влияния образа жизни на уровень АН могут быть следующими: у больных АО с повышенным потреблением жиров индекс НОМА-ИР был выше, чем у пациентов с нормальным потреблением жира. С учетом тесной связи между АН, ИР и гиперинсулинемией (ГИ), которая прослеживалась и в данном исследовании, можно предположить, что такой характер питания приводит, прежде всего, к нарушению углеводного обмена, что, в свою очередь, и тормозит секрецию АН. У физически активных пациентов уровень ХСЛПВП был выше, а ТГ ниже, чем у пациентов, ведущих сидячий образ жизни. С учетом связи АН с этими показателями можно предположить, что ФН оказывают положительное воздействие на липиды, что опосредованно влияет и на уве-

личение секреции АН. С другой стороны, с учетом корреляционных связей между АН и показателями ФН возможно и прямое влияние ФН на АН.

В настоящее время существуют неоднозначные данные о влиянии образа жизни на уровень АН у здоровых людей и у больных АО. В некоторых популяционных исследованиях было показано, что потребление зерновых, фруктов, овощей, рыбы и оливкового масла ассоциируется с высоким уровнем АН [17]. Т. Pischon et al. (2005) показали, что питание с высоким гликемическим индексом значимо ассоциируется с низким уровнем АН у здоровых мужчин [13]. L. Qi et al. (2005) при исследовании характера питания у 780 пациентов с СД установили, что питание с низким гликемическим индексом и высоким содержанием пищевых волокон способствовало увеличению концентрации АН у этих пациентов [14]. Что же касается влияния ФН на уровень АН, то однозначного мнения по этому вопросу нет, и исследования в этом направлении продолжаются.

В данном исследовании было установлено, что прирост уровня АН выявлялся только у пациентов, снизивших массу тела на фоне комбинированного лечения. Можно предположить, что улучшение состояния липидного обмена в сочетании с большей степенью улучшения чувствительности тканей к инсулину и антропометрических показателей на фоне комбинированного лечения способствовало увеличению уровня АН в этой группе больных АО. Некоторые исследователи считают, что на увеличение уровня АН при похудании, в первую очередь, влияет степень снижения массы тела, а не улучшение чувствительности тканей к инсулину [10]. Так, одни исследователи установили, что снижение массы тела на 10 % приводит к значимому увеличению уровня АН (40–60 %) как у больных с СД, так и у пациентов без СД [7]. Другие исследователи выявили, что снижение массы тела на 7 % с помощью комбинации диеты с ФН у больных СД 2 типа и пациентов с ИР привело к увеличению уровня АН [11].

Согласно результатам нашего исследования, при снижении величины ОТ более чем на 5 %, или МТ > 6,5 %, или ЖМТ > 15 %, или ИМТ > 2 %, или увеличении ФР, определяемом по $VO_{2peak} > 5\%$, наблюдалось достоверное увеличение уровня АН. Причем чем больше вышеуказанных пороговых значений достигнуто, тем чаще выявлялся прирост уровня АН. Таким образом, для увеличения уровня АН у больных АО необходима определенная степень снижения не только массы тела, но и других антропометрических показателей. Кроме того, повышение уровня ФР, которое обеспечивается выполнением ФН, также способствует увеличению уровня АН. Это значит, что ФН могут модулировать уровень АН у больных АО. Действительно, в работе было установлено, что у больных с АО, выполнявших ФН средней интенсивности или рав-

ной длительностью, или длительностью более 210 минут в неделю, прирост уровня АН был достоверно больше, чем у больных АО, выполнявших ФН меньшей интенсивности и длительности. В литературе существуют противоречивые данные о влиянии ФН разной интенсивности на увеличение уровня АН. R. Kraemer et al. (2003) предполагают, что увеличение уровня АН наиболее часто наблюдается при выполнении ФН высокой интенсивности [8]. Однако другие исследователи показали, что ФН умеренной интенсивности приводят к значимому увеличению уровня АН у больных ожирением и ИР [12]. Было рассчитано, что при аэробных ФН высокой интенсивности уровень АН увеличивается на 0,9 $\mu\text{г}/\text{мл}$, а при ФН умеренной интенсивности на – 0,7 $\mu\text{г}/\text{мл}$ [15]. Другим предполагаемым механизмом увеличения уровня АН при ФН может быть увеличение экспрессии рецепторов AdipoR1/R2mRNA к АН в мышцах и жировой ткани [4].

В проведенной работе было установлено, что определенном снижении калорийности и жирности питания и увеличении расхода энергии на ФН прирост уровня АН наблюдался достоверно чаще.

В литературе отсутствуют подобные данные, имеются лишь работы о краткосрочном влиянии диет на уровень АН. Так, при 3-недельном лечении ожирения очень низкокалорийной диетой (500 ккал/сут.) у женщин, несмотря на снижение массы тела на 5 %, уровень АН не изменился [2]. F. Silva et al. (2011), проанализировав результаты 52 исследований, посвященных изучению питания и ФА на уровень АН, пришли к следующим выводам: ежедневное потребление рыбы и омега-3 жирных кислот увеличивает уровень АН на 14–60 %, а потребление пищевых волокон – на 60–115 %. Снижение массы тела на фоне сочетания диеты с ФН сопровождается увеличением уровня АН на 18–48 %. Авторы полагают, что изменение характера питания может быть эффективным способом повышения уровня АН в крови, однако требуются дальнейшие исследования [16].

Таким образом, в проведенном исследовании была установлена взаимосвязь между сниженным уровнем АН и метаболическими изменениями, характером питания и физической активностью у больных АО. Установлено, что определенное снижение калорийности и жирности питания, выполнение ФН средней и высокой интенсивности, приводящее к улучшению антропометрических показателей и физической работоспособности выше определенных пороговых значений, ассоциируются со значимым повышением уровня АН у больных АО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Международный опросник по оценке физической активности (International Physical Activity Questionnaire – IPAQ), 2005. URL: <http://www.ipaq.ki.se>.

2. *Anderlova K., Kremen J., Dolezalova R. et al.* The influence of very-low-caloric-diet on serum leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in obese women // *Physiol. Res.* — 2006. — № 55. — P. 27.
3. *Armstrong L., Balady G., Berry M. et al.* ACSM's guidelines for exercise testing and prescription // *LWW.* — 7th ed. — 2005.
4. *Blucher M., Williams C., Kloting N. et al.* Gene expression of adiponectin receptors in human visceral and subcutaneous adipose tissue is related to insulin resistance and metabolic parameters and is altered in response to physical Training // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30. — № 12. — P. 3110–3115.
5. *Bonadonna R. C., Groop L., Kraemer N. et al.* Obesity and insulin resistance in humans: a dose-response study // *Metabolism.* — 1990. — Vol. 39. — № 5. — P. 452–459.
6. *Cassidy A., Skidmore P., Romm E. et al.* Plasma adiponectin concentrations are associated with body composition and plant-based dietary factors in femela twins // *J. Nutr.* — 2009. — Vol. 139. — № 2. — P. 353–358.
7. *Hotta R., Funahashi T., Atita Y. et al.* Plasma concentration of a novel adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — № 20. — P. 1595–1599.
8. *Kraemer R., Aboudehen K., Carruth A. et al.* Adiponectin responses to continuous and progressively intense intermittent exercise // *Med. Sci. Sports Exerc.* — 2003. — Vol. 35. — № 8. — P. 1320–1325.
9. *Matsubara M., Maruoka S., Katayose S.* Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal weight and obese women // *Eur. J. Endocrinol.* — 2002. — № 147. — P. 173–180.
10. *Mitterberger M., Mattesich M., Klaver E. et al.* Adipokine profile and insulin sensitivity in formerly obese women subjected to bariatric surgery or diet-induced long-term caloric restriction // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* — 2010. — Vol. 65. — № 9. — P. 915–923.
11. *Monzillo L., Hamdy O., Horton E. et al.* Effect of life-style modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance // *Obes. Res.* — 2003. — № 11. — P. 1048–1054.
12. *Oberhach A., Tonjes A., Kloting N. et al.* Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abdominal glucose tolerance // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 154. — № 4. — P. 577–585.
13. *Pischon T., Girman C., Rifai N. et al.* Association between dietary factors and plasma adiponectin concentrations in men // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2005. — Vol. 81. — № 4. — P. 780–786.
14. *Qi L., Rimm E., Liu S. et al.* Dietary glycemic index, glycemic load, cereal fiber, and plasma adiponectin concentration in diabetic men // *Diabetes Care.* — 2005. — Vol. 28. — № 5. — P. 1022–1028.
15. *Ring-Dimitriou S., Paulweber B., von Duvillard S. et al.* The effect of physical activity and physical fitness on plasma adiponectin in adults with prediosition to metabolic syndrome // *Eur. J. Appl. Physiol.* — 2006. — № 98 (S). — P. 472–481.
16. *Silva F., Almeida J., Feoli A.* Effect of diet on adiponectin levels in blood // *Nutrition Review.* — 2011. — Vol. 69. — № 10. — P. 599–612.
17. *Tsukinoki R., Morimoto K., Nakayama K.* Association between lifestyle factors and plasma adiponectin levels in Japanese men // *Lipids in health and disease.* — 2005. — № 4. — P. 27.

РЕЗЮМЕ

А. В. Березина, О. Д. Беляева, О. А. Беркович, Т. Л. Каронова, Е. А. Баженова, Н. А. Карельская, Е. И. Баранова

Изменение уровня адипонектина и метаболических показателей при модификации образа жизни у больных абдоминальным ожирением

В работе были изучены особенности питания, физических нагрузок, антропометрических и метаболических показателей и выявлена степень их изменений, необходимых для увеличения уровня адипонектина при немедикаментозном лечении больных абдоминальным ожирением. Было проведено 3-летнее проспективное исследование по модификации образа жизни у 153 больных АО в возрасте 30–55 лет. Пациенты были рандомизированы в 2 группы лечения: диетой — 74 человека и сочетания диеты и физической нагрузки — 79 человек. Всем больным были даны индивидуальные рекомендации по изменению образа жизни. В ходе исследования оценивались динамика антропометрических, метаболических параметров, уровня адипонектина и изменение характера питания и физической активности. Была установлена взаимосвязь между сниженным уровнем АН и метаболическими изменениями, характером питания и физической активностью у больных АО. Установлены пороговые значения снижения антропометрических показателей, калорийности и жирности питания, а также повышения уровня физической работоспособности, при достижении которых уровень адипонектина повышается.

Ключевые слова: адипонектин, абдоминальное ожирение, характер питания, физическая активность.

SUMMARY

A. V. Beresina, O. D. Belyaeva, O. A. Berkovich, T. L. Karonova, E. A. Bazhenova, N. A. Karelskaya, E. I. Baranova

Change of the level of adiponectin and metabolic indices in modification of life style of the patients suffering from abdominal obesity

The paper studied nutritional habits, physical loads, anthropometric and metabolic performances, and revealed the changes required to increase the level of adiponectine under drug-free modalities of treatment of patients suffering from abdominal obesity. A 3-year randomized lifestyle intervention trial was performed in 153 patients with AO, age 30-53 yrs, 74 patients (group 1) performed individual hypocaloric diet balanced in fat intake, 79 patients (group 2) performed diet and individual aerobic exercise All patients received individual recommendations on changing their life style. Dynamics of anthropometric, metabolic parameters, physical capacity and adiponectin level were measured. Relation between low level of adiponectin and some metabolic disorders, and sedentary life were revealed. The rate of improving anthropometric parameters, physical capacity, and nutrition associated with increasing adiponectin was established.

Key words: adiponectin, abdominal obesity, nutrition, physical activity.

© В. С. Василенко, Н. Д. Мамиев, 2015 г.
УДК [796.017.2:616-097]:797.1/2

В. С. Василенко, Н. Д. Мамиев

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У СПОРТСМЕНОВ, СПЕЦИАЛИЗИРУЮЩИХСЯ В АКАДЕМИЧЕСКОЙ ГРЕБЛЕ И ГАНДБОЛЕ

Кафедра госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; Лаборатория аллергологии и иммунологии Научно-практического центра стоматологического факультета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Объемы и интенсивность тренирующих нагрузок в современном спорте достигли критических величин, дальнейший рост которых существенно превышает ресурсы адаптационных возможностей организма [6]. Спорт высоких достижений характеризуется глубочайшими метаболическими изменениями всех органов и систем организма спортсменов [3].

Наиболее существенные иммунологические нарушения отмечаются при сочетании физических нагрузок с психоэмоциональными [5]. Респираторные заболевания, возникающие у спортсменов при любом переохлаждении, знаменуют собой крайнее проявление срыва адаптации — «overtraining effect» [7], причем наиболее часто заболевают спортсмены именно на пике спортивной формы [1].

Исследования, проведенные в разных странах, убедительно показали, что состояние иммунитета оказывает влияние на состояние физической формы (максимальных физических возможностей), способствует адекватному восстановлению и защите от банальных заболеваний, возникающих вследствие больших физических нагрузок, которые могут рассматриваться как стресс-реакции. Иммунитет спортсмена теснейшим образом связан с его функциональным состоянием и уровнем специальной физической работоспособности [4].

Уже многие годы ведется изучение иммунных нарушений и в целом дезадаптации организма, возникающей на фоне экстремальных тренировочных и соревновательных нагрузок. Однако эти сведения недостаточно систематизированы по видам спорта и по периодам тренировочных и соревновательных нагрузок. Как отмечает Е. Г. Мокеева: «Часто, напротив, в иммунологических исследованиях совместно, не дифференцированно наблюдаются спортсмены разных видов спорта в различные по уровню напряженности периоды спортивных нагрузок. Такой подход неприемлем в спорте,

тем более высших достижений, где в каждом виде спорта, на каждом этапе подготовки существуют свои характерные особенности» [2].

Специфика тренировочно-соревновательного процесса для разных спортивных специализаций отражается на характере изменений показателей иммунитета и усложняет решение поставленной задачи, что обуславливает актуальность создания «иммунного паспорта спортсмена» для каждого вида спорта [2].

Академическая гребля относится к циклическим видам спорта, при занятиях которыми расходуется большое количество энергии, работа выполняется с высокой интенсивностью. Гандбол — это игровой вид спорта, характеризующийся большой физической и нервно-психологической нагрузкой, наличием сложнокоординационных движений и чередованием интенсивной мышечной деятельности и отдыха.

Цель исследования — изучить особенности иммунного статуса в начале и в конце учебно-тренировочного года и выявить особенности динамики иммунологических показателей в зависимости от спортивной специализации у спортсменов в академической гребле и гандболе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены учащиеся Колледжа Олимпийского резерва №1 (КОР-1) Санкт-Петербурга, юноши, занимающиеся академической греблей (22 спортсмена) и гандболом (10 спортсменов). Возраст — 15–17 лет, спортивная квалификация — 1 разряд и кандидаты в мастера спорта. Условия проживания и питания у всех учащихся КОР-1 были идентичны. В контрольную группу были включены студенты I курса СПбГАВМ, 16–18 лет, не занимающиеся профессионально спортом (10 юношей).

Имунологические исследования осуществлялись в начале (сентябрь) и в конце учебного года (июль) с согласия учащихся и их родителей на кафедре госпитальной терапии ГПМУ и в Лаборатории аллергологии и иммунологии Научно-практического центра стоматологического факультета СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Проводилось определение показателей клеточного ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD25^+$, $CD95^+$) и гуморального иммунитета ($CD20^+$, IgG, IgA, IgM). Для анализа в микролимфоцитотоксическом тесте использовались моноклональные антитела к антигенам $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$, $CD25^+$, $CD95^+$ фирмы ОКГ Ortho (США) и НПО «МедБиоСпектр». Определение содержания иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом, основанным на использовании пар моноклональных антител, направленных к разным антигенным участкам молекул IgG, IgM, IgA. Ста-

Таблица 1

Динамика показателей клеточного звена иммунитета у представителей академической гребли и гандбола (M±m)

Показатель	Контроль (n=10)	Виды спорта	Начало года (n=22+10)	Конец года (n=22+10)	p
CD3 ⁺ (%)	59,7±0,8	АГ	53,27±1,9***●●	55,06±1,56*	>0,05
		ГБ	62,7±2,2	57,0±1,5	≤0,05
CD4 ⁺ (%)	34,15±0,6	АГ	26,64±1,4***	26,7±1,24***●●	>0,05
		ГБ	31,73±4,0	31,7±1,18	>0,05
CD8 ⁺ (%)	24,5±0,34	АГ	22,74±1,26	21,3±1,1**	>0,05
		ГБ	24,7±1,93	25,2±1,6	>0,05
ИРИ (у. е.)	1,42±0,03	АГ	1,305±0,08	1,5±0,16	>0,05
		ГБ	1,35±0,09	1,47±0,19	>0,05
CD16 ⁺ (%)	21,1±0,34	АГ	27,36±1,5***	24,9±1,1**	>0,05
		ГБ	24,47±1,89	23,1±1,22	>0,05
CD25 ⁺ (%)	23,7±0,9	АГ	19,68±1,32*	26,68±1,6	<0,01
		ГБ	22,7±2,2	28,0±1,4*	<0,05
CD95 ⁺ (%)	14,3±0,35	АГ	27,04±1,9***	27,6±1,46***	>0,05
		ГБ	26,17±1,65***	26,1±1,5***	>0,05

Примечание: здесь и далее АГ – академическая гребля; ГБ – гандбол; ИРИ = CD4⁺/CD8⁺; * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001 при сравнении с контролем различия статистически достоверны; ● – p < 0,05; ●● – p < 0,01; ●●● – p < 0,001 при сравнении с гандболистами статистически достоверно.

статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа («Statistica for Windows v. 6.0»).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Относительное число Т-лимфоцитов (CD3⁺) у гребцов уже в начале года снижено, как относительно контроля, так и относительно гандболистов. Однако дальнейшего снижения Т-лимфоцитов (CD3⁺) у представителей академической гребли к концу года уже не происходит. У гандболистов, напротив, в начале года относительное число (CD3⁺) соответствует показателям контрольной группы, но к концу года отмечается его снижение. Соответственно, в конце года статистически значимых различий по этому показателю между группами спортсменов уже не выявляется (табл. 1).

Следовательно, динамика CD3⁺ в сторону снижения выявлена только у гандболистов, а у представителей академической гребли их уровень снижен уже на общеподготовительном этапе годового тренировочного цикла, что может быть следствием недостаточного восстановления к началу учебно-тренировочного года.

Лимфоциты-хелперы (CD4⁺) играют ключевую роль в «запуске» иммунологических реакций. Их уровень уже в начале года снижен у гребцов, причем динамики этих лимфоцитов у спортсменов обеих групп нами не установлено. Это относится и к цитотоксическим лимфоцитам (CD8⁺), и к их соотношению – иммунорегуляторному индексу (ИРИ) (табл. 1).

Уровень естественных киллеров (CD16⁺) у спортсменов обеих групп более высокий, чем в контроле. При этом наибольшее повышение отмечается у представителей академической гребли – в начале года. Динамики естественных киллеров при обследовании спортсменов в начале и в конце года нами не установлено (табл. 1).

У спортсменов обеих групп установлено значительное повышение относительно лиц, не занимающихся спортом, лимфоцитов индукторов апоптоза (CD95⁺), поддерживающих клеточный гомеостаз в системе лимфоцитов и уничтожающих аутореактивные в отношении собственных тканей клетки. Высокий уровень CD95⁺, постоянен и отмечается как в начале, так и в конце учебного года (табл. 1).

К концу учебно-тренировочного года в обеих группах спортсменов происходит увеличение Т-лимфоцитов с рецепторами к ИЛ2 (CD25⁺), способствующих контакту ИЛ-2 с лимфоцитами, их активации и пролиферации. В результате при исследовании в конце года уровень CD25⁺ в объединенной группе спортсменов значительно превышает показатель контрольной группы (табл. 1).

Таблица 2

Динамика показателей гуморального звена иммунитета у представителей академической гребли и гандбола (M±m)

Показатель	Контроль (n=10)	Виды спорта	Начало года (n=22+10)	Конец года (n=22+10)	p
CD20 ⁺ (%)	19,7±0,7	АГ	29,53±1,47***	25,9±1,0***	≤0,05
		ГБ	26,62±1,95***	27,22±1,25***	>0,05
IgG (г/л)	12,1±0,8	АГ	11,31±0,75●●●	21,5±1,35***●●	≤0,001
		ГБ	18,67±1,7***	26,7±1,2***	≤0,001
IgA (г/л)	1,95±0,26	АГ	1,67±0,1●●	2,66±0,11*	<0,001
		ГБ	2,34±0,18	2,96±0,15**	≤0,05
IgM (г/л)	2,24±0,28	АГ	1,15±0,05***●●●	2,7±0,36	≤0,001
		ГБ	2,42±0,25	3,32±0,3**	≤0,05

Состояние гуморального звена иммунитета определялось по относительному числу В-лимфоцитов и уровню иммуноглобулинов. В-система иммунитета у спортсменов активирована уже при обследовании в начале года (повышение относительного числа CD20⁺). К концу года отмечается снижение уровня В-лимфоцитов только у представителей академической гребли (табл. 2).

Уровень иммуноглобулинов всех рассмотренных классов (G, A, M) у спортсменов к концу года значительно повышается. При этом показатели IgG и IgA в конце года значительно превышают показатели контрольной группы.

В рассматриваемых группах спортсменов установлен ряд особенностей. Так, у гандболистов уровень иммуноглобулина IgG и IgA в начале года значительно выше, чем у гребцов, а к концу года происходит некоторое сближения показателей за счет их более существенного повышения у гребцов. IgM в начале года, как и другие иммуноглобулины, выше у гандболистов, при этом у гребцов он даже ниже, чем в контрольной группе. К концу учебного года в обеих группах спортсменов отмечается его повышение, и различия между группами уже не наблюдаются.

ВЫВОДЫ

1. У спортсменов наблюдается значительное повышение относительно лиц, не занимающихся спортом, лимфоцитов – индукторов апоптоза (CD95⁺) и естественных киллеров (CD16⁺), что является адаптивной реакцией в ответ на спортивные нагрузки вне зависимости от их направленности.

2. Снижение общего количества Т-лимфоцитов и Т-лимфоцитов-хелперов, выявленное у гребцов в начале сезона, свидетельствует о нарушении регуляции клеточного звена иммунной системы и может быть обусловлено недовосстановлением в переходном периоде и специфическими нагрузками, направленными на развитие выносливости.

3. Активация гуморального иммунитета наиболее выражена у гандболистов, в группе которых отмечается не только увеличение В-лимфоцитов, установленное у спортсменов другими авторами и подтвержденное в наших исследованиях, но и иммуноглобулинов.

4. При различных исходных показателях у гребцов и гандболистов выявлено повышение на протяжении тренировочного цикла относительного числа CD25⁺ с рецепторами к ИЛ2, IgG, IgA и IgM, что свидетельствует об активации иммунной системы под действием спортивных нагрузок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов В. А., Кудяева О. Т. Иммунная система и физические нагрузки // Мед. иммунол. – 2002. – Т. 4. – № 3. – С. 427–438.
2. Мокеева Е. Г., Савельева И. Н. Механизмы формирования иммунных дисфункций и пути их профилактики у высококвалифицированных спортсменов // Ученые записки ун-та им. П. Ф. Лесгафта. – 2011. – № 8 (78). – С. 132–135.
3. Спортивная медицина: практ. реком.: пер. с англ. / под ред. Р. Джексона. – Киев: Олимп. лит-ра, 2003. – 383 с.

4. Спортивная фармакология и диетология / под ред. С. А. Олейника, Л. М. Гуниной. – Диалектика, 2008. – 256 с.

5. Суздальницкий Р. С., Левандо В. А. Новые подходы к пониманию спортивных стрессорных иммунодефицитов // Теория и практика физ. культуры. – 2003. – № 1. – С. 18–22.

6. Шамаргин А. А., Солопов И. Н. Функциональные аспекты тренировки спортсменов // Фундамент. исслед. – 2013. – № 10 (13). – С. 2996–3000. URL: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10002220 (дата обращения 11.05.2014).

7. Exercise-induced change in type 1 cytokine-producing CD8⁺ T-cells is related to a decrease in memory T-cells / T. Ibfelt, E. W. Petersen, H. Bruunsgaard [et al] // J. Appl. Physiol. – 2002. – № 93 (2). – P. 645–648.

РЕЗЮМЕ

В. С. Василенко, Н. Д. Мамиев

Особенности иммунного статуса у спортсменов, специализирующихся в академической гребле и гандболе

Работа выполнена на базе кафедры госпитальной терапии ГПМУ, лаборатории аллергологии и иммунологии Научно-практического центра стоматологического факультета СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Изучено состояние клеточного и гуморального звена иммунитета в начале и конце учебно-тренировочного года у юношей-спортсменов 15–17 лет, 1 разряда и кандидатов в мастера спорта, занимающихся академической греблей и гандболом. У спортсменов обеих групп установлено значительное повышение относительно лиц, не занимающихся спортом, лимфоцитов – индукторов апоптоза (CD95⁺), естественных киллеров (CD16⁺) и В-лимфоцитов (CD20⁺). В динамике у спортсменов вне зависимости от вида спорта происходят однонаправленные изменения, выражающиеся в повышении относительного числа CD25⁺ с рецепторами к ИЛ2 и уровня иммуноглобулинов.

Ключевые слова: клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, спортсмены, академическая гребля, гандбол.

SUMMARY

V. S. Vasilenko, N. D. Mamiev

Features of immune status in athletes specializing in rowing and handball

The work is performed at the department of the hospital therapy GPMU, laboratory of allergiology and immunology of the research-practical Center of Dental faculty of SpbGMU named after I. P. Pavlov. State of cellular and humoral immunity at the beginning and at the end of the training year of 15–17 years old young sportsmen of the first level and candidates masters of sports involved in an academic rowing and handball was studied. The athletes of both groups showed significant improvements as compared to the persons not involved in sports, lymphocyte apoptosis inducers (CD95⁺), the natural killer cells (CD16⁺) and B-lymphocytes (CD20⁺). Over time, in the athletes, regardless the sport, unidirectional changes are detected, encompassing the enhancing of the relative number of CD25⁺ with receptors for IL2, and immunoglobulin levels.

Key words: cell-mediated immunity, humoral immunity, sportsmen, rowing, handball.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 616.441-006.5-089

**С. В. Дора, М. Г. Рыбакова,
М. Б. Гудиева, Г. В. Семикова,
А. Р. Волкова, Н. Э. Пейкришвили**

ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ, ПРООПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время основным методом лечения больных диффузным токсическим зобом (ДТЗ) является консервативная терапия с длительным использованием (в течение 1,5–2 лет) анти тиреоидных препаратов [2, 3, 6]. В среднем через 1,5 года лечения оценивается вероятность наступления ремиссии ДТЗ. В случае ее отсутствия проводится оперативное лечение или радиойодтерапия. В последние годы частота ремиссий ДТЗ под влиянием анти тиреоидной терапии значительно уменьшилась. Так, до 1990 г. процент больных ДТЗ, имевших ремиссию заболевания, составил 24,9%, то в 2006–2011 гг. таких больных было всего 5,2% [6]. Проведение радиойодтерапии в РФ затруднено ввиду небольшого количества центров, осуществляющих данный вид лечения, в связи с этим при отсутствии ремиссии ДТЗ, как правило, осуществляется хирургическое лечение. В настоящее время приняты федеральные рекомендации, согласно которым, необходимо выполнять экстирпацию щитовидной железы (ЩЖ) с дальнейшим пожизненным приемом тиреоидных гормонов [11]. Радикальные подходы к хирургическому лечению обусловлены тем, что в настоящее время четких критериев, определяющих объем операции, нет [4, 6]. В связи с этим активно изучаются клинические, гормональные, иммунологические показатели. Многие авторы отмечают важность разработки показателей функциональной активности ЩЖ, которые можно оценить при проведении срочного гистологического исследования. Данные литературных источников, касающихся количественных морфологических особенностей паренхимы щитовидной железы при ДТЗ, носят противоречивый характер [8–10, 12, 13]. По данным R. Mornex et al. [13], при тиреотоксикозе размеры фолликулов, по сравнению с нормой, значительно уменьшаются, а Е. Б. Тупикова и др. [8] описывают увеличение сред-

него значения их диаметра. Имеются работы по изучению морфометрических показателей ЩЖ в зависимости от послеоперационного исхода. В работе Н. А. Суаришвили [7] было показано, что чем больше степень выраженности аутоиммунного процесса, тем меньше случаев тиреотоксикоза наблюдается в послеоперационном периоде. Схожие данные были получены и Н. В. Адриановской в 2007 г. [1].

Перспективными являются исследования по сопоставлению данных гистологического послеоперационного исследования с отдаленными результатами оперативного лечения — через 3–5 и более лет после операции. Актуальность таких исследований обусловлена назревшей необходимостью поиска новых подходов к прогнозированию результатов оперативного лечения больных ДТЗ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 92 пациента с ДТЗ, средний возраст обследуемых — $43,3 \pm 2,1$ года. Все пациенты ДТЗ за период с 1990 по 2011 г. перенесли субтотальную резекцию ЩЖ. Интраоперационно были взяты образцы ткани ЩЖ; проанализировано 920 гистологических препаратов (на пациента — не менее 5 из каждой доли, включая узловое образование). Для объективной оценки функциональной активности ЩЖ были использованы морфометрические количественные показатели, предложенные О. К. Хмельницким (2003) [10]: высота тиреоцитов, площадь фолликулов, доля фолликулярного и интрафолликулярного эпителия, доля стромального компонента и фолликулярно-коллоидный индекс. Оценка количественной характеристики структурных элементов щитовидной железы проводилась с помощью программы «ВидеоТест-Морфология 5.2». Обработка результатов исследования выполнена с помощью статистической программы «SPSS 16.0» (SPSS Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Больные были прооперированы в связи с отсутствием ремиссии ДТЗ на фоне длительной стандартной консервативной терапии. Объем оперативного лечения был следующим: у 74 больных (80,4%) была выполнена операция по методике Е. С. Драчинской (послеоперационный объем щитовидной железы составляет 4–8 см³); у 18 больных (19,6%) — по О. В. Николаеву (послеоперационный объем ЩЖ составляет 4–6 см³). На уровне средних третей удаленных долей ЩЖ делались поперечные срезы через всю их толщину высотой 5–8 мм, из которых вырезали кусочки прямоугольной формы с размерами граней до 8 мм. Приготовленные стандартным способом препараты окрашивали гематоксилин-эозином.

При гистологическом исследовании строение ЩЖ было весьма неоднородно как у разных боль-

ных, так и у одного больного. Участки с признаками повышенной активности соседствовали со «споконными», свидетельствующими об отсутствии функциональной активности. «Классический» токсический зоб встречался у 37 % больных ($n = 34$), зоб с диффузной умеренной пролиферацией эпителия и очаговым склерозом стромы — у 26 % больных ($n = 24$), зоб с выраженной лимфоидной инфильтрацией — у 27 % больных ($n = 25$), смешанный зоб — у 10 % ($n = 9$). Кроме того, у 4 больных (4 %) был диагностирован папиллярный рак, который до оперативного лечения выявлен не был.

Оценка результатов оперативного лечения, проведенная, как минимум, через два года, показала, что стойкий эутиреоз сохранялся у 31,5 % больных ($n = 29$), гипотиреоз развился у 40,2 % ($n = 37$), а рецидив тиреотоксикоза — у 28,3 % ($n = 26$) больных. Для дальнейшего анализа, в зависимости от послеоперационного исхода, больные были разделены на 3 группы: группа 1 — больные, которые сохраняли стойкий эутиреоз; группа 2 — больные, у которых развился послеоперационный гипотиреоз; группа 3 — больные, у которых был диагностирован послеоперационный тиреотоксикоз. При анализе изображений были получены достоверные различия по морфометрическим параметрам, представленным в таблице.

Высота тиреоцита — это расстояние между его базальным и апикальным краем. Данный показатель может косвенно указывать на функциональную активность клетки, т. е. чем больше высота тиреоцита, тем функционально он активнее. Высота тиреоцитов в группе 3 (пациентов с послеоперационным тиреотоксикозом) была достоверно больше ($5,94 \pm 0,41 \mu\text{m}$), чем в группе 2 (пациентов с послеоперационным гипотиреозом) ($4,88 \pm 0,25 \mu\text{m}$), $p = 0,013$.

Площадь фолликулов — показатель, косвенно отражающий накопление коллоида щитовидной железой. Площадь фолликулов в группе 2 была достоверно ниже ($7500 \pm 1200 \mu\text{m}^2$), чем у больных группы 3 ($12790 \pm 2100 \mu\text{m}^2$), $p = 0,01$.

Эпителиально-коллоидный индекс служит показателем отношения объема, занимаемого в ЩЖ фолликулярным эпителием, к объему, занимаемому коллоидом. Чем выше этот показатель, тем более выражена пролиферация эпителия, что косвенным образом указывает на высокую функциональную активность ЩЖ. Эпителиально-коллоидный индекс в группе пациентов с послеоперационным тиреотоксикозом составил $1,07 \pm 0,09$, что достоверно выше, чем в группе пациентов с послеоперационным гипотиреозом, — $0,73 \pm 0,08$ ($p = 0,001$).

Сравнительная характеристика морфометрических показателей щитовидной железы в зависимости от послеоперационного исхода

Показатель	Группа 1 ($n = 29$)	Группа 2 ($n = 37$)	Группа 3 ($n = 26$)
Высота тиреоцитов, μm	$5,37 \pm 0,99$	$4,88 \pm 0,25$	$5,94 \pm 0,41$
Площадь фолликулов, μm^2	9160 ± 1420	7500 ± 1200	12790 ± 2100
Эпителиально-коллоидный индекс	$0,81 \pm 0,09$	$0,73 \pm 0,08$	$1,07 \pm 0,09$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы отмечается изменение характера течения ДТЗ. В связи с этим в настоящее время при отсутствии ремиссии заболевания ставится вопрос о проведении экстирпации ЩЖ, что влечет за собой необходимость пожизненной заместительной терапии тиреоидными гормонами. В качестве критериев, которые, возможно, могут помочь в прогнозировании послеоперационного исхода, описывают предоперационный уровень антител к рецептору ТТГ, активность инфильтративной офтальмопатии, объем ЩЖ. Однако этих критериев недостаточно для выработки единого подхода. В связи с этим важной задачей является поиск критериев, позволяющих прогнозировать результаты оперативного лечения. По результатам проведенного исследования были выявлены морфологические показатели, свидетельствующие о значительно большей функциональной активности ткани ЩЖ у пациентов с послеоперационным тиреотоксикозом. Это требует дальнейшего изучения и использования различных иммуногистохимических маркеров, отражающих функциональную активность ЩЖ при ДТЗ, что, возможно, внесет существенный вклад в прогнозирование послеоперационных исходов у этих больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агриановская Н. В. Отдаленные результаты хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом в эндемическом районе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Пермь, 2007.
2. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М.: Медицина, 1999. — 415 с.
3. Болезни щитовидной железы / под ред. Л. И. Бравермана; пер. с англ. — М., 2000. — 432 с.
4. Ванушко В. Э. Современные аспекты хирургического лечения наиболее распространенных заболеваний щитовидной железы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006. — С. 48.
5. Дегов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. — М., 2008. — 432 с.
6. Дора С. В. Современные представления о патогенезе и особенностях клинического течения диффузного токсического зоба / С. В. Дора, А. Р. Волкова, Н. Э. Пейкришвили, М. Б. Гудиева // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — 2014. — Т. XXI. — № 3. — С. 18–20.
7. Суаришвили Н. З., Трунин Е. М. Дисфункция щитовидной железы после оперативного лечения диффузного токсического зоба // Вестник Санкт-Петербург. ун-та. Медицина. — 2007. — № 3. — С. 128–133.
8. Туликина Е. Б., Степанов С. А., Богомолова Н. В. Морфофункциональная характеристика клеточных и тканевых

компонентов щитовидной железы при ее патологии // Архив патол. — № 5. — 2000. — С. 24–29.

9. Шадалинский В. Б., Исаев А. Б., Ганиева Г. М. Особенности морфометрических показателей элементов паренхимы щитовидной железы при различных видах зоба // Журн. анатомии и гистол. — 2013. — Т. 2. — № 2. — С. 56–59.

10. Хмельницкий О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. — СПб.: Сотис, 2002. — 288 с.

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

12. Roher H. D. Morphology and function-based surgery in different forms of hyperthyroidism / H. D. Roher, F. A. Horster, A. Frilling, P. E. Goretzki // Chirur. — 1991. — Vol. 3. — № 62. — P. 176–181.

13. Szcurek Z., Zych F., Zwirska-Korczala K. Morphological picture of the thyroid gland in Graves — Basedow's disease // PolTyg Lek. — 1980. — Vol. 41. — № 35. — P. 1565–1567.

РЕЗЮМЕ

С. В. Дора, М. Г. Рыбакова, М. Б. Гудиева, Г. В. Семикова, А. Р. Волкова, Н. Э. Пейкришвили

Оценка морфологических показателей у больных, прооперированных по поводу диффузного токсического зоба

В настоящее время при отсутствии ремиссии диффузного токсического зоба (ДТЗ) после проведения антигипертиреодной терапии ставится вопрос о выполнении экстирпации щитовидной железы. Однако критериев, определяющих объем операции и прогнозирующих исход оперативного вмешательства больных ДТЗ, в настоящее время нет. В связи с этим важной задачей тиреологии является поиск критериев, позволяющих прогнозировать

результаты оперативного лечения. По данным проведенного исследования были выявлены морфологические показатели, свидетельствующие о значительно большей функциональной активности ткани щитовидной железы у пациентов с послеоперационным тиреотоксикозом. Это требует дальнейшего изучения, и, возможно, полученные результаты внесут существенный вклад в прогнозирование послеоперационных исходов больных ДТЗ.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, высота тиреоцита, площадь фолликулов, эпителиально-коллоидный индекс.

SUMMARY

S. V. Dora, M. G. Rybakova, M. B. Gudieva, G. V. Semikova, A. R. Volkova, N. E. Peykrishvili

Evaluation of morphological parameters in patients operated on for diffuse toxic goiter

Currently, in a case if the remission of Graves' disease is not achieved during the long-term antithyroid medication, thyroidectomy should be considered as the treatment of choice. However, the predictive criteria of the surgical treatment outcome are not defined. In this regard, it is important to search criteria contributing to prediction of the results of surgical treatment. According to the findings of the study revealed morphological indicators showing a significantly greater functional activity of the thyroid tissue in patients with postoperative thyrotoxicosis. This requires further study, which may have a significant contribution to the prognosis of postoperative outcomes among patients with Graves' disease.

Key words: Graves' disease, the height of thyrocytes, the area of follicles, epithelial-colloidal index.

© М. В. Пчелинцев, 2015 г.
УДК 616.89-008.441.33(470.23-2)

М. В. Пчелинцев

АНАЛИЗ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОТРЕБЛЕНИЯ СИЛЬНЫХ ОПИАТОВ И ОПИОИДОВ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ: ТЕНДЕНЦИИ НАЧАЛА XXI в.

Кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Лаборатория фармакоэпидемиологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Эффективная борьба с острой и хронической болью является одной из важнейших задач в работе врача, поскольку боль очень часто служит причиной страданий и обращения пациента за помощью. Наиболее эффективными болеутоляющими

средствами при интенсивной острой и хронической боли на сегодня остаются алкалоиды опия и их синтетические аналоги — опиоидные анальгетики (опиаты, опиоиды). Рациональное применение сильных опиатов и опиоидов, достаточное в качественном и количественном аспектах, является важным фактором эффективной борьбы с интенсивной болью. Всемирная организация здравоохранения и Международный Комитет по контролю за использованием наркотиков (International Narcotics Control Board, INCB) активно занимаются мониторингом потребления опиоидов в различных странах мира. Целью этого мониторинга является достижение разумного равновесия в национальной политике стран в отношении использования сильных опиатов и опиоидов. Это равновесие предполагает, с одной стороны, создание эффективного режима контроля за использованием сильных опиатов и опиоидов с целью недопущения их утечки в нелегальный оборот (диверсификации), а с другой стороны, обеспечение адекватной доступности препаратов группы для медицинского использования, как в организационном, так и законодательном плане. Доступность опиатов и опиоидов и их потребление в адекватных количествах обеспечивают эффективное противо-

Таблица 1

Значение показателя "DDD на 1000 жителей в сутки"
для препаратов из группы сильных опиатов и опиоидов
в Санкт-Петербурге в период 2001–2013 гг.

Год	Морфин г/х	Морфина сульфат	Оmnopон	Промедол	Фентанил п/э	Фентанил т/д	Бупренорфин
2013	0,0067	0,0067	0,0012	0,0079	0,0794	0,0107	0
2012	0,0075	0,0066	0,0018	0,0079	0,0705	0,0128	0
2011	0,0070	0,0051	0,0031	0,0101	0,0707	0,0139	0
2010	0,0070	0,0038	0,0018	0,0094	0,0611	0,0067	0
2009	0,0095	0,0126	0,0013	0,0142	0,0745	0,0084	0
2008	0,0096	0,0096	0,0034	0,0164	0,0717	0,0172	0
2007	0,0085	0,0115	0,0090	0,0166	0,0606	0,0157	0,0002
2006	0,0069	0,0154	0,0084	0,0184	0,060	0,0111	0,0004
2005	0,0100	0,0071	0,0122	0,0199	0,0519	0	0,0002
2004	0,0125	0,0002	0,0159	0,0210	0,049	0	0
2003	0,0125	0,000007	0,0171	0,0230	0,048	0	0
2002	0,0152	0,0003	0,0213	0,0240	0,046	0	0
2001	0,0179	0,0012	0,0267	0,0271	0,0419	0	0

болевое пособие всем нуждающимся больным. Индикатором эффективного лечения интенсивной боли, по мнению экспертов ВОЗ и INCB, является уровень количественного и качественного потребления в той или иной стране сильных опиатов и опиоидов. Для оценки уровня потребления сильных опиатов и опиоидов используется расчет общепринятых фармакоэпидемиологических показателей потребления. Эти показатели позволяют проводить достаточно точные и корректные сопоставления уровня потребления между регионами и странами.

Целью исследования был расчет и анализ фармакоэпидемиологических показателей потребления сильных опиоидов в Санкт-Петербурге за период с 2001 по 2013 г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании данных об отпуске сильных опиатов и опиоидов в аптеки и медицинские организации за рассмотренный период времени в Санкт-Петербурге, которые были получены от ОАО «Центральная фармацевтическая база Санкт-Петербурга» и от Северо-Западного Центра по контролю качества лекарственных средств были рассчитаны фармакоэпидемиологические показатели потребления препаратов, рекомендованные ВОЗ [15]. Анализ проводился с использованием для расчетов «установленной суточной дозы» («defined daily dose» – DDD). На этой основе были рассчитаны коэффициент «DDD на 1000 жителей в сутки». Для расчетов использовали официальные показатели численности населения Санкт-Петербурга, которая в анализируемый период колебалась от 4 714 844 человек в 2001 г. до 5 079 971 человек в 2013 г. Было проведено сопоставление полученных данных с данными по потреблению опиоидов в ряде стран мира. С этой целью использованы данные сайта Международного Комитета по контролю за использованием наркотиков (www.incb.org) и ряд зарубежных публикаций по данной проблематике.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе мониторинга потребления сильных опиатов и опиоидов за период 2001 – 2013 гг. выявлено, что в Санкт-Петербурге для нужд медицинских организаций и аптек отпускались фентанил, морфина гидрохлорид, оmnopон, тримеперидин (промедол), бупренорфин в виде растворов для инъекционного введения, морфина сульфат в энтеральной пролонгированной форме, фентанил для

трансдермального введения (трансдермальные терапевтические системы с фентанилом, ТТС). В табл. 1 представлен расчет показателя «DDD на 1000 жителей в сутки» на основе данных по суммарному отпуску сильных опиатов и опиоидов за каждый год в период с 2001 по 2013 г. в аптеки и медицинские организации Санкт-Петербурга. Как видно из представленных в табл. 1 данных, до 2004 г. в Санкт-Петербурге медицинским организациям и аптекам отпускались преимущественно препараты для инъекционного введения (морфина гидрохлорид, оmnopон, тримеперидин). Не использовались препараты фентанила для трансдермального введения (трансдермальные терапевтические системы), а морфина сульфат в форме таблеток пролонгированного действия применялся очень ограниченно и практически не влиял на значения фармакоэпидемиологических показателей.

В России сильные опиаты и опиоиды в инъекциях, за исключением раствора фентанила, широко используются для лечения как острой боли, например, послеоперационной, так и хронической боли у онкологических больных. Лечение хронической боли сильными опиатами и опиоидами в инъекциях не рекомендуется ВОЗ и современными руководствами по лечению боли в онкологии и паллиативной медицине [1, 10–12], но в России, и Санкт-Петербурге в том числе, эти препараты по-прежнему достаточно широко применяют для лечения хронической боли у онкологических больных.

Фентанил в растворе для инъекций используется только в условиях стационаров для купирования и предупреждения интенсивной острой боли – при проведении премедикации перед операцией или инвазивными диагностическими процедурами, а также для проведения нейролептаналгезии, например, у пациентов с инфарктом миокарда.

Динамика потребления сильных опиатов и опиоидов в растворе для инъекций за 2001–2013 гг.

Фентанил для инъекций. Показатель «DDD на 1000 жителей в сутки» для парентерального фентанила с 2001 по 2013 г. неуклонно нарастал. Это увеличение в проанализированный период составило 89,5 % (с 0,0419 в 2001 г. до 0,0794 в 2013 г.).

Морфина гидрохлорид. В период с 2001 по 2006 г. потребление морфина гидрохлорида снижалось (показатель «DDD на 1000 жителей в сутки» — 0,0179 в 2001 г. и 0,0069 в 2006 г.). Некоторая тенденция увеличения потребления препарата наблюдалась в период 2007–2009 гг. Затем потребление морфина гидрохлорида стабилизировалось на уровне 2006 г.

Оmnopон. Тенденции потребления опнопона напоминали тенденции потребления морфина гидрохлорида. В период с 2001 по 2009 г. потребление морфина гидрохлорида снижалось (показатель «DDD на 1000 жителей в сутки» — 0,0267 в 2001 г. и 0,0013 в 2009 г.). С 2010 по 2013 г. потребление опнопона оставалось низким, незначительно превышая уровень 2009 г.

Тримеперидин (промедол). Потребление промедола в растворе для инъекций неуклонно уменьшалось в течение всего рассматриваемого периода. Оно снизилось с уровня 0,0271 в 2001 г. до 0,0079 в 2012 и 2013 г. Тримеперидин (промедол) в таблетках в Санкт-Петербурге не использовался.

Бупренорфин (бупранал). Парциальный агонист опиатных рецепторов бупренорфин, обладающий достаточно выраженным обезболивающим действием и более высоким уровнем безопасности по сравнению с классическими опиатами (морфин, опнопон), применялся в Санкт-Петербурге в очень небольших количествах в период 2005–2007 гг.

В форме трансдермальной терапевтической системы (транстек) бупренорфин в Санкт-Петербурге не поступал и не использовался у больных.

Динамика потребления сильных неинвазивных опиатов и опиоидов за 2001–2013 гг.

Морфина сульфат. Энтеральный морфина сульфат в пролонгированной лекарственной форме в Санкт-Петербурге начали применять у пациентов с 2005 г. За анализируемый период количество потреблявшегося морфина сульфата было весьма вариабильно и не демонстрировало четких тенденций. С 2001 по 2004 г. препарат использовался крайне незначительно. С 2006 по 2009 г. отмечалось наибольшее использование препарата. «DDD на 1000 жителей в сутки» находился в диапазоне от максимального 0,0154 в 2006 г. до минимального в 0,0096 в 2008 г. С 2009 г. уровень потребления морфина сульфата снизился. В последние годы показатель «DDD на 1000 жителей в сутки» составляет 0,0051–0,0067, что аналогично показателям 2005 г. (0,0071).

Фентанил для трансдермального введения в трансдермальных терапевтических системах. Фентанил в трансдермальной форме стал применяться у больных в Санкт-Петербурге с 2006 г. За период с 2006 по 2013 г. потребление трансдермального фентанила не продемонстрировало отчетливых тенденций. Показатель «DDD на 1000 жителей в сутки» большую часть анализируемого периода колебался преимущественно в диапазоне значений 0,011–0,013. Максимальные показатели потребления фентанила в трансдермальной форме отмечены в 2007 и 2008 г., когда показатель «DDD на 1000 жителей в сутки» составил 0,0157 и 0,0172 соответственно.

За анализируемый период отмечалась тенденция

снижения суммарного потребления сильных опиатов и опиоидов в Санкт-Петербурге, которые могли применяться для лечения как хронической, так и острой боли (морфина гидрохлорида, тримеперидина, опнопона, морфина сульфата, фентанила в форме ТТС). Количество DDD сильных опиатов и опиоидов, отпущенное в 2011, 2012, 2013 г., было практически в 2 раза меньше количества, отпущенного в 2001, 2002, 2003 г. В то же время в анализируемый период отмечалось увеличение числа DDD и доли неинвазивных сильных опиатов и опиоидов в структуре потребления (табл. 2).

Приведенные значения показателя «DDD на 1000 жителей в сутки» в Санкт-Петербурге без срав-

Таблица 2

Общее количество DDD и соотношение DDD сильных опиатов и опиоидов в инъекционных и неинвазивных лекарственных формах, отпущенных в аптеки и медицинские организации Санкт-Петербурга в 2001–2013 гг.

Год	Общее количество DDD сильных опиатов и опиоидов в инъекционных и неинвазивных лекарственных формах	Соотношение DDD сильных опиатов и опиоидов в инъекционных и неинвазивных лекарственных формах
2013	60 950	28 881:32 069 = 0,9
2012	66 613	31 310:35 303 = 0,89
2011	70 739	36 532:34 207 = 1,07
2010	50 757	32 138:18 619 = 1,73
2009	76 950	41 785:35 165 = 1,19
2008	93 598	48 992:44 606 = 1,10
2007	102 586	57 171:45 415 = 1,26
2006	101 135	56 994:44 141 = 1,29
2005	82 696	70 748:11 948 = 5,92
2004	85 895	85 541:354 = 233
2003	89 349	89 337:12 = 7444
2002	105 169	104 857:312 = 336,01
2001	125 777	123 741:2036 = 60,77
2000	134 386	133 426:960 = 138,99

нения с аналогичным показателем потребления опиоидов в других странах являются несколько абстрактными. Зарубежом достаточно активно и регулярно публикуются данные по потреблению сильных опиатов и опиоидов [16 – 20], что и позволяет провести сопоставление показателей. В статье К. Намунен et al. [18] приведены данные потребления морфина и фентанила в пяти странах Северной Европы за 2002 – 2006 гг. Как следует из данных, представленных в публикации, наименьшие показатели потребления морфина – в Скандинавских странах (Финляндия) – в 10 раз превосходили показатели Санкт-Петербурга, а наименьшие показатели потребления фентанила – в Швеции – в 13 раз превосходили показатели Санкт-Петербурга. Аналогичные закономерности количественного потребления сильных опиатов и опиоидов продемонстрированы при сопоставлении значений показателя «DDD на 1000 жителей в сутки» для Санкт-Петербурга и Израиля в период с 2001 по 2008 г. [13, 21]. Суммарное потребление фентанила и морфина в Израиле в эти годы превышало потребление этих препаратов в Санкт-Петербурге в 10 – 12 раз.

Результаты данных публикаций не являются неожиданными. На сайте Международного Комитета по контролю за использованием наркотиков (www.incb.org) по показателю потребления сильных опиоидов «S-DDD» («DDD/млн жителей в день») за период 2011 – 2013 гг. в странах – лидерах потребления этой группы препаратов и России Россия занимает 110-е рейтинговое место из 173 стран, предоставивших данные по суммарному потреблению опиатов и опиоидов (табл. 3).

Представленные данные свидетельствуют, что качественная структура использования сильных опиатов и опиоидов в Санкт-Петербурге в период с 2001 по 2004 г. абсолютно не соответствовала международным рекомендациям применения препаратов данной группы. Сильные опиаты и опиоиды в неинвазивных лекарственных формах практически не отпускались в значимых количествах в медицинские организации и аптеки Санкт-Петербурга и не могли использоваться для лечения интенсивной хронической боли.

Внедрение в клиническую практику пролонгированного энтерального морфина и фентанила

в форме ТТС способствовало оптимизации структуры потребления сильных опиатов и опиоидов, увеличению доли неинвазивных лекарственных форм препаратов, используемых для лечения сильной хронической боли. Вместе с тем в анализируемый период значительно снизился суммарный отпуск препаратов группы сильных опиатов и опиоидов. Отчасти уменьшение потребления препаратов группы в инъекционной форме было связано с их частичным замещением в лечении хронической боли на препараты в неинвазивной лекарственной форме. В результате адекватного использования ТТС с фентанилом и энтеральной формы морфина сульфата у больных с интенсивной хронической болью существенно уменьшается или делается полностью ненужным применение парентеральных форм морфина, омнопона и промедола. В то же время значительное суммарное уменьшение потребления сильных опиатов и опиоидов во всех лекарственных формах в 2011 – 2013 гг. по сравнению с 2001 – 2003 гг. нельзя объяснить объективными факторами – снижением числа нуждающихся пациентов или отсутствием препаратов на базе и в аптеках. Об увеличении числа пациентов с интенсивной острой послеоперационной болью косвенно свидетельствует выявленное нарастание использования фентанила для инъекционного введения за весь анализируемый период. Увеличение потребления фентанила в инъекциях свидетельствует об увеличении числа операций и/или других инвазивных, в том числе высокотехнологичных лечебно-диагностических процедур, сопровождающихся интенсивной острой болью.

Уменьшение потребления сильных опиатов и опиоидов не может быть объяснено и значительным уменьшением количества пациентов с сильной хронической болью, прежде всего, онкологических больных. Приведенные в табл. 4 показатели свидетельствуют, что за анализируемый период уровень онкологической заболеваемости в Санкт-Петербурге оставался достаточно высоким и стабильным [2 – 9].

Очень мало в проанализированный период в Санкт-Петербурге применялся мощный опиоид с улучшенным профилем респираторной и наркологической безопасности – бупренорфин, что говорит о недостаточном знакомстве врачей с этим

Таблица 3

Средние значения S-DDD (DDD/млн жителей в день) потребления сильных опиатов и опиоидов в России и странах – лидерах потребления препаратов этой группы в период 2011–2013 гг.

№	Страна	Фентанил	Гидрокодон	Гидроморфон	Морфин	Оксикодон	Петидин	Прочие
1	США	7701	24 968	937	2147	8065	41	2106
2	Канада	11 007	221	3879	2695	5039	70	237
3	Германия	15 182	2	676	518	1228	9	6064
110	Россия	80	0*	0*	10	0*	0*	16

* – препарат в России не зарегистрирован.

Таблица 4

Заболееваемость онкологическими заболеваниями в Санкт-Петербурге в период с 2001 по 2013 гг.

Год	2001*	2002*	2003*	2004*	2005*	2006*	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Абс. число человек	17 113	17 488	17 319	18 100	18 100	18 200	18 299	18 018	18 426	18 946	19 115	19 657	20 408
Человек на 100 тыс. населения	371,1	371,8	377,0	392,5	394,8	398,5	400,45	393,84	401,34	411,84	388,02	393,95	401,73

лекарством. В 2007–2008 гг. выпуск препарата вообще был приостановлен в связи с процессом перерегистрации субстанции. Лекарственные формы бупренорфина для сублингвального и трансдермального введения препарата, позволяющие эффективно лечить интенсивную хроническую боль, в настоящее время не используются ни в Санкт-Петербурге, ни в других регионах России.

Тенденцию снижения потребления сильных опиатов и опиоидов можно объяснить, прежде всего, нежеланием врачей инициировать процедуру назначения и выписки сильных опиатов и опиоидов в связи с тем, что она строго регламентирована и находится под жестким контролем со стороны администрации медицинских организаций и подразделений правоохранительных органов. Зная это, врачи стараются максимально долго, подчас неоправданно долго с медицинской точки зрения, использовать препараты второй ступени «лестницы обезболивания ВОЗ» — трамадол + НПВП или парацетамол + трамадол, выписка которых не столь жестко регламентирована и контролируется. Факт недостаточного назначения сильных опиатов и опиоидов подтверждается значительно меньшими абсолютными значениями фармакоэпидемиологических показателей потребления препаратов группы в Санкт-Петербурге, в России целом, по сравнению с другими странами мира.

ВЫВОДЫ

1. С целью совершенствования терапии сильной острой и хронической боли необходимо существенное количественное увеличение медицинского потребления сильных опиоидов. Прежде всего, использование морфина, фентанила, бупренорфина в лекарственных формах для энтерального, трансдермального, сублингвального введения.

2. Несмотря на тенденцию улучшения структуры потребления сильных опиатов и опиоидов в анализируемый период — увеличение доли применения препаратов в неинвазивных лекарственных формах, абсолютные значения фармакоэпидемиологических показателей использования сильных опиатов и опиоидов в Российской Федерации и Санкт-Петербурге значительно уступают аналогичным показателям Европейских стран, США, Канады, а также многих других стран мира.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волчков В. А., Игнатов Ю. Д., Страшнов В. И. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии: учеб. пособие. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 320 с.

2. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2009. — 244 с.

3. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2010. — 256 с.

4. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2011. — 260 с.

5. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2012. — 260 с.

6. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2013. — 289 с.

7. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2014. — 250 с.

8. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2015. — 250 с.

9. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. — СПб.: КОСТА, 2007. — 424 с.

10. Новиков Г. А., Осипова Н. А. Лечение хронической боли онкологического генеза: учеб. пособие. — М., 2005. — 83 с.

11. Новиков Г. А. Контроль симптомов в паллиативной медицине / Г. А. Новиков, М. А. Вайсман, С. В. Рудой, В. В. Самойленко. — М.: Гэотар-Медиа, 2013. — 248 с.

12. Осипова Н. А., Абузарова Г. Р., Петрова В. В. Принципы клинического применения наркотических и ненаркотических анальгетических средств при острой и хронической боли: метод. указ.: практ. рук-во для врачей. — М., 2005. — 79 с.

13. Пчелинцев М. В., Маром Э., Понизовский А. М. Сравнительный фармакоэпидемиологический анализ потребления сильных опиоидов в Санкт-Петербурге и Израиле // Паллиативная медицина и реабилитация. — 2011. — № 3. — С. 12–16.

14. Штрибель Х. В. Терапия хронической боли: практ. рук-во / пер. с нем.; ред. Н. А. Осипова, А. Б. Данилова, В. В. Осипова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 303 с.

15. Bergman U. et al. Studies in drug utilization. Methods and applications // Regional Publications, European Series Copenhagen, 1979. — № 8.

16. De Conno F., Ripamonti C., Brunelli Cinzia. Opioid purchases and expenditure in nine western European countries: «Are we killing off morphine?» // J. Palliative Medicine. — 2005. — № 19. — P. 179–184.

17. Hamunen K., Laitinen-Parkkonen P., Paakkari P. et al. What do different databases tell about the use of opioids in seven European countries in 2002? // Eur. J. Pain. — 2008. — № 12 (6). — P. 705–715.

18. Hamunen K., Paakkari P., Kalso E. Trends in opioid consumption in the Nordic countries 2002 – 2006 // Eur. J. Pain. – 2009. – № 13 (9). – P. 954 – 962.

19. Hudec R. Trends in consumption of analgesics in Slovak Republic during 1998 – 2002 / R. Hudec, J. Tisonova, L. Bozekova, V. Foltan // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2004. – № 60 (6). – P. 445 – 448.

20. Ponizovsky A. M., Marom E., Zeldin A., Cherny N. I. Trends in opioid analgesics consumption, Israel, 2000 – 2008 // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2011. – № 67 (2). – P. 165 – 168.

21. Ponizovsky A. M. Differences in the consumption rates and regulatory barriers to the accessibility of strong opioid analgesics in Israel and St. Petersburg / A. M. Ponizovsky, M. V. Pchelintsev, E. Maron, E. E. Zvartau // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2012. – № 68. – P. 89 – 95.

РЕЗЮМЕ

М. В. Пчелинцев

Анализ фармакоэпидемиологических показателей потребления сильных опиатов и опиоидов в Санкт-Петербурге: тенденции начала XXI в.

Представлены собственные данные по изучению фармакоэпидемиологических показателей потребления препаратов группы сильных опиатов и опиоидов в Санкт-Петербурге за период с 2001 по 2013 г. Выполнены сопо-

ставления рассчитанных фармакоэпидемиологических показателей потребления сильных опиоидов в Санкт-Петербурге и ряде стран мира. На основании произведенных расчетов и сопоставлений предложены пути оптимизации обеспечения сильными опиатами и опиоидами больных с интенсивной острой и хронической болью.

Ключевые слова: боль, опиаты, опиоиды, морфин, фентанил, фармакоэпидемиология.

SUMMARY

M. V. Pchelintsev

Analysis of pharmacoepidemiological indicators of consumption of opiates and opioids in St. Petersburg: trends in the early XXI century

The article presents the author's self-retrieved data on study of pharmacoepidemiological indicators of consumption of opiates and opioids in St. Petersburg from 2001 to 2013. Pharmacoepidemiological indicators of consumption of opioids in St. Petersburg and a number of countries are compared. Based on these estimates, the author suggests the ways to optimize provision of patients suffering intense acute and chronic pain with opiates and opioids.

Key words: pain, opiates, opioids, morphine, fentanyl, pharmacoepidemiology.

© А. В. Бабалян, 2015 г.
УДК 616.831-02:621.395.6

А. В. Бабалян

ВЛИЯНИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ МОБИЛЬНОГО ТЕЛЕФОНА НА РИСК РАЗВИТИЯ ОПУХО- ЛЕЙ МОЗГА

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

Для установления связи излучения мобильного телефона (МТ) с риском развития опухолей мозга было проведено множество эпидемиологических исследований. Так, L. Hardell et al. [6, 7] провели исследование опросным методом, которое включало в себя 217 случаев. При сравнении с контрольной группой (439 человек) не было выявлено статистически значимой разницы между группами. Однако при рассмотрении случаев развития опухолей височной, затылочной и теменной долей головного мозга отдельно с учетом их локализации (левое и правое полушария) был обнаружен повышенный риск для стороны преимущественного использования МТ. Для этой группы отношение шансов составило (OR) 2,4, (0,97 – 6,1 – здесь и далее приводится 95 %-й доверительный интервал) [6]. Повторное

исследование L. Hardell et al. провели в 2006 г. [4]. Оно включало в себя 1254 случая и контрольную группу (2162). Кроме использования МТ, ученые внесли в анкету вопросы о пользовании домашними беспроводными телефонами. Была установлена статистически значимая связь между использованием МТ и риском развития невринома слухового нерва, отношение шансов составило OR = 1,7 (1,2 – 2,3), а при стаже пользования МТ более 10 лет OR = 2,9 (1,6 – 5,5). Использование беспроводного домашнего телефона показало отношение шансов OR = 1,5 (1,04 – 2,0). Любопытно, что для стажа более 10 лет значимой разницы обнаружено не было (OR = 1,0). Это может быть связано с тем, что за эти 10 лет произошла смена стандартов связи для таких телефонов с аналоговых на цифровой стандарт DECT. Также незначительное повышение риска было обнаружено для менингиом, при использовании МТ OR = 1,1 (0,9 – 1,3), а при пользовании беспроводным домашним телефоном OR = 1,1 (0,9 – 1,4). Для стажа более 10 лет значения составили: при использовании МТ OR = 1,5 (0,98 – 2,4), а при пользовании беспроводным домашним телефоном OR = 1,6 (0,9 – 2,8). Также L. Hardell et al. провели в 2006 г. исследование, посвященное злокачественным опухолям мозга [5]. Было рассмотрено 905 случаев, а контрольная группа совпала с таковой из вышеописанного исследования. Были получены статистически значимые данные о повышенном риске развития высокозлокачественной астроци-

томы. Отношения шансов для МТ $OR = 1,4$ (1,1 – 1,8), для домашних беспроводных телефонов $OR = 1,5$ (1,1 – 1,9). При стаже более 10 лет отношения шансов для МТ $OR = 3,1$ (2,0 – 4,6), для домашних беспроводных телефонов $OR = 2,2$ (1,3 – 3,9). При использовании телефонов преимущественно с одной стороны значения стали еще более значимыми. Для мобильных телефонов $OR = 5,4$ (3,0 – 9,6), для домашних беспроводных телефонов $OR = 4,7$ (1,8 – 13). Данные исследования были достаточно обширными и включали в себя анализ отдаленных последствий для стажа использования МТ 10 лет и более, что придает им большое значение.

J. E. Muscat et al. [16] провели исследование с той же целью – обнаружить связь использования МТ с риском развития опухолей мозга. Было проанализировано 469 случаев, которые сравнивались с контрольной группой (422). Данное исследование не обнаружило статистически значимой связи. При этом средний стаж использования МТ составил всего 2,8 года. То есть среди случаев почти не было людей с длительным стажем использования МТ. Это может быть одной из причин того, что не были получены схожие с L. Hardell et al. данные. Другой причиной может быть то, что L. Hardell et al. проводили исследование в Швеции, а J. E. Muscat et al. – в США: в этих странах в указанные периоды действовали разные стандарты связи на разных несущих частотах. Аналогичное исследование провели P. D. Inskip et al. [9], собрав 489 случаев и сравнив их с контрольной группой (799). В этом исследовании также не получено значимых данных о связи использования МТ с риском развития опухолей мозга. Однако это исследование имеет ту же ошибку в планировании, что и исследование J. E. Muscat et al., – отсутствие людей с длительным стажем (10 лет и более). Это исследование также проводилось в США. Таким образом, у двух исследований, проведенных в США, схожие ограничения (короткий стаж, не более 500 случаев), и в обоих исследованиях значимых статистических данных не получено.

Отсутствие влияния фактора показали также исследования С. Johansen et al. [10] и J. Schuz et al. [19]. Однако при детальном рассмотрении этих исследований можно обнаружить несколько недочетов в дизайне. Во-первых, гендерный состав был не равный (85 % мужчин, 15 % женщин). Во-вторых, учитывались только те люди, у кого МТ находился в личном пользовании, а служащие с корпоративными МТ (32 %, более 200 000 человек) были ошибочно отнесены к контрольной группе. В-третьих, в данном исследовании не было людей со стажем пользования МТ 10 лет и более. Все эти недочеты, несомненно, оказали влияние на полученные результаты, следовательно, рассматривать их как доказательство отсутствия отдаленных эффектов от фактора нельзя.

Похожее исследование было проведено в Финляндии A. Auvinen et al. [1]. Было изучено 398 случаев. Стаж использования был невелик – 2–3 года для аналоговой связи и менее года для цифровой. Для аналоговой связи было обнаружено статистически значимое повышение риска развития глиомы $OR = 2,1$ (1,3 – 3,4). Для цифровой связи значимой разницы с контролем обнаружено не было. При анализе зависимости риска от длительности пользования аналоговой связью было установлено, что для каждого дополнительного года использования МТ отношение шансов составило $OR = 1,2$ (1,1 – 1,5).

S. Lonn et al. [14, 15] в рамках исследования «Interphone» изучали увеличение риска развития невриномы слухового нерва, глиомы и менингиомы при использовании МТ. Значимых данных о повышенном риске невриномы слухового нерва для пользователей со стажем 5 лет или более не обнаружено ($OR = 1,2, 0,7 – 2,1$). Пользователей цифровой связи со стажем 10 и более лет в данном исследовании не было. Для пользователей аналоговой связи со стажем 10 и более лет отношение шансов развития опухоли на стороне использования МТ составило $OR = 3,9$ (1,6 – 9,5). В то же время для глиомы и менингиомы различия между исследуемой и контрольной группами были статистически незначимы.

H. C. Christensen et al. [3] в рамках исследования «Interphone» установили, что у пользователей МТ размеры невриномы слухового нерва ($1,66 \text{ см}^3$) достоверно ($p = 0,03$) превышали размеры опухоли у тех, кто МТ не пользовался ($1,39 \text{ см}^3$). В исследование вошло 252 случая глиомы и 175 случаев менингиом. Значимых данных о повышении риска развития глиомы и менингиомы в данном исследовании не получено.

M. J. Schoemaker et al. [17] в рамках исследования «Interphone» обнаружили, что у пользователей со стажем 10 и более лет на стороне использования МТ повышается риск развития невриномы слухового нерва $OR = 1,8$ (1,1 – 3,1). В исследовании сравнивались 678 случаев и контрольная группа (3553).

Исследование T. Takebayashi et al. [20], напротив, не обнаружили достоверной разницы ни при сравнении с контролем (теми, кто не пользовался МТ), ни при сравнении различной длительности использования МТ (по времени разговора). Однако обращает на себя внимание малое число случаев (101) и отсутствие пользователей со стажем 10 и более лет. Кроме того, исследование проводилось в Японии, отличающейся по стандарту связи от Европы и США.

L. Klæboe et al. [11] в своем исследовании установили снижение риска от рассматриваемого фактора. При 45 случаях невриномы слухового нерва и контрольной группе численностью 358 человек

отношение шансов составило $OR = 0,5 (0,2 - 1,0)$. Сходные данные авторы приводят также для глиом и менингиом. При детальном рассмотрении исследования можно заметить, что независимо от группирующего фактора значения отношения шансов получаются меньше единицы. Это может указывать на наличие систематической ошибки в данном исследовании.

S. J. Hershworth et al. [8] изучили 966 случаев глиомы. Были получены статистически значимые данные для риска развития опухоли на стороне использования МТ, отношение шансов $OR = 1,2 (1,02 - 1,5)$, а при стаже 10 лет и более $OR = 1,6 (0,9 - 2,8)$.

J. Schuz et al. [18, 19] проанализировали данные о 366 случаях глиомы и 381 случае менингиомы. Статистически значимые результаты получены для пользователей со стажем 10 лет и более, для случаев глиомы, $OR = 2,2 (0,9 - 5,1)$. Кроме того, отдельно для женщин, для случаев высококачественной глиомы, относительный риск составил $OR = 2,0 (1,1 - 3,5)$ при «обычном пользовании» МТ.

При анализе всех данных, полученных в рамках исследования «Interphone», опубликованных A. Lahkola et al. [12], обращает на себя внимание отношение шансов развития опухолей на стороне преимущественного использования МТ для пользователей со стажем 10 лет и более, $OR = 1,4 (1,01 - 1,9)$, $p = 0,04$.

Мета-анализ для риска развития опухолей на стороне преимущественного использования МТ при стаже 10 лет и более, проведенный для невриномы слухового нерва S. Lonn et al. [15], M. J. Schoemaker et al. [17] и L. Hardell et al. [5], показал отношение шансов $OR = 2,4 (1,1 - 5,3)$; для глиомы — S. Lonn et al. [14], S. J. Hershworth et al. [8], L. Hardell et al. [4], A. Lahkola et al. [12] — показал отношение шансов $OR = 2,0 (1,2 - 3,4)$; для менингиомы — S. Lonn et al. [14] и L. Hardell et al. [4] — показал отношение шансов $OR = 1,7 (0,99 - 3,1)$.

Таким образом, можно сделать следующие выводы. В исследованиях с достаточным количеством наблюдений, грамотно подобранными контрольными группами определяются статистически значимые результаты. Значения отношения шансов невысоки, однако нулевая гипотеза отклоняется. Различия наиболее ярко проявляются при стаже пользования МТ 10 лет и более. Следует особо отметить, что наиболее значимые различия устанавливаются для опухолей на стороне использования МТ, в то время как значимых различий для противоположной стороны при этом не наблюдается. Полученные в рассмотренных исследованиях данные позволяют отнести излучение МТ к факторам риска развития опухолей головного мозга — невриноме слухового нерва, глиомы и менингиомы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Auvinen A. Brain tumors and salivary gland cancers among cellular telephone users / A. Auvinen, M. Hietanen, R. Luukonen, R. S. Koskela // *Epidemiology*. — 2002. — № 13. — P. 356–359.
2. Christensen H. C., Schuz J., Kosteljanetz M. et al. 2005. Cellular telephones and risk for brain tumors. A population-based, incident case-control study // *Neurology*. — 2005. — № 64. — P. 1189–1195.
3. Christensen H. C., Schuz J., Kosteljanetz M. et al. Cellular telephone use and risk of acoustic neuroma // *Am. J. Epidemiol.* — 2004. — № 159. — P. 277–283.
4. Hardell L., Carlberg M., Soderqvist F. et al. Long-term use of cellular phones and brain tumours: increased risk associated with use for > 10 years // *Occup. Environ. Med.* — 2007. — № 64. — P. 626–632. doi:10.1136/oem.2006.029751.
5. Hardell L., Hansson Mild K., Carlberg M. Pooled analysis of two case-control studies on use of cellular and cordless telephones and the risk for malignant brain tumours diagnosed in 1997–2003 // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* — 2006. — № 79. — P. 630–639.
6. Hardell L. Ionizing radiation, cellular telephones and the risk for brain tumours / L. Hardell, K. Hansson Mild, A. Pahlson, A. Hallquist // *Eur. J. Cancer Prev.* — 2001. — № 10. — P. 523–529.
7. Hardell L., Nasman A., Pahlson A. et al. Use of cellular telephones and the risk for brain tumours: A case-control study // *Int. J. Oncol.* — 1999. — № 15. — P. 113–116.
8. Hershworth S. J., Schoemaker M. J., Muir K. R. et al. Mobile phone use and risk of glioma in adults: case-control study // *BMJ*. — 2006. — № 15. — P. 883–887.
9. Inskip P. D., Tarone R. E., Hatch E. E. et al. Cellular-telephone use and brain tumors // *New Engl. J. Med.* — 2001. — № 344. — P. 79–86.
10. Johansen C. Cellular telephones and cancer — a nationwide cohort study in Denmark / C. Johansen, J. D. Jr. Boice, J. K. McLaughlin, J. H. Olsen // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2001. — № 93. — P. 203–207.
11. Klæboe L., Blaasaas K. G., Tynes T. Use of mobile phones in Norway and risk of intracranial tumours // *Eur. J. Cancer Prev.* — 2007. — № 16. — P. 158–164.
12. Lahkola A., Auvinen A., Raitanen J. et al. Mobile phone use and risk of glioma in 5 North European countries // *Int. J. Cancer*. — 2007. — № 120. — P. 1769–1775.
13. Lahkola A., Tokola K., Auvinen A. Meta-analysis of mobile phone use and intracranial tumors // *Scand. J. Work Environ. Health*. — 2006. — № 32 (3). — P. 171–177.
14. Lonn S. Swedish Interphone Study Group. Long-term mobile phone use and brain tumor risk / S. Lonn, A. Ahlbom, P. Hall, M. Feychting // *Am. J. Epidemiol.* — 2005. — № 161. — P. 526–535.
15. Lonn S. Mobile phone use and the risk of acoustic neuroma / S. Lonn, A. Ahlbom, P. Hall, M. Feychting // *Epidemiology*. — 2004. — № 15. — P. 653–659.
16. Muscat J. E., Malkin M. G., Thompson S. et al. Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer // *JAMA*. — 2000. — № 284. — P. 3001–3007.
17. Schoemaker M. J., Swerdlow A. J., Ahlbom A. et al. Mobile phone use and risk of acoustic neuroma: results of the Interphone case-control study in five North European countries // *Br. J. Cancer*. — 2005. doi: 10.1038/sj.bjc.6602764.
18. Schuz J., Bohler E., Berg G., Schlehofer B. et al. Cellular phones, cordless phones, and the risks of glioma and meningioma (Interphone Study Group, Germany) // *Am. J. Epidemiology*. — 2006. — № 163 (6). — P. 512–520.
19. Schuz J., Jacobsen R., Olsen J. H. et al. Cellular telephone use and cancer risks: An update of a nationwide Danish cohort // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2006. — № 98. — P. 1707–1713.

20. Takebayashi T., Akiba S., Kikuchi Y. et al. Mobile phone use and acoustic neuroma risk in Japan // Occup. Environ. Med. — 2006. — № 63. — P. 802–807.

РЕЗЮМЕ

А. В. Бабалян

Влияние излучения мобильного телефона на риск развития опухолей мозга

Статья представляет собой обзор эпидемиологических исследований по влиянию излучения мобильного телефона на риск возникновения опухолей мозга. Для работы были отобраны наиболее значимые и крупные исследования зарубежных авторов. Проведено обобщение и анализ имеющихся противоречивых данных о воздействии мобильного телефона на риск возникновения опухолей мозга.

Ключевые слова: опухоли мозга, мобильный телефон, излучение, риск.

SUMMARY

A. V. Babalyan

Radiation effect from a mobile phone on brain tumor growth

This article reviews epidemiological studies aimed at establishing of association between mobile phone radiation and risk of brain tumors. Only the most relevant and fundamental studies of foreign authors were selected. Both positive and negative results were analyzed to give a straight answer, if mobile phone radiation increases the risk of brain tumors.

Key words: brain tumors, mobile phone, risk, radiation.

© Ю. А. Макаров, 2015 г.
УДК 614.23/.25:316.342

Ю. А. Макаров

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ И ЛИЧНОСТНАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ НА ПРИМЕРЕ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Кафедра общей и клинической психологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Толерантность — это отношение к окружающим и самому себе, когда присутствует, как минимум, терпимое поведение в отношении всего непохожего, непонятного, неприятного, а также внутренняя убежденность в необходимости такого терпимого поведения. В последнем случае речь идет о мировоззренческой позиции. При этом, как и любая другая личностная характеристика, толерантность имеет полюсное строение: «максимально выраженная толерантность — минимально присутствующая толерантность». Крайние позиции, т. е. случаи, когда толерантности слишком много или слишком мало, обозначаются термином «интолерантность». Под толерантностью мы понимаем толерантность именно оптимальную. Другими словами, толерантность может быть только оптимальной или не быть толерантностью как таковой.

Оптимальная толерантность — это определенные границы *принятия* чужого, иного (как с точки зрения понимания необходимости мирного сосуществования и собственного развития только за счет появления нового, так и с позиций необходимости сохранения собственных взглядов, установок, укоренившихся в поведении субъекта с действующим эмоциональным запретом, табу на раз-

рушение имеющихся представлений о мире, о себе, разрушения собственной личности) при возможности *понимания* другого (чужого, иного). Понять — не значит принять, тем более принять абсолютно. Понимание, т. е. рациональный анализ на основе имеющейся информации об объекте, дает возможность для разумного, спокойного анализа чужого. Как следствие — асертивное поведение («живи сам, и жить давай другим»). Оптимальная толерантность обеспечивает относительно бесконфликтную интеграцию разных членов общества в группы, обеспечивает развитие человека и общества через принятие нового. А с другой стороны, предполагает сохранение единства группы, общества, человеческой личности.

Рассмотрим источники толерантности. С биологической точки зрения, терпимое поведение в большей или меньшей степени запрограммировано в развитии любого стайного животного. Терпимое поведение обеспечивает биосоциальное развитие индивида, являясь элементом выживания и конкурентоспособности биологического вида.

В социуме мы можем наблюдать возникновение толерантного поведения вследствие разных причин. Во-первых, толерантное поведение может быть следствием страха разного генеза (страха неприятных последствий, наказания со стороны другого человека, администрации-начальства, общества и т. д.) [11]. В результате какого-то страха мы можем и не замечать, что наше поведение стало «толерантным», а дальше проявление терпимости в определенных условиях становится просто привычным, закрепляясь на поведенческом уровне. К примеру, профессиональные требования сначала достаточно обременительны. Администрация сурово наказывает за несоблюдение правил. А через некоторое время человек, осваивая профессию, относительно устойчиво и без серьезных «самоистязаний» начинает проявлять толерантное поведение. Правда, если толе-

рантность не проникла на уровень внутренней убежденности, личностной позиции, эта устойчивость наблюдается только в рамках конкретной деятельности (например, профессиональной).

Толерантность может быть следствием влияния искусства и культуры, когда происходит индокринация, внедрение идеи терпимого отношения в сознание человека, по большей части на эмоциональном уровне [4]. И еще один источник толерантности — общее «развитие личности» на основе индивидуально-психологических характеристик-предпосылок (речь идет об осознанном использовании идеи толерантности в «системе стиля жизни», относительно независимом от общества понимании содержания оптимальной толерантности и стабильном проявлении толерантности в поведении человека).

Откуда берется интолерантное поведение? Конечно, интолерантность может быть проявлением неких негативных идеологических воздействий и сформированных под их влиянием мысленных и поведенческих установок [3]. Например, попытки дестабилизации политической обстановки в стране (причем, как это следует из понимания интолерантности, к такому эффекту приведет как катастрофический недостаток толерантности, так и ее избыток).

Другой источник — индивидуально-психологические характеристики самого субъекта, человека: агрессия, высокая тревожность, рабская зависимость и отсутствие своего мнения, злоба, отсутствие навыков социального взаимодействия, эмоциональной саморегуляции и пр. Все то, что, собственно, и делает нас стабильно нетерпимыми не только к другим людям, но и ко всему происходящему вокруг. Интолерантное поведение и интолерантные установки могут возникать ситуативно и характеризовать отношение человека только к определенной группе людей, к определенному мнению, к определенной характеристике. Социально-психологические механизмы этого явления известны и давно описаны. На таком понимании источников толерантного и интолерантного поведения и строится сегодня вся коррекция нежелательных проявлений этого явления. Самый простой способ — знакомство с санкциями за нарушения принятого в конкретном месте поведенческого кодекса. Далее собственно психологические методы — обучение навыкам эмоциональной саморегуляции, от психофизиологических методик до попыток изменить самоотношение и отношение к окружающим через перестройку ценностной сферы.

Рассмотрим теперь профессиональную толерантность. *Профессиональная толерантность* — это оптимальный, т. е. востребованный в определенной сфере деятельности уровень терпимого поведения. Безотносительная толерантность, т. е. не связанная с каким-либо объектом, часто представляется до-

вольно абстрактным, а то и вредным явлением. Именно безотносительной толерантности и посвящены, по сути, все современные критические статьи и высказывания людей по поводу данного феномена (от личностных деформаций до развала государств и этносов).

Терпимость — она всегда по отношению к чему-то и при каких-то условиях. Если не учитывать это обстоятельство, то исследовать эмпирически данный феномен практически невозможно. Потому мы сосредоточились на проблеме профессиональной толерантности. Так, ранее в серии статей и монографий мы провели анализ профессиональной толерантности педагога [6, 8–10]. Здесь толерантность — одно из базовых требований к профессиональной деятельности. При этом, если в других профессиональных сферах вполне достаточной признается толерантность ситуативная (вызванная, к примеру, страхом наказания или отработанными до автоматизма поведенческими навыками), то в педагогической работе как цель и наивысшая ценность декларируется толерантность личностная, системная, спроецированная на все сферы деятельности человека.

Толерантность в медицинской практике также имеет особенное значение.

Активно противостоять влиянию стрессогенной среды при общении с больными, при принятии ответственных решений, часто связанных с жизнью другого человека, возможно лишь при наличии эмоциональной стабильности и терпимости. Максимальный эффект тут также достигается лишь в присутствии толерантности как интегральной характеристики.

Откуда берется личностная толерантность? Личностное развитие подчиняется определенным закономерностям и не является результатом простого научения правильному поведению. К примеру, диалогические установки в общении прочно закрепляются в сознании и поведении человека и становятся личностно значимыми только в том случае, если человек «пережил» (в когнитивном, аффективном и поведенческом плане) разные диалогические стили взаимодействия, «примерил» их на себя [2, 6, 9]. Тренинг толерантности с акцентом на отработке эмоционального восприятия разных форм взаимодействия приводит к статистически достоверному, стойкому востребованному изменению в структуре личностных установок субъекта.

Как показывают наши исследования, при формировании устойчивых, личностно значимых установок субъекта следует учитывать определенные последовательности в знакомстве и «примеривании» диалогических и интолерантных стратегий взаимодействия [6, 9].

Постараемся ответить на вопрос, как связаны толерантность и профессионализм. На основе про-

веденных исследований мы пришли к выводу о том, что оптимальный уровень толерантности положительно коррелирует со средним и высоким уровнем профессионального мастерства.

Другой наш вывод тесно связан с представлением о происхождении оптимально толерантного поведения. В данном случае выборка состояла из медицинских работников с высшим образованием, в профессиональной деятельности которых толерантность — также далеко не пустой звук. Существует четкое различие между следующими типами профессионалов:

— медицинские работники с низким уровнем профессионализма — для них характерна интолерантность от низкой до максимально выраженной — «мазохистской», причины толерантного поведения определяются страхом, негативными эмоциями;

— медицинские работники со средним уровнем профессионализма — в этой группе также доминирует интолерантное поведение, однако есть и оптимально толерантное — оно касается, в подавляющем большинстве случаев, только какой-то одной сферы профессиональной деятельности (общение с коллегами, администрацией). Толерантное поведение в этой группе объясняется либо страхом в ответ на обвинения в непрофессионализме (следствие — жесткая авторитарность, проявления негативных эмоций и т. п.), либо тем, что в определенных условиях «так принято себя вести», «строго следуя правилам», «меня так научили — если я врач, то должна благожелательно и терпеливо относиться к пациенту» и т. д.;

— медицинские работники с высоким уровнем профессионализма. Тут две подгруппы — у части врачей оптимально толерантное поведение не имеет тотального характера, однако присутствует в большинстве сфер профессиональной деятельности и объясняется устоявшимися поведенческими установками: «Да по другому-то и не получается/не получится»; «Так сложилось постепенно». У другой, сравнительно малочисленной, группы оптимально толерантное поведение обусловлено не страхом или устоявшимися поведенческими паттернами, а прежде всего личностными убеждениями, подкрепляемыми рациональными выводами и эмоциональной убежденностью в необходимости соблюдать правила взаимодействия с окружающими на основе оптимально толерантных отношений.

Мы не обнаружили устойчивой оптимальной толерантности у самых молодых врачей со стажем работы в 1 — 2 года (использована авторская методика диагностики уровня оптимальной толерантности [1, 7, 8]). У всех остальных оптимальная толерантность практически уже не зависит от стажа работы или возраста. Еще одна особенность — врачи с личностной убежденностью в необходимости толерантности, стремящиеся анализировать границы толерантного поведения, всегда выражают со-

мнение в собственной толерантности. У интолерантных субъектов сомнений в собственной толерантности практически нет.

Как преодолеть нестойкость эффекта профессионально терпимого и оптимально толерантного поведения? Во-первых, коррекция знаний о толерантности, навыки саморегуляции, отработка поведенческих алгоритмов должны дополняться личностным, ценностным компонентом, формированием убеждения в необходимости оптимальной толерантности, умением анализировать свое поведение. Тут необходим опыт рефлексии, знание разных моделей поведения. Нужно не только обучать терпимому и толерантному поведению, но и знакомить с образцами поведения интолерантного (оно, кстати сказать, намного разнообразнее). Неприятие этой идеи, отсутствие навыков и методической возможности у педагогов, преподавателей, психологов не позволяют реализовать эту задачу в массовом обучении. Наши исследования дают возможность утверждать, что только такой подход дает максимально выраженный эффект в овладении навыками толерантного взаимодействия [9]. Любое личностное качество, личностная характеристика профессионала складывается вследствие субъективно протекающего процесса. Знакомство с различными вариантами (стратегиями) отношения к окружающей действительности и к самому себе становится началом развития личности, в том числе и в профессиональной сфере.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галицкий А. С., Макаров Ю. А. Структура профессиональной педагогической толерантности: метасистемный подход // *Ананьевские чтения — 2010: Современные прикладные направления и проблемы психологии: Материалы науч. конф.*, 19–21 окт. 2010 г. Ч. 2 / отв. ред. Л. А. Цветкова. — СПб.: Санкт-Петербург. ун-т, 2010. — С. 120–122.
2. Ефимова Д. В., Макаров Ю. А. Национальное самосознание и межэтническая толерантность: монография. — Пенза: ПГПУ, 2004.
3. Зимичев А. М. Психология политической борьбы. — СПб.: Санта, 1993. — 160 с.
4. Клепцова Е. Ю. Психология и педагогика толерантности: учеб. пособие для слушателей системы доп. проф. педагог. образования. — М.: Академ. проспект, 2004. — 176 с.
5. Макаров Ю. А. Внешние и внутренние источники толерантности // *Вестник Санкт-Петербург. ун-та. Сер. 12: Психология. Вып. 4.* — СПб.: Санкт-Петербург. ун-т, 2011. — С. 117–129.
6. Макаров Ю. А. Особенности проявления коммуникативной направленности у педагогов и обучаемых во взаимодействии: дис. ... канд. психол. наук. — Самара, 1998. — 228 с.
7. Макаров Ю. А. Личность педагога и метод диагностики педагогической толерантности // *Ананьевские чтения — 2010: Современные прикладные направления и проблемы психологии: Материалы науч. конф.*, 19–21 окт. 2010 г. Ч. 2 / отв. ред. Л. А. Цветкова. — СПб.: Санкт-Петербург. ун-т, 2010. — С. 263–265.
8. Макаров Ю. А. Личность педагога и метод диагностики толерантности в профессиональной педагогической

среде // Альманах современной науки и образования. — Тамбов: Грамота, 2011. — № 5 (48). — С. 108—111.

9. Макаров Ю. А. Магнетическая личность: монография. — Москва: Lennex Corp, 2013. — 99 с.

10. Макаров Ю. А. Толерантность профессиональная и личностная // The culture of tolerance in the context of globalization: methodology of research, reality and prospect: Materials of the international scientific — conference on 13—14 May 2014. — Prague: Vedecko vydavatelske centrum «Sociosfera-CZ», 2014. — P. 127—132.

11. Шебураков И. Б. Формирование толерантности государственного служащего к негативным психологическим воздействиям профессиональной среды: дис. ... канд. психол. наук. — М., 2002. — 184 с.

РЕЗЮМЕ

Ю. А. Макаров

Профессиональная и личностная толерантность на примере медицинских работников

Рассказывается о понятии профессиональной толерантности, о том, как ее сформировать и какие для этого необходимы условия.

Ключевые слова: толерантность, оптимальная толерантность, профессиональная толерантность, условия формирования оптимальной толерантности в профессиональной деятельности.

SUMMARY

Yu. A. Makarov

Professional and personality tolerance exemplified by medical workers

The article in question runs about the concept of professional tolerance, how to generate it, and under which conditions.

Key words: tolerance, optimal tolerance, professional tolerance, optimal conditions for the formation of tolerance in professional activities.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 616-036.22:687.016

**А. О. Карелин Н. А. Мозжухина,
Г. Б. Еремин, И. В. Май, А. Ю. Ломтев,
А. В. Киселев**

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ДЛЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ И НАДЗОРА

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург; Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Пермь

ВВЕДЕНИЕ

Практика различных стран показывает, что введение риск-ориентированной модели при осуществлении контрольно-надзорной деятельности позволяет существенно дифференцировать подход к проведению контрольных мероприятий, концентрируя усилия надзорных органов на объектах, представляющих реальную угрозу для здоровья граждан, и снижая при этом административные барьеры для социально-ответственного бизнеса. ВОЗ отмечает, что «охрана здоровья людей начинается с оценки факторов риска для здоровья». В соответствии с нормативной базой Всемирной торговой организации, ее члены должны обеспечивать реализацию санитарных мер путем оценки

рисков для жизни и/или здоровья людей [15—18]. На уровне Европейского Союза принято значительное количество актов, устанавливающих необходимость риск-ориентированных подходов в сфере безопасности труда, безопасности продуктов, контроля выбросов промышленными предприятиями. Регламент Европейского парламента и Совета по вопросу об официальном контроле, проводимого с целью проверки соответствия кормовому и пищевому законодательству, устанавливает необходимость подготовки долгосрочных планов контроля, определяющих приоритеты и критерии классификации риска, а также наиболее эффективные контрольные процедуры [11]. Директива Европейского парламента и Совета о действиях в сфере водной политики устанавливает требование оценки риска загрязнения воды подконтрольными субъектами [1]. Эта модель реализуется практически во всех развитых экономиках. Интересен опыт государств — членов ЕврАзЭС в построении риск-ориентированных моделей оценок [2, 4, 5]. Например, в Республике Казахстан кратность контроля зависит от степени риска объекта и осуществляется с учетом значимости субъекта с точки зрения тяжести последствий, отраслевой статистики нарушения требований [3]. В законе о государственном контроле и надзоре в Республике Казахстан введены понятия «риск», «оценки риска», «системы оценки рисков». В Республике Беларусь не вводились такие понятия, однако в Указе Президента Республики Беларусь о совершенствовании контрольно-надзорной деятельности выделены группы рисков объектов (высокая, средняя, низкая) [12].

Цель исследования — анализ возможности применения системы оценки рисков для здоровья при

осуществлении мероприятий по контролю (надзору) и внедрения этого опыта в Российской Федерации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования являлись международное право, законы государств — членов ЕврАзЭС, законы Российской Федерации, ведомственные нормативно-правовые акты, нормативно-правовые акты Роспотребнадзора и другие нормативные документы, касающиеся данной проблемы. Применены методы научного гипотетико-дедуктивного познания, общелогические методы и приемы исследований: анализа, синтеза, абстрагирования, обобщения, индукции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В Российской Федерации имеется опыт применения риск-ориентированной модели при осуществлении государственного надзора в области промышленной безопасности [13], таможенных процедур [9], портового контроля [9] и т. п. Так, в соответствии с законом о промышленной безопасности, в Российской Федерации [13] выделено четыре класса опасных промышленных объектов (ОПО): чрезвычайно высокой, высокой, средней и низкой опасности, введена система дифференциальных требований к опасным производственным объектам.

Накопленный опыт нашел отражение в проекте изменений в Федеральный закон о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам государственного контроля (надзора) и муниципального контроля [10]. Законодательное закрепление положений указанного проекта потребует существенного и оперативного развития нормативно-методической базы классификации объектов надзора, в том числе санитарно-эпидемиологического. При разработке риск-ориентированных моделей контроля (надзора) необходимо учитывать следующие четыре свойства риска, а именно: вероятность; сила воздействия; управляемость; взаимосвязанность (цепочки причинно-следственных связей). С практической точки зрения, наиболее полезной является оценка силы воздействия, сочетающая стоимостную оценку потерь и оценку скорости наступления таких потерь (интегрированная оценка). Поэтому все качественные оценки (и количественные тоже) в идеале следует приводить к интегрированной оценке.

Определенное значение имеет юридическое закрепление основных понятий в целях внедрения риск-ориентированных подходов к осуществлению контрольно-надзорной деятельности. Анализ опыта других государств показывает, что, прежде всего, необходимо ввести термин «класс опасности», который необходим и широко используется в разных смыслах — от класса опасности

вещества до класса опасности промышленного объекта, обусловленного технологией, мощностью, энергообеспечением; а также термин «риск причинения вреда», необходимый при формальных процедурах оценки. Для внедрения риск-ориентированных подходов к осуществлению контрольно-надзорной деятельности в Российской Федерации необходимо законодательно закрепить понятия «безопасность» (как отсутствие недопустимого риска), «риск», «опасность», «оценка рисков», «управление рисками» — процесс снижения рисков, «информирование о рисках», «вред».

В законе о санитарно-эпидемиологическом благополучии населения Российской Федерации дается определение понятия «санитарно-эпидемиологическое благополучие населения» (СЭБ) как состояние здоровья населения, среды обитания человека, при котором отсутствует вредное воздействие факторов среды обитания на человека и обеспечиваются благоприятные условия его жизнедеятельности.

По всей видимости, следовало ожидать, что одним из инструментов обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения является система гигиенических нормативов (ГН) и санитарно-эпидемиологических требований (СЭТ). Наиболее логичным было бы указать в законе, что соблюдение ГН и СЭТ обеспечивает СЭБ населения. Однако это не так. Данное в законе определение ГН и СЭТ не предполагает их прямую взаимосвязь с СЭБ, так как гигиенический норматив лишь характеризует тот или иной фактор среды обитания с позиций его безопасности и (или) безвредности для человека, а санитарно-эпидемиологические требования ориентированы на то, что их несоблюдение может создать угрозу жизни или здоровью человека, угрозу возникновения и распространения заболеваний, но нет указаний на обратное, т. е. на то, что их соблюдение гарантирует СЭБ.

Одной из значимых проблем при внедрении риск-ориентированных подходов к осуществлению контрольно-надзорной деятельности является выбор варианта модели: статической модели, которая учитывает только характеристики объекта, или динамической модели, которая дополнительно учитывает историю проверок, тяжесть нарушений и другие признаки, использование смешанной модели.

Практика показывает, что в Российской Федерации стартовой моделью классификации объектов надзора на основе оценки риска, как правило, является статическая модель. Статическая модель подразумевает отнесение объекта к той или иной категории (классу). Отнесение выполняется на основе знаний о факторах опасности, характерных для объекта надзора, частоте регистрации наруше-

ний законодательства, частоте аварийных ситуаций (инфекционных вспышек, массовых неинфекционных заболеваний и профессиональных заболеваний и т. п.) различного вида и тяжести последствий. Отнесенный к определенному классу объект автоматически попадает под требования, предъявляемые к данному классу. На сегодняшний день наиболее адекватной представляется использование динамической рискованной модели, позволяющей оценить устойчивость санитарно-эпидемиологической ситуации во времени. Важным является то, что целый ряд предприятий — пищевых, коммунальных, промышленных — включены в систему менеджмента продукции. Например, для пищевых предприятий это система менеджмента качества пищевой продукции (НАССР-Control), обеспечивающая системный подход к выявлению, оценке и контролю рисков безопасности пищевой продукции. Такого рода предприятия, даже при условии выпуска санитарно-эпидемиологически значимой продукции (вода, пищевая продукция), выступают как устойчиво функционирующие объекты. Для них приемлемы плановые проверки со снижением кратности, поскольку при надзоре (контроле), прежде всего, оценивается функционирование системы управления рисками.

В свете неравномерного распределения риска на объектах, а также разнородности источников риска в различных отраслях важно решение вопроса о направленности контрольной деятельности хозяйствующих субъектов: контроль объектов, или применение гибкой модели, учитывающей различия в источниках возникновения риска в различных сферах. Очевидно, что парадигма осуществления контроля (надзора) должна определяться исходя из наличия и качества внутренних процедур контроля и мер по оперативному реагированию, разработанных непосредственно у субъекта контроля. Кроме того, является важным участие во внешних регламентационных процедурах, создаваемых саморегулируемыми организациями.

Допустимый уровень риска должен быть определен достаточно точно. Практика радиационной гигиены, где это направление сформировалось в 60-е гг., свидетельствует об его успешном применении. Уровень допустимого риска требует законодательного закрепления.

Вместе с тем проблема установления приемлемого риска не лишена противоречий. Так, например, в оценке канцерогенного риска приемлемое значение, по мнению различных авторов, колеблется в пределах 10^{-4} — 10^{-6} . Ориентирами здесь, как правило, служат, в том числе, реальные уровни онкологической заболеваемости в РФ, которая составляет более 200 случаев на 100 000 человек [7, 14]

и информация о вкладах различных факторов среды обитания человека в формирование онкологической заболеваемости и смертности. Например, считается, что число дополнительных смертей, связанных с загрязнением атмосферного воздуха сельских территорий, составляет 0,66 случая на 100 000 населения, или 0,32 % от всех смертей от онкологических заболеваний [14].

С практической точки зрения, применение различных критериев приемлемого риска может приводить к довольно контрастным оценкам гигиенической ситуации. Так, в современной практике оценки риска здоровью многие эксперты по факту перешли на критерий приемлемости канцерогенного риска с 10^{-5} на 10^{-4} по многим факторам среды обитания человека.

Для иллюстрации результатов этого перехода укажем, что, по нашим данным [6] на 2008 г. зона неприемлемого по критерию 10^{-5} канцерогенного риска, связанного с загрязнением атмосферного воздуха в Санкт-Петербурге, занимает территорию около 1000 км², в которую попадает более 15 000 жилых домов. Одновременно с этим площадь зоны неприемлемого по критерию 10^{-4} канцерогенного риска составляет 0,158 км², при этом ни один жилой дом в это поле не попадает. Однако такое «благополучие» должно настраивать на критическую оценку ситуации, ибо оно достигается за счет того, что мы допускаем как нормативно-приемлемый рост онкологической заболеваемости горожан, связанный с загрязнением атмосферного воздуха, более чем в 10 раз в сравнении с существующей ситуацией, что составляет долю в 5 % от суммарной онкологической заболеваемости.

По мнению авторов, нормативы, регламентирующие характеристики вредных факторов в различных объектах среды обитания человека, должны учитывать как реальные экономические возможности участников бизнес-процесса, так и современные данные об их неблагоприятном воздействии на здоровье человека. Гигиенические нормативы и санитарно-эпидемиологические требования должны сопровождаться информацией об уровнях остаточного риска здоровью, создаваемого в случае их соблюдения, и способе его оценки в случае их превышения. Оценка риска здоровью должна выполняться на стадиях проектирования, реконструкции и эксплуатации всех промышленных и иных объектов, выбрасывающих канцерогены или иные опасные вещества, а также создающих опасности иной природы, и включать экономическую оценку в части стоимости привносимого риска здоровью. При этом в случае соблюдения нормативных критериев должна быть предусмотрена возможность проведения оценки риска здоровью по сокращенной (расчетной) программе, исключающей дорогостоящие лабораторные исследования, анализ заболеваемости и смертности.

Принципы оценки обоснованности категории риска и ее изменения, состав обязательных документов и процедур их утверждения требуют проведения научной разработки и обоснования профильными исследовательскими организациями.

Критерии отнесения объекта должны быть документированы и опубликованы, понятны, прозрачны, измеряемы, наблюдаемы и применимы ко всем объектам надзора данного типа. Отход от верхнего предела определения периодичности проведения плановых контрольно-надзорных мероприятий возможен и может быть обусловлен классом опасности объекта и риском причинения вреда. Периодичность контрольно-надзорных мероприятий, проверок, для объектов с различной категорией (классом по риску) должна быть дифференцированной. При этом внеплановые проверки не должны быть ограничены и ставятся в зависимость только от текущей ситуации — жалоб, аварийных ситуаций, роста инфекционной и неинфекционной заболеваемости данных измерений качества среды обитания, результатов мониторинга (экологического, социально-гигиенического и т. п.).

Доведение информации о стандартной частоте проверок до подконтрольных субъектов и уведомительный характер проведения плановых проверок в настоящий период искажают оценку риска, проводимую уполномоченным органом. Однако это обусловлено существующей идеологией контроля и надзора. Важным является тот факт, что при сложившейся системе собственных контрольных процедур в отношении субъектов контроля уведомительный характер приемлем, поскольку, прежде всего, должен оценивать функционирование системы внутреннего контроля. Кроме того, все действия, касающиеся фиксации правонарушений, должны производиться в присутствии представителя проверяемой стороны. В этой связи уведомление о проверке является обязательным. При отсутствии системы внутреннего контроля отсутствие внезапности мешает оценке риска, в то время как при наличии системы и ее эффективном построении не оказывает существенного влияния.

Порядок согласования планов проверок в системе управления рисками в контрольно-надзорной деятельности менять не целесообразно, в силу того, что, с одной стороны, согласование планов проведения контрольно-надзорных мероприятий является средством защиты юридических и физических лиц при проведении мероприятий по контролю и надзору, с другой, является средством контроля эффективности и качества работы органов по контролю и надзору. Следует конкретизировать требования к обоснованию мероприятий по контролю и надзору и оценочным критериям, являющимся основаниями для привлечения к административной ответственности.

Важно определение профиля риска и учет динамических факторов, влияющих на частоту и процедурные особенности проверок. Кроме того, в условиях российской действительности не менее важно, что при определении профиля риска обнаруживается отсутствие четкости и ясности изложения в разрабатываемых нормативно-правовых документах. Если критерии риска будут прозрачны и измеряемы, расчет профиля риска — процедура легко проверяемая. Однако значимым будет, прежде всего, то, каким образом и какие показатели будут использоваться для принятия решений по вопросам осуществления контроля (надзора) и оценки его эффективности и каким образом будут учитываться индивидуальные характеристики подконтрольных субъектов (объектов) в зависимости от профиля и предыдущего поведения подконтрольного субъекта.

ВЫВОДЫ

1. Внедрение и совершенствование риск-ориентированных моделей контроля и надзора является актуальной задачей при проведении санитарно-эпидемиологического надзора (контроля).
2. Необходима разработка и гармонизация понятийного, процедурного аппарата и научно-методического обеспечения риск-ориентированной контрольно-надзорной деятельности на базе лучших мировых образцов и стандартов

ЛИТЕРАТУРА

1. Директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2000/60/ЕС от 23 окт. 2000 «О действиях в сфере водной политики». URL: <http://ec.europa.eu/environment/water/water... objectives> (дата обращения 07.10.2014).
2. Еремин Г. Б., Якубова И. Ш., Маймулов В. Г. и др. Особенности организационно-правового регулирования санитарно-эпидемиологического благополучия в государствах-членах ЕврАзЭС на современном этапе: монография / СПбГМА им. И. И. Мечникова. — СПб., 2011. — 108 с.
3. Закон Республики Казахстан от 6 янв. 2011 г. № 377-IV «О государственном контроле и надзоре в Республике Казахстан». URL: http://base.spinform.ru/show_doc.fwx?rgn=32562 (дата обращения 10.10.2014).
4. Карелин А. О., Ломтев А. Ю., Еремин Г. Б. и др. Особенности регулирования гигиенической и экологической безопасности населения в государствах-членах ЕврАзЭС на современном этапе: монография / СПбГМА им. И. И. Мечникова. — СПб., 2012. — 180 с.
5. Киселев А. В., Мельцер А. В., Еремин Г. Б. Оценка риска здоровью в системе обеспечения гигиенической безопасности в государствах-членах ЕврАзЭС // Науч.-метод. и законодательные основы совершенствования нормативно-правовой базы профилактического здравоохранения: проблемы и пути их решения: Материалы пленума науч. совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РФ, 13–14 дек. 2012. — М., 2012. — С. 210–211.
6. Киселев А. В., Панькин А. В., Сорокин Н. Д. и др. Расчетные методы в системе оценки риска здоровью населения, связанного с загрязнением атмосферного воздуха // Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения: Материалы 2-й Всеросс. науч.-практ. конф. с международ. участием. — Пермь, 2011. — С. 147–151.

7. Об итогах работы Министерства Здравоохранения Российской Федерации в 2013 г. и задачах на 2014 год. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития / Федеральное медико-биологическое агентство. М., 2014. 8. URL: <http://rosminzdrav.ru>>2014/04/23...zdravoohraneniya...ob...god (дата обращения 10.10.2014).

8. Приказ ГТК РФ 1069 от 26. 09. 03 «Об утверждении Концепции системы управления рисками в таможенной службе Российской Федерации». URL: <http://docs.procsppb.ru>>content/base/61678 (дата обращения 07.10.2014).

9. Приказ Минтранса России от 10 апр. 2013 г. № 114 «Об утверждении Порядка назначения проверок судов и иных плавучих объектов на основании оценок рисков нарушения обязательных требований и проведения таких проверок». URL: <http://Consultant.ru>>document/cons_doc_LAW_146690 (дата обращения 10.10.2014).

10. Проект изменений в Федеральный закон «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам государственного контроля (надзора) и муниципального контроля». URL: http://economy.gov.ru/mines/about/structure/depregulating_influence/doc20130617_07 (дата обращения 01.10.2014).

11. Регламент (ЕС) № 882/2004 Европейского парламента и Совета от 29 апреля 2004 года об официальном контроле, осуществляемом с целью обеспечения проверки соблюдения пищевого и кормового законодательства, правил, касающихся здоровья животных и условий содержания животных (OJ L 165, 30. 4. 2004, p. 1). URL: <http://cnmvl.ru>>upload/norm-doc/EC/Reg8822004.pdf (дата обращения 07.10.2014).

12. Указ президента Республики Беларусь 16 окт. 2009 г. № 510 № «О совершенствовании контрольной (надзорной) деятельности в Республике Беларусь». URL: www.torgas.by>node/199 (дата обращения 10.10.2014).

13. Федеральный закон от 21 июля 1997 г. № 116-ФЗ (ред. от 02.07.2013) «О промышленной безопасности опасных производственных объектов». URL: <http://base.garant.ru>>11900785.

14. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2012. — 260 с.

15. Better regulation in Europe. Executive summaries. OECD. URL: www.oecd.org/gov/regulatory-policy/45079126.pdf (дата обращения 07.10.2014).

16. Hampton Ph. Reducing administrative burdens: effective inspections and enforcement. URL: <http://hm-treasury.gov.uk/hampton>. (дата обращения 07.10.2014).

17. Ogus A. Better Regulation; Better Enforcement // In Better Regulation / eds by S. Weatherill. — London, 2007. — P. 107 — 113.

18. Risk: Improving Government's Capacity to Handle Risk and Uncertainty: Strategy unit report. — London: Cabinet office, 2002. — 135 p.

РЕЗЮМЕ

А. О. Карелин Н. А. Мозжухина, Г. Б. Еремин, И. В. Май, А. Ю. Ломтев, А. В. Киселев

Использование системы управления рисками для совершенствования санитарно-эпидемиологического контроля и надзора

Приведен анализ возможности применения системы оценки рисков для здоровья при осуществлении мероприятий по контролю (надзору) и внедрении этого опыта в Российской Федерации. При внедрении риск-ориентированных подходов важным является выбор модели. При этом если стартовой будет статическая модель, то в дальнейшем наиболее перспективной будет динамическая модель, позволяющая оценить устойчивость санитарно-эпидемиологической ситуации во времени. Внедрение и совершенствование риск-ориентированных моделей контроля и надзора является актуальной задачей при проведении санитарно-эпидемиологического надзора (контроля). Необходимо разработка и гармонизация понятийного, процедурного аппарата и научно-методического обеспечения риск-ориентированной контрольно-надзорной деятельности на базе лучших мировых образцов и стандартов.

Ключевые слова: риск для здоровья, методы гигиенической оценки, класс объекта надзора, динамическая модель, процедуры контроля, система управления рисками, мониторинговые наблюдения, принципы оценки обособности риска.

SUMMARY

A. O. Karelin, N. A. Mozhukhina, G. B. Yeremin, I. V. May, A. Yu. Lomtev, A. V. Kiselev

Usage of risk management system for improvement of sanitary-epidemiological control and surveillance

The article reviews the possibility to work out and introduce risk-oriented model for control and surveillance in the field of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation. In implementation of risk-oriented approaches, choice of a model is of importance. If the static model is the starting one, then in the future, the dynamic model will be the most promising allowing for assessment of stability of the sanitary-epidemiologic situation in time. Introduction and development of risk-oriented models for control and surveillance is the actual objective at realization of sanitary-epidemiological control (surveillance). It is necessary to work out and harmonize concept, procedural apparatus, and scientific and methodological support of risk-oriented control and surveillance on the base of the best world patterns and standards.

Key words: risk assessment for health, methods of hygienic assessment, class of object under surveillance, dynamic model, control procedures, risk management system, monitoring observations, principles of risk assessment.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК [616.379-008.64:575]:577.113.5

**М. В. Ким, С. А. Скорюкова,
А. А. Быстрова, Е. И. Баранова,
С. Н. Пчелина**

ПОЛИМОРФИЗМ Q192R ГЕНА ПАРАОКСОНАЗЫ 1 И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) — одно из наиболее распространенных заболеваний. Частыми осложнениями которого являются макрососудистые, обусловленные атеросклерозом. Среди факторов сердечно-сосудистого риска наиболее важное значение придается атерогенным изменениям липидного спектра крови. Дислипидемия у пациентов с СД 2 типа имеет свои особенности и характеризуется триадой: значительным повышением уровня триглицеридов, увеличением наиболее атерогенных «мелких, плотных» частиц ХС ЛПНП и снижением уровня антиатерогенных липопротеинов высокой плотности. Национальные стандарты лечения больных сахарным диабетом Российской Федерации (2015) [1] и США (2015) [2] у больных сахарным диабетом постулируют об обязательном использовании ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим Аредуктазы. Обусловлено это тем, что многочисленные исследования, проведенные у больных сахарным диабетом 2 типа (4S, CARE, ASCOT) показали значимое уменьшения рисков сердечно-сосудистых заболеваний, а также смертности у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне лечения статинами. Вместе с тем, далеко не все пациенты с СД 2 типа на фоне лечения достигают целевых значений показателей липидного спектра крови, а эффективность терапии статинами у пациентов различается. Имеются данные о том, что индивидуальная вариабельность ответа на терапию статинами определяется генетическими факторами, ведущую роль среди которых играют гены, участвующие в липидном метаболизме. Активация системы перекисного окисления липидов играет большую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза при СД 2 типа. Ключевым ферментом данной системы является параоксоназа 1, которая предотвращает формирование окисленных

форм ЛПНП с высокой атерогенностью. Известно, что активность фермента генетически детерминирована и варианты Q192R полиморфизма гена параоксоназы 1 могут обуславливать не только формирование атерогенных фракций липидов, но и эффективность гипополипидемической терапии [4, 8]. Однако данные этих исследований носят противоречивый характер.

В крупном проспективном исследовании Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study изучена взаимосвязь полиморфизма Q192R гена параоксоназы 1 с тяжестью, прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний, уровнями липидов в плазме крови, клиническими событиями и ответом на лечение флувастатином у 356 человек. У обследованных был оценен липидный спектр крови натощак, а также результаты коронарографии исходно и через 2,5 года на фоне лечения флувастатином (либо плацебо). Исходный уровень липидов плазмы крови и их уровень спустя 2,5 года постоянной терапии флувастатином в зависимости от генотипов существенно не различался. Также не было выявлено взаимосвязи между уровнем липидов в плазме крови, результатами ангиографических исследований и наличием сердечно-сосудистых событий в зависимости от различных генотипов. Таким образом, в этом исследовании не было выявлено связи генотипов Q192R полиморфизма гена параоксоназы 1 с тяжестью, прогрессированием атеросклероза, его осложнениями и ответом на лечение флувастатином [9].

RanFu et al. в Китае в 2008 г. провели исследование у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). 236 пациентов с ИБС получали 12 недель симвастатин в дозе 20 мг в сутки. Не выявлено существенных различий между показателями липидного спектра крови до лечения статинами у больных с различными генотипами Q192R полиморфизма гена *PN1*. На фоне лечения симвастатином уровень ХС ЛПВП был выше у носителей генотипа RR по сравнению с этим показателем у носителей QR генотипа. H. Z. Mirdamadi et al. в 2008 г. установили, что у носителей генотипов R192R и Q192R на фоне терапии статинами отмечено более выраженное снижение уровня триглицеридов по сравнению с этим показателем у носителей QQ генотипа.

Другие авторы не выявили существенных различий в эффективности терапии статинами в зависимости от аллельного варианта Q192R у пациентов с гиперхолестеринемией [5].

У больных сахарным диабетом 2 типа изучена взаимосвязь терапии статинами и активности фермента параоксоназы 1 [3]. Однако, в доступной нам литературе не найдено публикаций об эффективности терапии статинами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа — носителей различных генотипов Q192R полиморфизма гена параоксоназы 1.

Исходя из этого, целью настоящего исследования было оценить динамику показателей липидного спектра крови под влиянием терапии аторвастатином больных сахарным диабетом 2 типа с различными генотипами Q192R полиморфизма гена параоксоназы 1 для выявления генетических предикторов эффективности лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

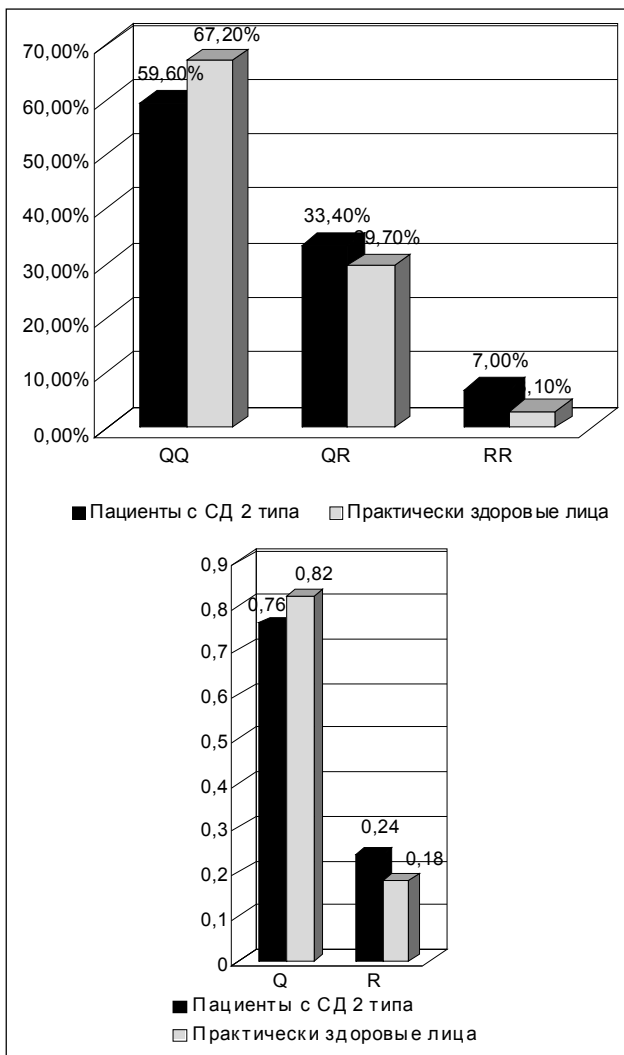
Обследовано 386 пациентов с СД 2 типа (299 женщин и 87 мужчин) в возрасте от 35 до 80 лет и 187 практически здоровых лиц (146 женщин и 41 мужчина) в возрасте от 18 до 69 лет. Возраст обследованных составил $59,34 \pm 0,30$ лет и $40,42 \pm 0,62$ лет, соответственно. В исследование включены были лишь пациенты с СД 2 типа, которые не получали гиполипидемическую терапию как минимум в течение 3-х месяцев до включения в исследование. Все больные принимали стабильную сахароснижающую, антигипертензивную и антиангинальную терапию, имели уровень гликированного гемоглобина $7,45 \pm 0,08$ % и находились в состоянии эутиреоза. В исследование не включались пациенты с тяжелыми осложнениями СД, со значимой сопутствующей патологией, в том числе с гипотиреозом. У всех больных проведена оценка антропометрических данных, уровня гликированного гемоглобина, параметров липидного спектра крови, молекулярно-генетическое исследование. После оценки вышеперечисленных параметров пациентам выявленной дислипидемией была начата гиполипидемическая терапия аторвастатином в дозе 20 мг в сутки. Через 3 месяца проведена оценка показателей липидного спектра крови на фоне лечения аторвастатином и выполнена статистическая обработка данных.

Для исследования показателей липидного спектра проводился забор венозной крови утром натощак не менее, чем через 12 часов после последнего приема пищи. Концентрация ОХ, ТГ, ХС ЛПВП определялась в сыворотке крови ферментным методом на биохимическом анализаторе COBASINTEGRA 400 фирмы Roche (Швейцария), с использованием реагентов, калибраторов и контролей указанной фирмы, единицы измерения – ммоль/л. Содержание ХС ЛПОНП определяли расчетным методом по формуле $ХС\ ЛПОНП = ТГ / 2,2$ (ммоль/л) и ХС ЛПНП по формуле Friedewald $ХС\ ЛПНП = ОХС - (ХС\ ЛПВП + ТГ / 2,2)$, а КА по формуле $КА = (ОХС - ХС\ ЛПВП) / ХС\ ЛПВП$. Уровень гликированного гемоглобина определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе Bio-RadD-10, единицы измерения %. Для исключения патологии функции щитовидной железы как возможной причины нарушения липидного обмена проводилось определение тиреотропного гормона на иммунофермент-

ном анализаторе ARCHITECT® i 1000SR компании Abbott (США), единицы измерения мМЕ/л.

Для идентификации полиморфных аллелей Q и R в гене *PON 1* (полиморфизм Q192R) нами был использован метод, основанный на полимеразной цепной реакции и рестрикционном анализе.

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи программы SPSS версия 16.0 для Windows. Для оценки достоверности различий исследуемых параметров между группами применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки различий распределения частоты признака использовался метод χ^2 , точный тест Фишера, эффективности терапии статинами – тест Уилкоксона. Статистически достоверным считали различия при значениях $p < 0,05$. Данные в таблицах представлены в виде: среднее значение \pm стандартная ошибка среднего.



Распределение генотипов и встречаемость аллелей Q192R полиморфизма гена параоксоназы 1 у больных сахарным диабетом 2 типа и у практически здоровых

Таблица 1

Показатели липидного спектра крови у практически здоровых лиц – носителей QQ, QR и RR генотипов Q192R полиморфизма гена параоксоназы 1

Показатель	Генотипы			p
	QQ (n=116) 1	QR (n=50) 2	RR (n=3) 3	
Общий холестерин, ммоль/л	4,94±0,10 (m=4,88)	5,12±0,13 (m=5,06)	4,92±1,17 (m=4,00)	p _{1,2} =0,20 p _{1,3} =0,59 p _{2,3} =0,37
Триглицериды, ммоль/л	0,89±0,04 (m=0,76)	1,05±0,07 (m=0,99)	1,50±0,48 (m=1,96)	p _{1,2} =0,04 p _{1,3} =0,21 p _{2,3} =0,29
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,50±0,03 (m=1,52)	1,47±0,05 (m=1,48)	1,17±0,12 (m=1,13)	p _{1,2} =0,52 p _{1,3} =0,047 p _{2,3} =0,18
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,00±0,09 (m=2,85)	3,17±0,12 (m=3,11)	3,05±1,09 (m=2,07)	p _{1,2} =0,14 p _{1,3} =0,59 p _{2,3} =0,39
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,40±0,01 (m=0,34)	0,47±0,03 (m=0,45)	0,69±0,21 (m=0,89)	p _{1,2} =0,045 p _{1,3} =0,21 p _{2,3} =0,29
Коэффициент атерогенности	2,38±0,09 (m=2,15)	2,74±0,18 (m=2,28)	3,32±1,14 (m=3,04)	p _{1,2} =0,13 p _{1,3} =0,37 p _{2,3} =0,56

Примечание: p – достоверность, n – количество практически здоровых лиц, m – медиана.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение генотипов и встречаемость аллелей Q192R полиморфизма гена параоксоназы 1 у больных сахарным диабетом 2 типа и у практически здоровых лиц не различались (рисунок). При сопоставлении показателей липидограммы у пациентов с СД 2 типа – носителей QQ, QR и RR генотипов гена *PON1* значимых различий между группами выявлено не было. У практически здоровых – носителей генотипа QR гена параоксоназы 1 наблюдались более высокие значения холестерина липопротеинов очень низкой плотности и триглицеридов по сравнению с этими показателями липидного спектра крови у носителей QQ генотипа. Кроме того, у носителей QQ уровень холестерина липопротеинов высокой плотности был выше по сравнению с этим показателем липидного спектра крови у носителей RR генотипа (табл. 1). У пациентов с сахарным диабетом 2 типа – носителей RR генотипа, в отличие от носителей QQ и QR генотипов Q192R полиморфизма гена параоксоназы 1, на фоне терапии аторвастатином в течение трех ме-

сяцев отмечено лишь снижение уровней общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, а значения триглицеридов и холестерина липопротеинов очень низкой плотности достоверно не изменились (табл. 2). У носителей QQ генотипа Q192R полиморфизма гена параоксоназы 1 отмечено большее снижение уровня общего холестерина, чем у пациентов – носителей QR генотипа через 3 месяца лечения аторвастатином (p=0,031) (табл. 3).

В результате проведения молекулярно-генетического исследования было установлено, что у больных сахарным диабетом 2 типа распределение генотипов и встречаемость аллелей Q192R полиморфизма гена параоксоназы 1 суще-

ственно не отличались от распространенности исследуемых генотипов и аллелей у практически здоровых в группе контроля, что соответствует данным ранее проведенных исследований [9].

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа – носителей RR генотипа, в отличие от носителей QQ и QR генотипов Q192R полиморфизма гена параоксоназы 1, на фоне терапии аторвастатином в течение трех месяцев отмечено лишь снижение уровней общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, а значения триглицеридов и холестерина липопротеинов очень низкой плотности не изменились. Через 3 месяца лечения аторвастатином у носителей QQ генотипа Q192R полиморфизма гена параоксоназы 1 отмечено более значимое снижение уровня общего холестерина, чем у пациентов – носителей QR генотипа. Данные ранее проведенных исследований противоречивы. D. S. Christidis et al. в 2007 г. не выявили существенных различий в эффективности терапии статинами в зависимости от аллельного варианта Q192R. Вместе с тем, в исследовании, проведенном H. Z. Mirdamadi в 2008 г. показано, что у носителей генотипов R192R и Q192R на фоне те-

Таблица 2

Показатели липидного спектра крови у больных СД 2 типа – носителей различных генотипов Q192R гена *PON1* до и на фоне лечения аторвастатином

Параметры, ммоль/л	QQ		P	QR		P	RR		P
	исходно	через 3 месяца		исходно	через 3 месяца		исходно	через 3 месяца	
Общий холестерин	7,03±0,13	5,57±0,14	0,0001	6,56±0,20	5,95±0,26	0,001	7,16±0,40	5,83±0,29	0,007
Триглицериды	2,42±0,13	1,98±0,12	0,0001	2,76±0,23	2,26±0,20	0,0001	2,39±0,40	1,82±0,23	0,182
ХС ЛПВП	1,38±0,49	1,34±0,04	0,454	1,32±0,08	1,26±0,07	0,732	1,39±0,25	1,37±0,12	0,933
ХС ЛПНП	4,6±0,16	3,47±0,14	0,0001	4,07±0,24	3,66±0,26	0,025	4,55±0,58	3,58±0,25	0,018
ХС ЛПОНП	1,10±0,06	0,91±0,05	0,0001	1,25±0,10	1,03±0,09	0,0001	1,08±0,18	0,83±0,10	0,239
КА	4,53±0,25	3,51±0,17	0,0080	4,53±0,39	4,12±0,44	0,053	4,82±0,78	3,5±0,42	0,128

Примечание: p – достоверность.

Таблица 3

Степень изменения показателей липидного спектра крови у больных сахарным диабетом 2 типа - носителей различных генотипов Q192R полиморфизма гена параоксоназы 1 на фоне терапии аторвастатином

Параметр	Генотипы			p
	QQ (1)	QR (2)	RR (3)	
Общий холестерин, ммоль/л	1,46±0,16* (m=1,32) (n=93)	0,64±0,24 (m=0,80) (n=47)	1,63±0,36 (m=1,56) (n=10)	p _{1,2} = 0,031 p _{1,3} = 0,604 p _{2,3} = 0,065
Триглицериды, ммоль/л	0,49±0,09 (m=0,50) (n=81)	0,61±0,17 (m=0,54) (n=42)	0,56±0,34 (m=0,19) (n=12)	p _{1,2} = 0,794 p _{1,3} = 0,510 p _{2,3} = 0,473
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,008±0,06 (m=0,05) (n=48)	0,221±0,16 (m=0,08) (n=21)	0,12±0,25 (m=-0,020) (n=7)	p _{1,2} = 0,681 p _{1,3} = 0,733 p _{2,3} = 0,710
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,52±0,25 (m=1,12) (n=54)	1,51±0,30 (m=1,29) (n=31)	1,31±0,57 (m=1,25) (n=7)	p _{1,2} = 0,635 p _{1,3} = 0,803 p _{2,3} = 0,638
ХС ЛПОНП, ммоль/л.	0,21±0,04 (m=0,22) (n=79)	0,24±0,07 (m=0,24) (n=39)	0,25±0,15 (m=0,08) (n=12)	p _{1,2} = 0,870 p _{1,3} = 0,526 p _{2,3} = 0,564
Коэффициент атерогенности	0,91±0,30 (m=1,00) (n=47)	0,67±0,53 (m=1,03) (n=19)	1,27±0,73 (m=0,84) (n=7)	p _{1,2} = 0,972 p _{1,3} = 0,616 p _{2,3} = 0,840

Примечание: * - в таблице приведены Δ - разница между исходными значениями показателя и на фоне лечения, p - достоверность, n - количество практически здоровых лиц, m - медиана.

рапии статинами отмечено более выраженное снижение уровня триглицеридов, чем у носителей QQ генотипа. Все вышеперечисленные исследования были проведены на когорте больных с гиперхолестеринемией. В данное исследование были включены пациенты с сахарным диабетом 2 типа, что может обуславливать отличие результатов от представленных в литературе.

ВЫВОДЫ

1. Распределение генотипов и встречаемость аллелей Q192R полиморфизма гена параоксоназы 1 у больных сахарным диабетом 2 типа и у практически здоровых лиц не различалось.

2. Показатели липидного спектра крови у больных сахарным диабетом 2 типа - носителей QQ, QR и RR генотипов Q192R полиморфизма гена параоксоназы 1 не отличались.

3. У больных сахарным диабетом 2 типа - носителей QQ генотипа Q192R полиморфизма гена параоксоназы 1 степень снижения общего холестерина была более значимой, чем у пациентов - носителей QR генотипа через 3 месяца лечения аторвастатином.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Вып. 7 // Сахарный диабет. — 2015. — Спец. вып. 1. — С. 1—112.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes // Diabetes Care. — 2015. — Vol. 38. — P. 1—93.
3. *Abdin A. A. et al.* Modulating effect of atorvastatin on paraoxonase 1 activity in type 2 diabetic Egyptian patients with or without nephropathy // J. Diabetes Complications. — 2010. — Vol. 24. — P. 325—333.
4. *Altuner D., Ates I., Suzen S. H. et al.* The relationship of PON1 QR 192 and LM 55 polymorphisms with serum paraoxonase

activities of Turkish diabetic patients // ToxicolInd Health. — 2011. — Vol. 27 (10). — P. 873—878.

5. *Christidis D. S., Liberopoulos E. N., Kakafika A. I. et al.* Effect of paraoxonase 1 polymorphisms on the response of lipids and lipoprotein-associated enzymes to treatment with fluvastatin // Arch. Med. Res. — 2007. — Vol. 38. — P. 403—410.

6. *Fu R., Sun Y., Su Y. et al.* Effect of statins therapy on plasma high-density lipoprotein-cholesterol levels is modified by paraoxonase 1 in Chinese patients with coronary heart disease // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. — 2008. — P. 982—983.

7. *Gokcen S., Cengiz M., Ozaydin A.* Serum Paraoxonase Levels and PON1(192) Polymorphism in Type 2 Diabetes Mellitus Patients // GMJ. — 2013. — Vol. 24. — P. 70—73.

8. *Mirdamadi H. Z., Sztanek F., Derdak Z. et al.* The human paraoxonase-1 phenotype modifies the effect of statins on paraoxonase activity and lipid parameters // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2008. — Vol. 66. — P. 366—374.

9. *Turban S., Fuentes F., Ferlic L. et al.* A prospective study of paraoxonase gene Q/R192 polymorphism and severity, progression and regression of coronary atherosclerosis, plasma lipid levels, clinical events and response to fluvastatin // Atherosclerosis. — 2001. — Vol. 154. — P. 633—640.

РЕЗЮМЕ

М. В. Ким, С. А. Скорюкова, А. А. Быстрова, Е. И. Баранова, С. Н. Пчелина

Полиморфизм Q192R гена параоксоназы 1 и эффективность терапии аторвастатином у больных сахарным диабетом 2 типа

Цель исследования — оценить эффективность терапии аторвастатином у больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) — носителей различных генотипов Q192R полиморфизма гена параоксоназы 1 (PON1). Обследовано 386 пациентов с СД 2 типа, не получавших ранее терапии статинами и 187 практически здоровых людей. Всем включенным в исследование выполнено анализ крови на липидный спектр и проведено молекулярно-генетическое обследование. В группу лечения аторвастатином вошли 164 пациента с СД 2 типа с дислипидемией. Показатели липидного спектра крови оценивались исходно и через 3 месяца терапии а-

торвастатином. У пациентов с СД 2 типа – носителей различных генотипов Q192R полиморфизма гена *PON1* показатели липидного спектра крови не различались. Терапия аторвастатином сопровождалась достоверным снижением уровней атерогенных липопротеинов у больных сахарным диабетом 2 типа – носителей различных генотипов Q192R полиморфизма гена *PON1*, но степень снижения общего холестерина у носителей генотипа Q192Q была больше, чем у носителей генотипа Q192R гена *PON1* ($p=0,031$). У носителей генотипа Q192Q гена *PON1* отмечено большее снижение уровня общего холестерина, чем у пациентов – носителей Q192R генотипа гена *PON1* через 3 месяца лечения аторвастатином.

Ключевые слова: сахарный диабет, дислипидемия, ген параоксоназы 1, аторвастатин.

SUMMARY

M. V. Kim, S. A. Skoryukova, A. A. Bystrova, E. I. Baranova, S. N. Pchelina

Q192R paraoxonase gene 1 (*PON1*) polymorphism and atorvastatin therapy effect in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM)

Study objective: to estimate efficiency of atorvastatin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), who are the carrier of various genotypes Q192R paraoxonase gene 1 (*PON1*). 386 T2DM patients, who have not received statin therapy before, and 187 healthy people were examined. All those examined were exposed to blood lipid profile testing and molecular genetic research. The atorvastatin treatment group included 164 T2DM patients with abnormality of lipids, their blood lipid profile values were assessed before and after 3 months of the therapy. Blood lipid profile values did not differ in type 2 diabetes mellitus patients (T2DM) – the carriers of different Q192R genotypes of paraoxonase gene 1 (*PON1*) polymorphism. Atorvastatin therapy decreased atherogenic lipoprotein levels in type 2 diabetes mellitus patients (T2DM) – the carriers of different Q192R genotypes of paraoxonase gene 1 (*PON1*) polymorphism, but reduction degree in the carriers of different Q192R genotypes differed – in Q192Q bearers it was greater than in the bearers of Q192R genotype of gene *PON1* ($p=0,031$). Atorvastatin 3-months therapy revealed greater reduction of total cholesterol in the carriers of Q192Q genotype of gene 1 (*PON1*) than in the carriers of Q192R genotype of gene 1 (*PON1*).

Key words: diabetes mellitus, dyslipidemia, paraoxonase 1 gene, atorvastatin.

Издательство СПбГМУ

имени академика И. П. Павлова

специализируется на издании медицинской, научной
и учебной литературы

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

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

Выпускаемая литература реализуется через магазин и киоск издательства.

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

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

Издательство СПбГМУ имени академика И. П. Павлова

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;
- 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.

Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное закрытое рецензирование) рукописей. На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высылается автору (соавторам) на доработку или отклоняется. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

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 представить 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), напечатанных 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 рабо-

ты, 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://www.spb-gmu.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».

телефоны: 338-78-97, 338-66-05
факс: 8 (812) 338-60-59
e-mail publicher1@mail.ru
www.1spbgmu.ru

Главный редактор — академик РАН, профессор С. Ф. Багненко

Заместители главного редактора — профессор Э. Э. Звартау; профессор Ю. С. Полушин

Ответственный секретарь — профессор Л. А. Алексина; телефон 338-70-81 (7634 местный).

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;
- 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.

The Editorial Board provides an expert assessment (double-blind check) of the manuscripts. On the basis of the written comments and the decision of the Editorial Board a manuscript is either accepted or rejected. It may be sent to the author (authors) for alterations in accordance with the reviewer comments. If publication is denied the author(s) is given a motivation.

The papers dealing with the thesis research are published 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 be 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 manuscripts 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 os 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) 338-78-97 or 7 (812) 338-66-05
Fax: 7 (812) 338-60-59
e-mail: publicher1@mail.ru
www.1spbgmu.ru

Editor-in-chief – S. F. Bagnenko, MD, PhD, DMSc, academician of RAMS, professor

Deputy Editors – E. E. Zvartau, professor; Yu. S. Polushin, professor

Executive Secretary – L. A. Aleksina, professor; tel. 338-70-81 (7634-local)

Редактор *Л. А. Алексина*
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 16.02.2015. Формат бумаги 60×90^{1/8}.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 12. Тираж 1000 экз. № 653/15.
Издательство СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8.