

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

УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ

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

Главный редактор
Н. А. ЯИЦКИЙ

том XVI · № 1 · 2009

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2009

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Главный редактор –
Н. А. Яицкий – акад. РАМН
Зам. главного редактора –
Е. В. Соколовский – д. м. н., проф.
Ответственный секретарь –
Л. А. Алексина – д. м. н., проф.
Б. В. Афанасьев – д. м. н., проф.
Р. В. Бабаханян – д. м. н., проф.
Е. Р. Баранцевич – д. м. н., проф.
А. П. Бобров – д. м. н., проф.
Н. И. Вишняков – д. м. н., проф.
А. Я. Гриненко – д. м. н., проф.
В. В. Гриценко – д. м. н., проф.
Ю. Д. Игнатов – акад. РАМН
М. М. Илькович – 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.
Ю. С. Полушин – д. м. н., проф.
М. Г. Рыбакова – д. м. н., проф.
С. А. Симбирцев – 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 – д. м. н., проф.
В. Н. Трезубов – д. м. н., проф.
Е. В. Шляхто – чл.-корр. РАМН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Э. К. Айламазян – акад. РАМН (Санкт-Петербург)
С. Х. Аль-Шукри – проф. (Санкт-Петербург)
Ю. С. Астахов – проф. (Санкт-Петербург)
В. Л. Быков – проф. (Санкт-Петербург)
А. А. Воробьев – акад. РАМН (Москва)
Г. И. Воробьев – акад. РАМН (Москва)
А. М. Дыгай – проф. (Томск)
Н. В. Корнилов – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)
М. Т. Луценко – проф. (Благовещенск)
Л. В. Поташов – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)
М. Р. Сапин – акад. РАМН (Москва)
В. М. Седов – проф. (Санкт-Петербург)
С. Б. Середенин – акад. РАМН (Москва)
А. А. Скоромец – акад. РАМН (Санкт-Петербург)
М. М. Соловьев – проф. (Санкт-Петербург)
А. С. Тиганов – акад. РАМН (Москва)
Б. И. Ткаченко – акад. РАМН (Санкт-Петербург)
Г. Б. Федосеев – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)
И. С. Фрейдлин – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)
Н. А. Яицкий – акад. РАМН (Санкт-Петербург)
Э. С. Габриелян – акад. (Ереван)
В. Н. Гурин – акад. БАН (Минск)
Г. Г. Лежава – 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)

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 26.03.09. Формат бумаги 60×90^{1/8}.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 1000 экз. № 728/2009. Заказ .
Издательство СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8.

СОДЕРЖАНИЕ

Исторический материал

В. П. Бякина, И. В. Зимин, Л. Г. Кондрашкина 250 ЛЕТ ВЫСШЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ ШКОЛЕ РОССИИ	5
---	---

Обзоры и лекции

В. М. Седов, В. Ю. Бибииков ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕФИНИЦИЙ ЯТРОГЕНИЙ	8
Е. Г. Маевская, А. А. Жлоба, Э. Л. Блашко ПРОИСХОЖДЕНИЕ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА МЕТИЛМАЛОНОВЫХ АЦИДЕМИЙ У ВЗРОСЛЫХ	12

Организация здравоохранения

М. Б. Хрусталева ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА НАУЧНОЙ ПРОДУКТИВНОСТИ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ. ПО ЗАКОНАМ МАТРИЦЫ	18
--	----

Оригинальные работы

Е. В. Пармон, У. В. Лебедева, Э. Р. Бернгардт ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА	22
С. А. Шестакова, Л. А. Александрова, И. В. Александров ОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ИНСУЛИНОВОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ И ПОСЛЕ ЕЕ КУПИРОВАНИЯ	25
Е. Г. Суркова, А. Л. Александров, В. Е. Перлей, А. Ю. Гичкин ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ДИАФРАГМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
Е. А. Кожухова ТЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ДИАРЕЙНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЕРИФИЦИРОВАННОЙ ОБНАРУЖЕНИЕМ РОТАВИРУСНОГО АНТИГЕНА В ФЕКАЛИЯХ, У ВЗРОСЛЫХ	32
О. Е. Никитина, Н. В. Дунаева МЕТАБОЛИЗМ ГОМОЦИСТЕИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С	36
Ю. И. Буланьков, Д. А. Лиознов, Е. С. Орлова ПОВЕДЕНЧЕСКИЙ РИСК И СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ПРЕИМУ- ЩЕСТВЕННО ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, И ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У МУЖЧИН ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА ..	38
Н. А. Рыбина, А. Е. Бобров, М. А. Кулыгина ТИПОЛОГИЯ РАССТРОЙСТВ АДАПТАЦИИ У СТУДЕНТОВ	40
В. Н. Клименко, О. В. Чайка, В. В. Семиглазов, Г. В. Николаев, Д. Н. Ветюгов ВИДЕОТОРАКОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕВЫХ ПЛЕВРИТОВ	45
О. М. Фандеева, А. Л. Фандеев, В. Н. Звягин, Л. А. Алексина ДЕРМАТОГЛИФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ В СЕМЕЙНЫХ ГРУППАХ	49
С. Н. Бабаходжаев, Г. Ж. Гаипова ВЛИЯНИЕ РИБОМУНИЛА НА ИММУНОЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ	51

П. О. Саъдинов, Г. Б. Мустаева СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ГИПОТРОФИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА	54
Е. А. Тришкина, Р. В. Орлова ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГОРМОНОТЕРАПИИ I-II ЛИНИЙ У БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	56
Е. С. Завьялова, И. А. Корнеев, О. Д. Ягмуров, В. В. Козлов, А. С. Аль-Шукри КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПЕРЕХОДНО- КЛЕТОЧНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ	59
Краткие сообщения	
Е. М. Каулина, М. Д. Дидур ПРОБЛЕМА НИЗКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ВРАЧЕЙ АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКИ К ПРОВЕДЕНИЮ КОМПЛЕКСНЫХ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ	65
Л. А. Киселева, Е. М. Каулина, М. Д. Дидур ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК УМЕРЕННОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ	66
В. Н. Лебедев К ВОПРОСУ О МЕТОДОЛОГИИ УЧЕТА СПОРТИВНОГО ТРАВМАТИЗМА	67
А. В. Яковлева ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СПОСОБА СЛОЖЕНИЯ ПРИ ОБРАЗОВАНИИ НАИМЕНОВАНИЙ ЛИЦ ПО ПРОФЕССИИ В СОВРЕМЕННОМ РУССКОМ ЯЗЫКЕ	68

© В. П. Бякина, И. В. Зимин, Л. Г. Кондрашкина, 2009 г.
УДК 61(071.1):92

**В. П. Бякина, И. В. Зимин,
Л. Г. Кондрашкина**

250 ЛЕТ ВЫСШЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ ШКОЛЕ РОССИИ

Кафедра истории Отечества Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

В 2008 г. высшей медицинской школе России исполнилось 250 лет.

Высшее медицинское университетское образование России берет начало с медицинского факультета Московского университета, начавшего подготовку студентов в 1758 г.¹ В Европе к этому времени насчитывалось около 100 крупных университетов с сильными медицинскими факультетами, многие из которых (Парижский, Болонский, Оксфордский, Неаполитанский, Кембриджский, Падуанский, в Монпелье и др.) вели свою историю с XII–XIII вв.

В России сеть медицинских факультетов появилась лишь в начале XIX в. последовательным открытием Дерптского (1802), Виленского (1803), Казанского (1804), Харьковского (1805) университетов. До начала XIX в. подготовку специалистов высшего звена осуществляли медико-хирургические академии Москвы и Санкт-Петербурга (1798) и медицинский факультет Московского университета.

Важнейшую роль в развитии высшего медицинского образования в России сыграли преобразования, осуществленные в сфере подготовки врачей в течение 1840–1863 гг. Прогресс российской практической и научной медицины обеспечивали профессора медицинских факультетов университетов и медико-хирургических академий. На медицинском отделении МГУ в 1826–1834 гг. работали всего 15–20 человек². Во второй половине XIX в. с ростом численности медицинских кафедр росли и штаты факультета.

В высшей школе трудились лучшие представители медицины. Репутация медицинского факультета Московского университета как крупного центра науки, подготовки кадров и средоточия блестящих клиницистов оставалась неоспоримой на протяжении всего XIX столетия. Ее создавали такие ученые, как Ю. Х. Лодер, Ф. Г. Политковский, М. Я. Мудров, Е. О. Мухин, В. А. Басов, А. М. Филомафитский, И. Е. Дядьковский, А. Л. Овер, Ф. Л. Иноземцев, И. Т. Глебов, М. В. Рихтер, И. В. Варвинский, А. И. Лолунин, И. М. Сеченов, М. Н. Шатарников, А. И. Бабухин,

И. Ф. Огнев, Д. Н. Зернов, А. Б. Фохт, Л. Л. Левшин, А. И. Поль, А. А. Бобров, И. К. Спижарный, А. В. Мартынов, П. И. Дьяконов, П. А. Герцен, Н. В. Склифосовский, Н. Ф. Филатов, Ф. Ф. Эрисман, В. Д. Шервинский, А. А. Остроумов, Г. А. Захарьин, П. Б. Ганнушкин, С. С. Корсаков, Е. Х. Сепп, Г. И. Россолимо, А. П. Губарев, В. Ф. Снегирев. Личность каждого – уникальна, многогранна, неповторима, целая эпоха в истории медицины.

К 1917 г. в Российской Империи насчитывалось 17 медицинских факультетов в университетах и высших медицинских учебных заведениях. В них обучались свыше 8,5 тысячи студентов. Ежегодные выпуски студентов-медиков составляли около 1 тысячи человек на всю страну³. Этим учебным заведениям, многие из которых имели столетнюю историю и прочные сложившиеся традиции, предстояло продолжить работу по подготовке специалистов-медиков в новых условиях советской России.

Декретом Совета Народных Комиссаров РСФСР (далее – СНК РСФСР) «Об объединении учебных и образовательных учреждений и заведений всех ведомств в ведомстве Народного комиссариата по просвещению» (30.05.1918) все учебные заведения России, в том числе медицинские, сосредотачивались в одних руках. Проходившая в высшей медицинской школе реорганизация шла в русле перемен в высшей школе, начавших осуществляться после социалистической революции. До лета 1918 г. большевистское руководство, по существу, не предпринимало всеобъемлющих реформ системы высшего образования. С тем чтобы обеспечить неукоснительное проведение в жизнь декретов Советской власти, Постановлением Государственной комиссии по просвещению от 21 октября 1918 г. в высшие учебные заведения назначались комиссары «для осуществления контроля за деятельностью вузов и решения вопросов, связанных с реформированием»³.

В соответствии с декретом СНК РСФСР от 2 августа 1918 г. «О правилах приема в высшие учебные заведения РСФСР», двери вузов раскрылись для малообеспеченной молодежи. Декрет предусматривал, что «каждое лицо, независимо от гражданства и пола, достигшее 16 лет, может вступить в число слушателей любого высшего учебного заведения без представления диплома, аттестата или свидетельства об окончании средней или какой-либо школы». Единственное, что требовалось от желающих учиться в вузе, – это удостоверение о личности и возрасте. От платы за обучение учащиеся освобождались⁴.

Вышедшие в последующие недели и месяцы постановления и циркуляры ломали старые традиции, представляли все новые права студентам, расширяли рамки внутривузовской демократии, в то же время ущемляя права преподавателей и администрации. В Постановле

¹ Сточик А. М. О дате открытия медицинского факультета Московского университета // Проблемы социальной гигиены и истории медицины. 1995. № 6. С. 58–61.

² Насонкина Л. И. Московский университет после восстания декабристов. М., 1972. С. 39.

³ Государственный архив Российской Федерации (далее – ГАРФ). Ф. А – 2306. Оп. 18. Д. 92. Л. 14.

⁴ Декреты советской власти. Т. 3. М., 1964. С. 138–141.

нии об условиях приема в вузы в 1918–1919 гг. высшим учебным заведениям предлагалось «... принимать наибольшее количество желающих»⁵. Постановлением от 5 ноября 1918 г. Наркомпрос предписал отменить всякого рода испытания для студентов первого семестра вузов⁶. 27 ноября 1918 г. вышло распоряжение, упразднявшее дипломы и свидетельства «ввиду того, что высшая школа должна служить исключительно делу науки и просвещения, а не созданию привилегированных кадров, как это было до сих пор». Решение Наркомпроса РСФСР от 18 ноября 1918 г. «О заведывании студенческими делами» предусматривало участие студентов в правлении вузами посредством их включения с правом решающего голоса в советы факультетов и совет университета.

Еще одним нововведением стал перенос занятий в вузах на вечернее время в связи с тем, что в дневное «дети пролетариата заняты работой на фабриках»⁷. На медицинских вузах, с их спецификой учебного процесса, тесно связанного с работой клиник, подобное новшество сказалось особенно негативно. Возражения профессуры в расчет не принимались. Более того, столкнувшись с негативной реакцией со стороны медицинских факультетов, отдел высших учебных заведений Наркомпроса РСФСР издал распоряжение, запрещающее чтение лекций в дневное время. Однако уже зимой 1919–1920 гг. из-за тяжелейшего отопительного и осветительного кризиса отдел вузов Наркомпроса вынужден был ограничить занятия в вечернее время.

Таким образом, декреты и постановления советской власти не только расширяли рамки демократии, но и обеспечивали «зеленый свет» для юношей и девушек пролетарского и крестьянского происхождения. Обучение в вузах стало бесплатным, доступным низшим слоям населения и женщинам. Это предопределило большой наплыв абитуриентов в первые послереволюционные годы. Однако объективные трудности обуславливали столь же массовый отсев учащейся молодежи. В Петроградском женском медицинском институте в 1918/1919 учебном году численность студентов возросла до 3683 против 1820 в 1916/1917-м. Окончили институт через пять лет лишь 188 выпускников⁸.

В 1941 г. созидательная работа по укреплению и дальнейшему развитию высшей школы была прервана. С первого дня Великой Отечественной войны перед медицинскими вузами встали задачи особой важности. Потребность в дополнительных врачебных кадрах для Красной Армии, Военно-Морского Флота, оборонных предприятий и населения тыла многократно возросла. В этих условиях Наркомздрав СССР принял решение о досрочном выпуске врачей из числа студентов IV и V курсов, что дало возможность выпустить дополнительно 14 тысяч врачей,

подавляющее большинство которых сразу направили в действующую армию.

Вся работа медицинских вузов была перестроена в соответствии с требованиями военного времени. Научные разработки преподавателей и сотрудников концентрировались вокруг проблем военной патологии. Изыскивались новые способы лечения раненых и больных, борьбы с травматизмом и шоком, борьбы с эпидемиями и инфекционными болезнями, шли поиски и испытания новых лекарственных средств.

После окончания Великой Отечественной войны острота проблемы медицинских кадров не снялась. Требовались длительное лечение для десятков тысяч раненых и больных, а также врачи различных специальностей. В то же время именно в первые послевоенные годы были приняты радикальные шаги по перестройке высшей медицинской школы. Начиная с 1945 г. медицинские вузы поэтапно стали переходить на шестилетнюю подготовку специалистов. Завершился этот переход в 1953 г. В 1946 г. было утверждено положение МЗ СССР о клинической ординатуре. В целом, в соответствии с нововведениями, увеличивалось учебное время на изучение как теоретических, так и клинических дисциплин, формирующих клиническое мышление. Особое внимание обращалось на поликлиническую подготовку, производственная практика вводилась на III курсах – последовательно с III по V.

В 50–60-е гг. снова предпринимались многочисленные попытки усовершенствования учебного процесса в целях лучшей подготовки специалистов. Это проходило в общем русле мероприятий, основанных более на энтузиазме, чем на экономическом расчете. Новая реформа медицинского образования началась в конце 60-х гг. В соответствии с приказом министра здравоохранения СССР «Об учреждении интернатуры» (25.02.1967) и Постановлением ЦК КПСС и Совета Министров СССР «О мерах по дальнейшему улучшению здравоохранения и развитию медицинской науки в стране» (5.06.1968), медицинские институты с 1969 г. стали переводиться на систему одногодичной специализации выпускников лечебных и педиатрических факультетов – интернатуру. Переход на новую систему подготовки специалистов должен был завершиться к 1973 г. Прохождению интернатуры (на лечебном факультете) предшествовала специализация на VI курсе (субординатура) по одной из основных клинических дисциплин – терапии, хирургии, акушерству и гинекологии.

В 70–80-е гг. неоднократно принимались постановления правительства по высшей медицинской школе, направленные на повышение качества подготовки специалистов, уровня проводимых в вузах научно-исследовательских работ, улучшение идейно-воспитательной работы в вузах. В количественном отношении пробле-

⁵ Известия ВЦИК. 1918. 27 сент. № 210.

⁶ Известия ВЦИК. 1918. 13 нояб. № 247.

⁷ ГАРФ. Ф. А. – 2306. Оп. 18. Д. 92. ЛЛ. 2 об., 7, 9.

⁸ 50 лет первого Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова. Л., 1947. С. 57, 60.

ма подготовки врачебных кадров в стране была решена. В 1977 г. в стране насчитывалось 82 медицинских вуза и 9 медицинских факультетов в университетах. В 1914 г. в России имелось лишь 19 785 врачей при общей численности населения в 139,3 миллиона человек. Численность врачей в СССР в 1977 г. превысила 364 тысячи (при общей численности врачей в мире – 2,7 млн). На каждые 10 тысяч жителей приходилось 33,4 врача, что являлось самым высоким в мире уровнем обеспеченности населения врачебной помощью (в Великобритании – 15,7 врача на 10 тысяч жителей, во Франции – 17,5; в Италии – 18,4; в США – 20,2).

В конце 80-х гг. перемены, происшедшие в российском обществе, не могли не затронуть систему образования. Наболевшие проблемы высшей медицинской школы широко и открыто обсуждались в вузовских коллективах, в медицинских кругах, в обществе. С конца 1980-х и практически до начала XXI в. высшая медицинская школа балансировала на грани выживания. В стране произошло обесценивание понятия «образование». И лишь с начала нового тысячелетия ситуация стала постепенно выправляться. Немаловажную роль в этом сыграло совместное заседание Государственного Совета (29.08.2001)

и Совета Российского Союза ректоров, принявших Постановление «О развитии образования в Российской Федерации»⁹.

Тот факт, что перспективы развития здравоохранения в России напрямую зависят от качества подготовки медицинских кадров, предопределило неоднократное реформирование многих составляющих высшей медицинской школы. Поиск путей улучшения качества подготовки специалистов продолжается. Обновляются Государственные образовательные стандарты, призванные отразить все новации последнего времени. С принятием Болонской декларации высшая медицинская школа России вступила в качественно новый этап своего развития, требующий совершенствования отечественной системы образования, конечной целью которого является получение выпускниками диплома, признаваемого во всех экономически развитых странах. Изучение накопленного опыта высшей медицинской школы – реальная возможность не повторить прошлых ошибок и взять из прошлых десятилетий все лучшее, что выдержало испытание временем.

Как развивалась высшая медицинская школа на разных этапах истории России, мы покажем на примере нашего университета в последующих статьях.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Сообщаем Вам, что на журнал «Ученые записки» проводится подписка по каталогу «Роспечати». Подписной индекс для организаций и частных лиц – **29579**.

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) 234-27-78

Факс: (812) 234-01-25

⁹ См. текст Постановления в кн.: Образование, которое мы можем потерять: сборник / под общ. ред. ректора МГУ акад. В. А. Садовниченко. М.: МГУ им. М. В. Ломоносова, 2002. С. 249–256.

© В. М. Седов, В. Ю. Бибииков, 2009 г.
УДК 616.1/.8:614.253.83

В. М. Седов, В. Ю. Бибииков

ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕФИНИЦИЙ ЯТРОГЕНИЙ

Кафедра факультетской хирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

В общественных формациях, где человек стоит в центре внимания государства и его институтов, здравоохранение в целом является мощным фактором, определяющим не только здоровье каждого члена общества, но общественное здоровье в широком понимании. Здоровое общество любой социально-экономической формации всегда обращает особое внимание на деятельность медицинского сообщества. С одной стороны, это обусловлено большими надеждами на создание условий для длительной и здоровой жизни людей. С этим связана высокая цена жизни каждого человека. Надежды возлагались на личность врача, его опыт, знания и искусство. С другой стороны, существуют предпосылки к тому, что внимание общества к деятельности врача в определенной степени окрашены недоверием и опасениями. Эти опасения связываются с возможностью очень глубокого вторжения медицины в организм человека. Причем с развитием медицинской науки это влияние становится все более разносторонним и изощренным и сопровождается весьма масштабными последствиями для человека. К тому же накопился огромный объем информации, свидетельствующей о том, что врач и его действия могут иметь своим результатом не только добро в виде сохраненного здоровья или спасенной жизни, но и зло в виде дополнительных физических и психических страданий, новых тяжелых заболеваний и даже смерти. При этом врач рассматривается не только в качестве прямого исполнителя или носителя этого зла, но и представляет собой собирательный образ всего медицинского сообщества от санитарки до руководителей, на которых возлагается вина за плохое обеспечение, организацию и реализацию диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий, направленных на сохранение и восстановление здоровья.

В современных условиях объектом влияния и воздействия медицинского сообщества становится не только каждый человек, но и общество в целом. К тому же это воздействие может распространиться на здоровых индивидуумов. Более того, развитие генетики и геномной инженерии, трансплантологии сделало реальностью врачебное воздействие не только на живого человека, но и на его эмбрион и даже на его тело в постмортальном периоде. Таким образом, понятие негативного медицинского воздействия в процессе диагностики, лечения и реабилитации больного, а также трансплантации органов, клонирования, эвтанази в последние годы весьма существенно расширилось и трансформировалось. Но термин «ятрогения» (*iatros* – врач, *genes* –

порождаемый, гр. – «вызванное врачом») сохраняется, и, очевидно, нет оснований искать ему замену.

Общество всегда стремилось регулировать процессы воздействия врача на своих членов. При этом врач, являясь также членом общества, всегда выделялся в качестве лица, облеченного особым доверием и ответственностью. Конечно, уровень организации и функционирования системы «общество – врач – человек» зависит от зрелости социально-экономических и общественных институтов общества. Но факт существования особого внимания к врачу при любой общественной формации безусловен. Стремясь контролировать врачебную деятельность и минимизировать риск ее негативных последствий, общество во все времена стремилось к отбору из числа своих граждан тех лиц, которые по его стандартам достойны стать врачами. За этим следовали специальное воспитание, образование, обеспечение возможности реализации полученных знаний и профессиональных умений и навыков, предоставление достойного существования. Пренебрежение этими обязанностями всегда свидетельствовало о деградации общества и государства.

Естественно, доверяя врачу здоровье и жизнь своих членов, общество и государство стремятся одновременно оградить их от опасных последствий врачебной деятельности, создавая некий кодекс ограничений и регулирующих механизмов. Эти механизмы носят правовой, морально-этический, социальный и научно-медицинский характер.

В основе такого регулирования лежат, прежде всего, правовые акты, на основе которых разрешается, ограничивается или запрещается врачебная деятельность. Как известно, разрешение на медицинскую деятельность во всех современных общественных формациях регулируется государством с помощью выдачи после получения соответствующего образования дипломов. Объем и характер деятельности врача должны периодически подтверждаться на протяжении всего времени его работы специальными сертификатами и лицензиями. В эту регулирующую и защитную систему входят законы и постановления, устанавливающие гражданскую или уголовную ответственность врача за неправильные и опасные для здоровья человека действия.

К морально-этическим нормам, регулирующим деятельность врача, относятся различного рода обязательства и клятвы. История развития человечества имеет множество свидетельств существования морально-этических норм врачебной деятельности, начиная с известной клятвы Гиппократова. В современных условиях возникли межгосударственные нормы: Женевская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации, принятая в 1948 г., а затем дополненная в 1968 г. (Сидней), в 1981 г. (Венеция) и в 1991 г. (Стокгольм). В 1994 г. 4-я конференция Ассоциации врачей России утвердила Клятву российского врача и Этический Кодекс российского врача.

Существуют неписанные законы и нормы поведения врача в обществе, предписывающие определенные требования и ограничения в поведении, общении, одежде.

Общество и государство способны косвенно влиять на врачебную деятельность с помощью системы поощрений, почетных званий, льгот. Основной из этих мер в большин-

стве развитых государств является поддержание высокого уровня благосостояния врачей. Более того, государство способно поддерживать определенный имидж врачебной специальности, создающий впечатление ее неповторимости и особого предназначения. Эти простые меры являются мощным стимулом к совершенствованию знаний и повышению профессиональной квалификации. Одновременно они – повод для самоограничения, ибо потеря престижа, признания, материального благосостояния весьма чувствительна для врача. Если внимание к этим функциям в обществе ослабевает, неизбежно снижение эффективности врачебной деятельности и замедление прогресса в развитии медицинской науки. Более того, на этой почве «произрастают семена» низкого профессионализма, шарлатанства, издоемства, преступлений.

Научные основы изучения ятрогении в последние годы получили безусловное развитие. Создано Международное общество по предупреждению ятрогенных осложнений (ISPIC) с центром в институте судебной медицины (Университет Копенгаген), которое регулярно поводит съезды, конференции, симпозиумы. В Дании с 1991 г. издается журнал «Ятрогения». Ведутся интенсивные научные исследования, и не только представителями медицинской науки, но и юристами, психологами, экономистами.

В нашей стране также давно проявляется интерес к проблеме ятрогении со стороны, прежде всего, хирургов. А также психиатров и патологоанатомов. В разное время изданы монографии, посвященные этой проблеме: Н. И. Краковский, Ю. Я. Грицман «Ошибки в хирургической практике»; Г. Г. Караванов, В. В. Коршунова «Индивидуально-психологические особенности личности врача-хирурга».

Расстройства здоровья, возникшие в результате высказываний или действий врача, известны с давних времен. Термин «ятрогения» получил распространение после выхода в свет в 1925 г. работы немецкого психиатра О. С. Е. Bumke «Врач как причина душевных расстройств». Поначалу ятрогения рассматривалась в качестве психогенных расстройств, возникающих в результате деонтологических ошибок. Постепенно, по мере появления исследований других авторов, понятие приобрело более широкое значение. Оно стало включать любой патологический процесс вследствие действий врача – от неосторожных высказываний до осложнений, связанных с применением высокотехнологичных методов диагностики и лечения, в том числе лекарственных средств. Еще более широкий смысл понятие получило в специальном «Заявлении по безопасности в охране здоровья», принятом в 1990 г. на первом конгрессе ISPIC. В этом документе ятрогении рассматриваются как итоговый негативный результат функционирования системы здравоохранения. Существует также огромное число определений, авторы которых делают акцент на тех или иных аспектах проблемы, которые они считают главными.

Представляется, что определение и понимание ятрогении только с позиций врача односторонни и потому непродуктивны. Они должны быть мультидисциплинарными, комплексными и всесторонними. При этом следу-

ет представлять, что, будучи необходимой, дефиниция любого явления, в том числе ятрогении, в то же время ограничивает свободу более широких оценок, выходящих за ее пределы. Следовательно, полезность дефиниции существенно зависит от возможности ее постоянной изменчивости, которая определяется уровнем знаний и ментальностью общества на каждом этапе его развития.

С учетом этих предпосылок представляется полезным оценить существующий пул определений ятрогении. Понятие ятрогении как психических последствий слов или действий медицинских работников носит неопределенный характер, ибо не ясно, какие именно действия могут обладать психогенным эффектом.

Односторонностью и неопределенностью страдают и многие другие определения ятрогении, которые формулировали представители той или иной медицинской профессии. Эти дефиниции столь же разнообразны и многочисленны, как и многообразна палитра специальностей в медицине.

И. А. Кассирский (1977) так определил ятрогенные заболевания: «...это болезни функциональные и органические, причиной которых являются влияния или действия врача, или вообще медицины (медицинской литературы) или свойства личности больного». Представляется, что введение в дефиницию влияния медицинской литературы весьма неопределенно и не поддается правовому анализу. В полной мере это относится и к характеристикам личности больного. Представляется достаточным лишь то, что требования гражданских кодексов предусматривают обязательные негативные переживания и реакции больного.

В определении А. З. Магомедова (1991) находим еще одну новую характеристику причин ятрогении – «бездействие врача». В контексте оно выглядит так: «Ятрогения, т. е. болезни и состояния, вызванные его словами, действием и бездействием». Более определенной в отношении характеристики действий врача представляется дефиниция А. В. Смольянинова с соавт. (1988): «Под ятрогенией следует понимать все те заболевания и патологические процессы, которые возникают под влиянием медицинских воздействий, произведенных с профилактическими, диагностическими или лечебными целями». Похожее определение принадлежит и С. Я. Долецкому (1991): «Ятрогения означает неумышленный, но зачастую неизбежный вред, наносимый пациенту медицинским персоналом при профилактических, диагностических или лечебных действиях». В этом определении непонятна суть неизбежности. О неизбежности свидетельствуют определения и некоторых других авторов (Рыков В. Н. с соавт., 1994). А. П. Зильбер (1998) предложил следующее определение ятрогении: «Ятрогенные поражения – это неумышленное или неизбежное повреждение функции или структуры организма, вызванное медицинскими действиями». Следовательно, если опасность ятрогении существует у каждого человека, то любой контакт врача и больного потенциально ятрогенен. Очевидно, поэтому В. Д. Федоров, Д. С. Саркисов (1992) считают, что целесообразно оставить старое определение, согласно которому ятроге

ния является последствием лишь психологического воздействия врача.

Таким образом, диапазон дефиниций ятрогении весьма широк. Представляется, что это закономерно, поскольку обширен и диапазон взаимодействия больных и здоровых людей и общества в целом, с одной стороны, и медицинских работников и системы здравоохранения в целом – с другой.

Представляется, что определение ятрогении должно основываться на анализе конкретных фактов, составляющих суть проблемы. При этом следует понимать, что, в свою очередь, сформулированная дефиниция предназначена для анализа сути явления ятрогении. Это противоречие можно разрешить на основе требований к определению. Таковыми, по нашему мнению, должны быть:

- 1) учет современных представлений о механизмах влияния на человека врачебных и системных медицинских воздействий;
- 2) выявление общей сути реакции больного на эти воздействия при всем их разнообразии;
- 3) возможность использования дефиниции не только в профессиональных целях, но и в решении правовых и общественных проблем;
- 4) выявление всех позитивных и негативных взаимодействий субъекта и объекта ятрогении;
- 5) невозможность двойного толкования понятия ятрогении.

Конструируя понятие ятрогении, А. В. Шапошников (1998) выделил следующие важные его элементы:

- 1) оценка начальных механизмов, приводящих к формированию неблагоприятных последствий;
- 2) общая характеристика свершившегося факта;
- 3) качественная оценка развившихся изменений;
- 4) сферы влияния ятрогении на организм человека, их диапазон;
- 5) субъекты и объекты ятрогении;
- 6) время и место возникновения;
- 7) умысел в ятрогении.

Начальные механизмы можно определить понятиями «действие (бездействие)» или «поведение» медицинского работника. Профессиональные действия врача или медицинской сестры могут реализовываться в виде поступка, воздействия, вмешательства, влияния, назначения и т. п. Эти действия могут быть правильными, неправильными, ошибочными, недостаточными, несвоевременными, запоздалыми, чрезмерными. При этом следует учитывать возможность совершения этих действий непосредственно медицинским сотрудником или опосредованно по его распоряжению. Характер действий может быть самым разнообразным, что определяется специальностью медицинского работника. В любом случае оно может совершаться осознанно, мотивированно или спонтанно.

Особое значение, как профессиональное, так и юридическое, имеет понятие «бездействие». Оно означает пассивную форму поведения медицинского работника и невыполнение тех действий, которые представляют собой необходимую и возможную в конкретной ситуации помощь

больному, что влечет за собой вредные и опасные влияния на течение заболевания или повреждений с последующими серьезными и даже необратимыми негативными последствиями для здоровья и жизни больного. Обязанность совершить такие действия определяется законами, профессиональными и служебными инструкциями, этическими нормами. Часто бывает трудно оценить то, что от врача не исходит. Тем более часто толкование бездействия неоправданно расширяется. Представляется, что факт бездействия должен быть доказан правоохранительными органами.

Поведение в общем смысле отражает образ жизни и мыслей. Конечно, в профессиональном смысле следует исходить из образа действий при выполнении врачом или медицинской сестрой служебных обязанностей при непосредственном контакте с больным. Именно с поведением связаны такие понятия, как высказывание, выражение мыслей и впечатлений, сообщение каких-либо сведений, умение выслушать и задать вопрос, избегать обидных или неделикатных комментариев. Негативное влияние на больного может оказать также письменное сообщение в виде справки, записи в медицинской карте и т. п. Поэтому, характеризуя ятрогенность поведения медицинского работника в виде высказывания, следует уточнять, сделано оно в устной или в письменной форме.

Наиболее частой формой ятрогенного поведения медицинских работников является разглашение врачебной тайны. Врачебная тайна – совокупность сведений о состоянии здоровья, болезни, интимной и семейной жизни больного, ставших известными медицинским работникам при выполнении профессиональных обязанностей и не подлежащих разглашению. Раскрытие информации о состоянии здоровья пациента может нанести моральный и материальный вред и вызвать серьезные психические расстройства вплоть до состояния аффекта с непредсказуемыми последствиями. Поэтому поведение врача требует сохранения врачебной тайны, и это обязательство он принимает в своей профессиональной клятве. В то же время новый Уголовный кодекс РФ не содержит понятия врачебной тайны. Статья 137 говорит о нарушениях неприкосновенности частной жизни. Но при этом не определено, относятся ли сведения о состоянии здоровья к частной жизни. В то же время статья 237 УК РФ ставит в вину сокрытие информации об обстоятельствах, создающих опасность для жизни и здоровья людей. В Гражданском кодексе также нет статьи о нарушении врачебной тайны.

В странах, где в законодательстве есть норма сохранения врачебной тайны, также имеются исключения. В Великобритании предусмотрено сохранение врачебной тайны в специальном документе Генерального Медицинского Совета, одно из положений которого гласит: «Врачи обязаны не раскрывать ни одной части информации о личности, которую они получили в процессе своей профессиональной деятельности прямо или косвенно от пациента». При этом оговорены конкретные исключения из этого правила, которые допустимы:

- 1) при согласии больного на разглашение информации;
- 2) при необходимости раскрытия ее на суде;

- 3) при особо опасных инфекциях;
- 4) при побочных эффектах лекарственных препаратов;
- 5) при абортгах, родах, смертельных исходах, несчастных случаях на производстве;
- 6) при необходимости информирования родственников;
- 7) с целью соблюдения общественных интересов;
- 8) с целью информирования других медицинских работников, участвующих в лечении пациента;
- 9) в целях научных исследований и обучения.

Столь широкий круг исключений делает понятие врачебной тайны весьма размытым и неопределенным. К тому же пациент может сообщить информацию врачу случайно или вынужденно. Так или иначе конфиденциальность этой информации должна быть обозначена пациентом или законом, ибо врач – ее обладатель, но не владелец.

Общая характеристика свершившегося факта ятрогении может быть обозначена понятиями «последствие», «нарушение», «расстройство», «повреждение», «реакция», «изменение», «осложнение», «болезнь». А качественная характеристика всегда носит негативный характер: «вредный», «отрицательный», «неблагоприятный». Наиболее приемлемым следует считать понятие «вредный». Оно наиболее универсально и может быть самостоятельным обозначением «вреда».

Влияние ятрогении на организм больного может быть весьма разнообразным и в широком диапазоне. Это может быть телесное повреждение с нарушением анатомической целостности тканей и органов, нарушения функции органов или систем, психические нарушения. В любом случае речь идет о повреждении здоровья. Важной его характеристикой является степень тяжести, основными мерилами которой выступают утрата трудоспособности и снижение качества жизни.

Понятно, что в большинстве случаев объектом ятрогении является больной (пациент). Но следует признать, что уровень развития медицинской науки и ее влияние на общество настолько возросло, что имеет смысл говорить о возможной ятрогении в отношении групп людей и общества в целом. Ибо реально негативное воздействие на среду обитания человека, на его гены, половые клетки, эмбрионы с последующими весьма серьезными и мало предсказуемыми последствиями. В настоящее время наиболее приемлемо считать объектом ятрогении больного или здорового человека. Хотя все реальнее становится необходимым учет негативного воздействия действий медицинских работников и в отношении умерших людей. Это связано с расширением технологий забора органов и тканей для трансплантации и медицинских научных исследований. Все более осязаемое значение для общества приобретает проблема эвтаназии. Но все же при определении объекта ятрогении следует ограничить его рамками конкретного человека, способного отреагировать на ятрогенное воздействие.

Именно поэтому стали появляться более широкие трактовки ятрогении. Примерами их являются такие определения, как «изменения, возникающие у пациента вследствие слов или действий врача» (American Heritage Dictionary, 1981); «любое неблагоприятное состояние пациента, воз-

никающее вследствие лечения интернистом или хирургом» (Encyclopedia and Dictionary of Medicine, Nursing and Allied Health, 1983). Еще одним мультидисциплинарным определением ятрогении, содержащим уже более конкретные характеристики (психические или телесные нарушения, реакции, симптомы и т. п.), является содержащееся в «Oxford Advanced Learns Dictionary» (1988). При этом они должны быть вызваны непреднамеренно врачом вследствие постановки им диагноза, его поведением или лечением. Следует обратить внимание на то, что в этом определении введено понятие умысла (непреднамеренное).

Очень обстоятельно сформулирована дефиниция ятрогении Международным обществом профилактики ятрогенных осложнений (1992) как «осложнения, возникающие в результате функционирования здравоохранения в целом, включая все человеческие, технические и организационные аспекты проблемы медицинской помощи». В 1996 г. оно было дополнено «реакциями на прописанные лекарства или медицинские процедуры».

В качестве объекта ятрогении чаще всего выступает больной человек, и это понятно. Но результаты деятельности врача, как положительные, так и отрицательные, часто неизбежно выходят за рамки воздействия только на пациента. Ухудшение здоровья или смерть, наступившие в результате ятрогении, вызывают негативные реакции у родственников, друзей, близких того, кто является объектом ятрогении. Эти реакции могут проявляться тяжелыми переживаниями, ухудшением здоровья и даже смертью. Кроме того, негативные последствия могут носить экономический характер, будучи обусловленными потерей кормильца, прямым материальным ущербом и т. п. Предлагается даже понятие «цена жизни» человека, которую также рассматривают в качестве объекта ятрогении (G. H. Mooney, 1977). В связи с развитием трансплантологии обсуждается вопрос: «Может ли считаться объектом ятрогении человек в постмортальном периоде?». Есть все основания считать, что ответ на этот вопрос и в медицинском, и в правовом аспектах должен быть положительным.

Субъектами ятрогении в современных условиях выступает широкий круг лиц – врачи, медицинские сестры, медицинский персонал. Но все же наиболее активным субъектом является врач. Ибо от врача исходят решения относительно различных воздействий на больного, контроль за выполнением диагностических и лечебных воздействий, даже если они выполняются медицинской сестрой. Наконец, наиболее активные и ответственные воздействия (психические и физические) также осуществляются врачом. В случае одновременного участия в этом воздействии (например, операции) нескольких врачей субъектом ятрогении является тот, кто осуществляет руководящие должностные функции.

Негативные последствия ятрогении могут возникнуть в разное время: во время воздействия, вскоре после него и в отдаленные сроки. В первом случае доказательства ятрогенного характера возникших у больного реакций предъявить проще, чем в отсроченный период. Но в любом случае о ятрогении можно говорить лишь тогда, когда доказано, что

независимо от времени наступления негативных последствий они находятся в прямой причинно-следственной связи с действиями врача (правильными или неверными). В связи с этим в дефиницию не следует вводить формулу, обозначающую время наступления ятрогении (непосредственно, в раннем или отдаленном периодах), а ограничиться определением «независимо от времени наступления». Важно определить также, на каком этапе взаимодействия объекта и субъекта произошла ятрогения – профилактическом, диагностическом, лечебном, реабилитационном. И в медицинском, и в правовом смыслах время и место ятрогенного контакта должны ограничиваться временем и местом исполнения служебных обязанностей субъекта.

Рассмотрение понятия умысла в ятрогении стало необходимым в связи с тем, что всегда существует необходимость в правовых оценках. В юридическом смысле умысел определяется как заранее обдуманное намерение и рассматривается как одна из форм вины. В этом свете деятельность врача в обычных условиях не является умысленной. Но его действия всегда подчинены определенному плану (замыслу), согласно которому последствия этих действий предвидятся и не предусматривают причинения вреда. С другой стороны, существуют ситуации, когда планируемое воздействие по своей природе является ятрогенией. Можно говорить о программированной ятрогении (обширные операции при онкологических заболеваниях). Таким образом, в медицинском смысле в дефиницию ятрогении вводить понятие умысла нецелесообразно. Оно может быть использовано лишь в нормативно-правовых отношениях.

Исходя из проведенного анализа элементов, дефиниция «ятрогения» представляется следующим образом: ятрогении – негативные изменения психического и физического состояния человека, явившиеся последствием действий или высказываний медицинских работников в период и на месте выполнения ими профессиональных и служебных обязанностей и возникшие независимо от времени их осуществления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долецкий, С. Я. Ятрогения в хирургии / С. Я. Долецкий // Ятрогенные болезни и повреждения. – Махачкала, 1991. – С. 14–18.
2. Кассирский, И. А. О врачевании / И. А. Кассирский. – М.: Медицина, 1977.
3. Магомедов, А. З. Предисловие / А. З. Магомедов // Ятрогенные болезни и повреждения. Махачкала. – 1991. – С. 3–7.
4. Рыков, В. А. О структуре диагноза при ятрогенных заболеваниях / В. А. Рыков [и др.] // Хирургия. – 1994. – № 12. – С. 54–55.
5. Смольянинов, А. В. Ятрогенные заболевания / А. В. Смольянинов [и др.] // Архив патологии. – 1988. – Т. 50. – № 5. – С. 3–11.
6. Уголовный Кодекс Российской Федерации. – М., 1996. – С. 187.
7. Федоров, В. Д. О понятии «Ятрогенные заболевания» / В. Д. Федоров, Д. С. Саркисов // Хирургия. – 1992. – № 11. – С. 3–8.
8. Шапошников, А. В. Ятрогения: терминологический анализ и конструирование понятия / А. В. Шапошников. – Ростов н/Д, 1988. – 167 с.
9. Encyclopedia and Dictionary of Medicina, Nursing and Allied Health. – Philadelphia; London; Toronto: W. B. Saunders Company. – 1983. – P. 560.
10. Hornby, A. S. Oxford Advanced Learners Dictionary of Current English / A. S. Hornby. – Oxford, 1988.
11. ISPIC – Aims and Scope // Iatrogenics, Complications in Health Care. – Copenhagen: Munkgaard. – 1991. – Vol. L. – Is. 1.
12. Mooney, G. H. The Valuation of Human life / G. H. Mooney. – London. – 1977. – P. 3–48.
13. The American Heritage Dictionary of English Language. – Boston, Atlanta. – 1981.

© Е. Г. Маевская, А. А. Жлоба, Э. Л. Блашко, 2009 г.
УДК 615.243.3:612.17-02-07

**Е. Г. Маевская, А. А. Жлоба,
Э. Л. Блашко**

ПРОИСХОЖДЕНИЕ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА МЕТИЛМАЛОНОВОЙ АЦИДЕМИИ У ВЗРОСЛЫХ

Отдел биохимии НИЦ, кафедра клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Проблема сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии у пациентов среднего и пожилого возраста в настоящее время является актуальной, так как за последние десятилетия растет число этих заболеваний, увеличивается смертность и инвалидизация [5]. Одна из существенных причин этой тенденции зависит от функционального внутриклеточного дефицита кофакторов

производных фолиевой кислоты и кобаламина. Недостаток последнего сопровождается прогрессирующим метилмалоновым ацидозом (ММА) с соответствующими ацидезией и ацидурией. По некоторым данным, частота развития функционального (не проявляющегося падением содержания в печени и крови) дефицита витамина В12 в возрастной группе старше 60 лет составляет не менее 12–15 % [10]. Врожденные «классические» ацидурии и ацидемии связаны с накоплением метилмалоновой (ММК), пропионовой, изовалериановой кислот и др. [7, 9]. Они являются отражением дефицита ферментов дополнительных путей поставщиков промежуточных метаболитов цикла трикарбоновых кислот – энзимопатий [13]. Эти пути называются анаплеротическими путями метаболизма. Роль витамина В12 в них связана с реакциями переноса одноуглеродных фрагментов.

Среди известных витаминов цианокобаламин занимает первое место по структурной сложности, а по концентрации в организме – последнее. Так, запас витамина В12, имеющийся в организме, достигает 2–5 мг, после прекращения всасывания этого количества может хватить на 3–5 лет. Внутриклеточный дефицит этого витамина мо-

жет наблюдаться при его достаточной концентрации в крови и запасов в печени. После истощения запасов или недостаточном их восполнении, довольно быстро, в течение двух-шести месяцев, развивается тяжелый метилмалоновый ацидоз. Наряду с возникшим дефицитом коферментной функции, возникает прямое неблагоприятное влияние ацидоза, в особенности на клетки с выраженным аэробным способом восполнения запасов АТФ. Ежедневная потребность организма в кобамидных источниках составляет всего 2–5 микрограммов в пересчете на цианкобаламин. Интенсивность реакций и количество промежуточных кислот возрастает при увеличении потребления и использования разветвленных аминокислот, жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и трансжиров. Коферментная функция витамина В12 хорошо исследована в двух реакциях: реметилирования гомоцистеина (Гци) и изомеризации метилмалоновой кислоты. Первая реакция катализируется ферментом метионин-синтазой, который находится в цитозоле, и последняя – метилмалонил-КоА-мутазой (ММ-КоА-мутазой), в митохондриях. ММ-КоА-мутаза относится к изомеразам (КФ 5.4.99.2, 6p21.2–p12, ген МСМ, множество дефектных аллелей, группа комплементации mut). В первой реакции (с участием метилкобаламина) происходит образование метионина из Гци за счет метильной группы фолиевой кислоты, которая из неактивной формы превращается в активную, тетрагидрофолиевую. Последняя необходима также для синтеза тимидинфосфата – компонента нуклеиновых кислот. Кроме того, витамин В12 является кофактором бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазы (КФ 2.1.1.5), энзима дополнительного пути превращения Гци в метионин. При дефиците метилкобаламина угнетается синтез ДНК, уменьшается количество митозов, клетки костного мозга утрачивают способность к нормальному созреванию, нарушается синхронность в созревании ядра и цитоплазмы [8].

Гци относится к дополнительным патохимическим факторам, участвующим в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, зависящим от дефицита витамина В12 фолиевой кислоты и витамина В6 [2]. При недостаточности коферментных функций этих витаминов происходит накопление гомоцистеина (Гци), которое приводит к гипергомоцистеинемии (ГГЦ). Выявление ГГЦ без ММА у взрослых свидетельствует в пользу дефицита коферментных функций витамина В9. Тогда как изолированная ММА или в сочетании с ГГЦ приводит к лабораторному диагнозу В12 дефицитного состояния. В свою очередь, при ГГЦ может происходить также накопление продуктов метилированного аргинина – АДМА, являющегося эндогенным ингибитором NO-синтазы и гипертензивным фактором метаболизма [3, 4]. Нарушение образования оксида азота сопряжено с накоплением АДМА в крови, что ведет к артериальной гипертензии и ишемии.

Таким образом, с использованием метионина и ресинтезом последнего из Гци связаны коферментные функции вышеуказанных витаминов в составе соответствующих апобелков. Активированная метильная группа вов-

лечена в синтез многочисленных реакций метилирования [12, 20, 21]. Побочный продукт реакций метилирования, свободный Гци, в отличие от других эндогенных аминовиолов (цистеин, цистеинилглицин), обнаруживает токсичность для тканей. В опытах *in vitro* показано, что нейроны весьма чувствительны к внеклеточному Гци [30]. Эта аминокислота ускоряет гибель клеток в культурах гиппокампальных нейронов крысы индукцией эксайтотоксичности, а также вызывает окислительное напряжение, ослабляет функцию эндотелия и увеличивает сосудистую среднюю толщину. Следует также отметить, что реакции с участием аденозилкобаламина необходимы для нормального распада и синтеза некоторых жирных кислот, входящих в состав миелина. Наиболее известна реакция переноса одноуглеродного фрагмента у жирных кислот с нечетным количеством углеродных атомов [10].

70% ММК метаболизируется в организме, и около 30% экскретируется с мочой [16]. Нарушения, связанные с дефицитом внутриклеточного кобаламина или соответствующих апоэнзимов, зависят от снижения двух видов коферментных функций, связанных либо с аденозилкобаламиновыми, либо метилкобаламиновыми промежуточными производными витамина В12. Снижение уровня аденозилкобаламиновых реакций проявляется в пониженной активности L-ММ-КоА-мутазы и, как результат, увеличении уровня внутриклеточных L-метилмалонил-КоА, D-метилмалонил-КоА, а в крови – обоих изомеров ММК. Повышенная активность фермента L, D-метилмалонил-КоА-рацемазы (КФ 5.1.99.1) приводит к расщеплению этих промежуточных метаболитов на SH-КоА и ММК [31]. При недостатке фермента ММ-КоА-мутазы или внутриклеточного витамина В12 метилмалонил-КоА (ММ-КоА) преобразуется в ММК, что приводит к увеличению ее внутриклеточной концентрации.

В цепочке превращений жирных кислот с нечетным количеством углеродных атомов возникает пропионовая кислота. Она преобразуется в пропионил-КоА, затем в неактивный D-изомер, который затем преобразуется в активный L-изомер [16]. Патогенетическая значимость этой цепочки превращений при пернициозной анемии зарегистрирована присутствием ММК в сыворотке, цереброспинальной жидкости, моче [16, 31]. Обновление миелина требует нормального синтеза жирных кислот, в котором используются малонил-КоА и ацетил-КоА как доноры двухуглеродных фрагментов на страте и при элонгации углеводородной цепочки. Замена стартовой реакции этого синтеза: малонил-КоА на ММ-КоА, а ацетил-КоА на пропионил-КоА, приводят к формированию необычных жирных кислот, в том числе моно-, ди- и триметилразветвленных жирных кислот [8]. В пробирке ММК может вызвать повреждение нейронов из-за сильного конкурентного торможения сукцинат-дегидрогеназы ММ-КоА и, вероятно, из-за возбуждением NMDA-рецепторов при участии глутамата [30].

Как известно, пропионат образуется не только из жирных кислот, но также из аминокислот, включая изолейцин, метионин, треонин и валин [23, 32] (рис. 1). Валин,

например, превращается в ММ-КоА через стадию образования пропионовой кислоты и метилмалонового полуальдегида [28]. При этом, пропионил КоА превращается в ММ-КоА через реакцию карбоксилирования. Этот путь широко известен как путь метаболизма валина у млекопитающих [32]. Позднее были описаны врожденные дефекты метаболизма пропионата, сопровождающиеся пропионовой и метилмалоновой ацидемиями. К этому состоянию ведет наследственная недостаточность пропионил-КоА-карбоксилазы, различные генетические дефекты ММ-КоА-рацемазы, ММ-КоА-мутаза рассматриваемого метаболического пути. Врожденные дефекты белка, т. е. ММ-КоА-мутаза или образования активного производного витамина – 5'-деоксиаденозилкобаламина, являются самыми частыми причинами ММА.

Следует отметить, что аминокислоты валин, изолейцин или метионин невозможно полностью исключить из диеты в целях предотвращения метилмалоновой ацидемии. Добавление этих аминокислот у нормальных животных с кобаламиновым дефицитом, но без энзимопатий наблюдается снижение экспериментальной В12-зависимой невропатии. Действие валина и изолейцина в отсрочке начала невропатии может быть объяснено их метионинэкономизирующим эффектом. Эти результаты подчеркивают возможность участия метионина в кобаламиновой невропатии (рис. 2) [22].

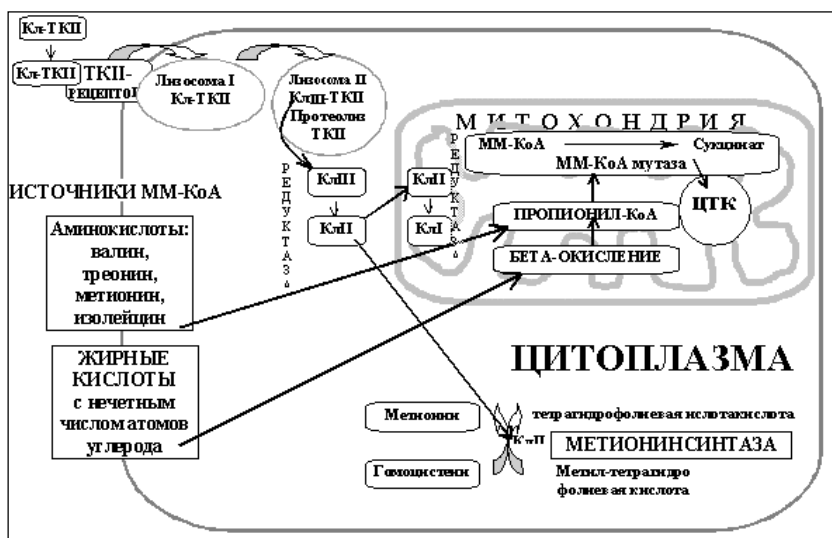
У детей, страдающих ММА, в первые недели жизни обычно наблюдаются неврологические расстройства с характерной неукротимой рвотой на фоне обезвоживания и кетоацидоза. В результате прогрессирования процесса возникают кома со смертельным исходом, или при более благоприятном течении наблюдается хотя бы за-

держка развития [24]. Задержка физического и умственного развития наблюдается у детей, у которых поздно выявляют медленно прогрессирующую форму болезни. Лабораторная диагностика этого состояния лучше всего может быть проведена биохимическим анализом на присутствие высоких концентраций ММК в крови или моче [17, 24]. Часто опасный для жизни ацидоз, включая ММА, провоцируется незначительными инфекциями или диетами. Диета, богатая белком, при ацидозе для коррекции требует больших парентеральных доз бикарбоната. Можно суммировать, что наиболее частые врожденные дефициты путей, протекающих с участием производных витамина В12, включают: 1) дефицит ММ-КоА-мутаза и ММ-КоА-рацемазы; 2) пониженный синтез 5-аденозилкобаламина.

Одновременное ухудшение обоих путей обычно вызывается дефицитом витамина В12 или нарушением транспорта и преобразования витамина В12:

- 1) поглощение витамина В12 кишечником;
- 2) формирование комплекса В12-транскобаламина-2 (ТСК2) в плазме крови [29, 33];
- 3) транспорт комплекса в периферические ткани и с помощью эндоцитоза – поглощение комплекса лизосомами;
- 4) расщепление комплекса и выход витамина В12 в форме гидроксикобаламина (III) в цитозоль;
- 5) восстановление до кобаламина (II) для объединения с метионин-синтазой (МС) в цитозоле или вхождения в митохондрию [1].

Большое количество белковых факторов и энзимов, связывающихся с производными витамина В12, предопределяет значительное количество возможных мутаций, обуславливающих метилмалоновую ацидемию (рис. 1).



В цитозоле кобаламин (II) связывается с метионин-синтазой (МС), чтобы сформировать комплекс «кобаламин – МС». Этот комплекс, связанный с ферментом «метионин – синтаза – редуктаза (МТР)», восстанавливается до формы кобаламин (I) – МС, которая и является каталитически активной формой фермента донора метильной группировки [29]. Митохондриальный белок *сblA* защищает мутазу от инактивации. В ММ-КоА-мутаза реакция происходит между группой метилен-5-дезоксадеозиним и ионом кобальта. Таким образом, идет процесс образования свободных радикалов: «метилен – группы и иона кобальта». В митохондриях кобаламин подвергается восстановлению. При этом аденозинтрифосфорная кислота (АТФ) отдает аденозил-группу, которая присоединяется к кобаламину, при этом освобождается трифосфатная группа и образуется активированный аденозилкобаламин. Мутации в гене,

Рис. 1. Участие восстановленных производных витамина В12 в реакциях анаплеротического пути образования промежуточного метаболита цикла трикарбоновых кислот сукцината из жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и некоторых аминокислот: Кл – кобаламин; КлI, КлII и КлIII – восстановленные (I и II) и окисленное (III) состояния кобаламина; ЦТК – цикл трикарбоновых кислот; ММ-КоА – метилмалонил-КоА

кодирующем человеческий АТФ-кобаламин-аденозилтрансферазу (hATR), могут привести к нарушению метаболизма, известному как метилмалоновая ацидурия. Этот фермент катализирует преобразование цианокобаламина (витамин В12) в активный аденозилкобаламин [14, 28].

Дефицит коферментных функций витамина В12 может вызывать нарушение продукции, созревания и функции эритроцитов и лейкоцитов, в конечном итоге – мегалобластную анемию и нарушение генерации иммунокомпетентных клеток, с одной стороны, а также изменения в нервных клетках – с другой, причем последние могут проявляться и без анемии. Отсутствие параллельности этих процессов может быть связано как с различиями функций витамина В12 в разных тканях, так и с различной чувствительностью самих тканей к местному ацидозу (ММА). Поскольку ММ-КоА-мутаза локализована в митохондриях, то и влияние ацидоза может наблюдаться в тех клетках и их участках (область синапсов), где этих органелл больше. В норме ММК в плазме крови человека и животных содержится в чрезвычайно малых, по сравнению с другими эндогенными дикарбоновыми кислотами, количествах. Это обусловлено тем, что в присутствии ММ-КоА-мутазы ММК переходит в промежуточный метаболит ЦТК-янтарную кислоту – в виде сукцинил-КоА. Только в 1962 г. было показано, что повышение уровня ММК в плазме крови связано с недостатком витамина В12 в организме [19]. С конца 1980-х гг. стали понятными причины связи метилмалоновой ацидемии и ацидурии с дефицитом витамина В12. У взрослых дефицит витамина В12 может возникать вследствие атрофического гастрита, после гастроэктомии или операций гастрального шунтирования, заболеваний поджелудочной железы, мальабсорбции в тонком кишечнике, целиакии, воспалительных заболеваний тонкой кишки. Аутоиммунный компонент в виде антител, блокирующих факторы переноса и транспорта витамина В12 в клетку, может наблюдаться у лиц, страдающих сахарным диабетом второго типа и у больных с нарушением функции щитовидной железы. Алиментарная нехватка этого витамина, приводящая к ММА, может встречаться у вегетарианцев. У значительной части гетерогенной группы пациентов с В12-дефицитом (28–40%) нарушения проявляются в неврологической и/или психиатрической симптоматике при отсутствии признаков анемии. При этом неврологические расстройства являются единственными, но необратимыми проявлениями дефицита витамина В12, которая обусловлена ММА. Поражение нервной системы при несвоевременно начатом лечении необратимо [6].

Транзиторная метилмалоновая ацидемия может встречаться у здоровых новорожденных. ММА иногда сопровождается ГГЦ. Высокие концентрации Сб1 в сыворотке часто присутствуют при миелолипролиферативных и некоторых печеночных патологиях, в некоторых случаях высокий уровень кобаламина сыворотки был связан с клиническим дефицитом Сб1, который развивался из-за присутствия антител против транскобаламина или высоких концентраций дефектных кобаламинсвязывающих белков [34].

Заболевания печени могут приводить к В12-дефицитному состоянию вследствие нарушения гепатобиллиарной циркуляции витамина в комплексе с гаптокоррином. В крови витамин В12 транспортируется транскобаламином 2 и гаптокоррином. Гаптокоррин является долгоживущим белком, а транскобаламин является белком с коротким временем полупревращения. Уровень гаптокоррина сильно варьирует. Только транскобаламиновый перенос обеспечивает транспорт витамина в клетку. Гаптокоррин переносит витамин в печень, далее комплекс гаптокоррина с витамином секретируется с желчью, может всасываться и через портальный кровоток опять поступает в печень. Поэтому функциональный дефицит витамина в клетке может наблюдаться как при малых его концентрациях в плазме крови, так и при средних и больших концентрациях. Принято считать, что уровень общего витамина В12 в крови ниже 200–300 пикомоль/л плазмы является опасным, но достаточный выявляемый его уровень не говорит о возможном клеточном дефиците [2]. Более надежно диагностику В12-дефицитных состояний проводят, анализируя ММК. Сама ММК как вещество в плазме и сыворотке крови более стабильна, чем производные витамина В12, что облегчает манипуляции при заборе и хранении материала до анализа. При нехватке витамина В12 в крови или из-за неэффективного транспорта витамина из крови в клетку (транскобаламином 2) или из-за дефектной ММ-КоА-мутазы происходит повышение уровня ММК в плазме (сыворотке) выше 0,4 мкмоль/л.

Выявление дефицита витамина В12 важно как для гематологии, так и неврологии при проведении дифференциальной диагностики, назначении адекватной терапии

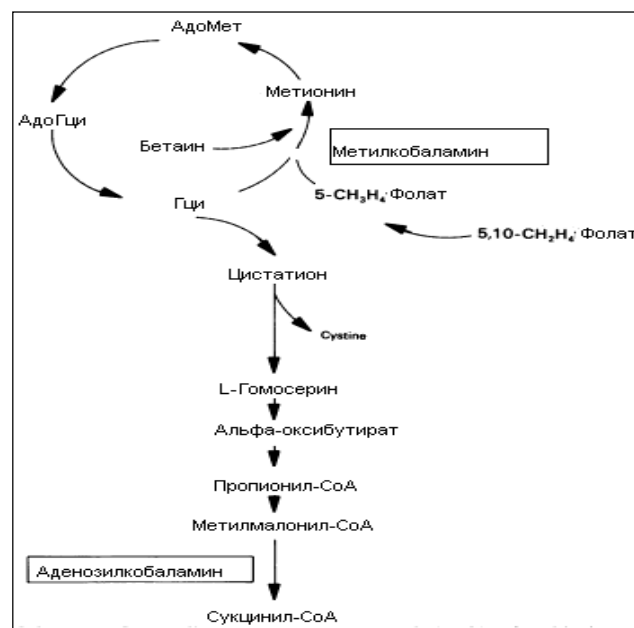


Рис. 2. Возникновение метилмалоновой и пропионовой кислот и их дальнейшее превращение в митохондриальный сукцинат (янтарную кислоту) (по E. V. Makings, N. Chetty, S. C. Reavis and J. Metz)

и динамических наблюдениях. Своевременное выявление функционального дефицита этого витамина является особенно важным у неврологических пациентов, так как в отличие от гематологических проявлений дефицита, при преимущественном поражении нервной ткани возникают ее необратимые изменения. Определение уровня ММК в плазме крови является более чувствительным маркером дефицита кобаламина, чем определение самого витамина В12. Тест на ММК позволяет выявить скрытый дефицит кобаламина, в том числе у пациентов без проявлений анемии [8]. ММК является приемлемым маркером дефицита витамина В12, в тех случаях, когда концентрация кобаламина в плазме крови не снижена или повышена [27]. Следует также учитывать, что современные методики количественного анализа витамина В12 в плазме крови имеют и другие недостатки. При диагностике ИФА-анализом витамин В12 определяется суммарно, т. е. в связанном состоянии как с гаптокоррином, так и транскобаламином [6]. Поскольку витамин В12 транспортируется в клетки организма в комплексе с транскобаламином, а не с гаптокоррином, то при недостатке транскобаламина будет наблюдаться снижение транспорта витамина в клетки. При этом его количество в плазме может быть даже выше нормы в связанном состоянии с гаптокоррином. Поэтому более правильным методом лабораторной диагностики В12-дефицита является определение метилмалоновой кислоты. Этот метод выявления дефицита витамина В12 более чувствителен именно к функциональному его дефициту, очень специфичен и более дешев.

ММК определяют в моче и крови, с помощью газовой и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием флуоресцентных или масс-спектрометрических детекторов [26, 31]. В отделе биохимии НИЦ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова определение ММК проводится методом ВЭЖХ с флуоресцентным детектированием анализируемых соединений. По данным других исследований, использование этой методики позволяет получать воспроизводимые и точные результаты анализа в лабораторной диагностике ММА [29]. По нашим данным, ММА у пациентов пожилого возраста с сосудистой и неврологической патологией, сопровождающейся ГГЦ, наблюдается ММА примерно в 3 случаях из 100. Выявление ММА у данной группы пациентов весьма важно, так как это позволяет не допустить тяжелых необратимых неврологических изменений путем включения в терапию парентеральных форм витамина В12 (метилкобаламин, аденозилкобаламин). Использование теста на ММК позволит более правильно и эффективно корректировать нарушения, связанные с дефицитом витамина В12 у пациентов пожилого возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельтищев, Ю. Е. Митохондриальные болезни, обусловленные мутациями ядерной ДНК / Ю. Е. Вельтищев [и др.] // Наследственные болезни нервной системы. – М., 1998. – С. 409–454.

2. Жлоба, А. А. Выявление и лечение гипергомоцистеинемии: пособие для врачей / А. А. Жлоба, В. В. Никитина. – М.: Дружба народов, 2004. – С. 1–40.

3. Жлоба, А. А. Роль АДМА в качестве эндогенного ингибитора eNOS и одного из медиаторов развития вазомоторной эндотелиальной дисфункции / А. А. Жлоба // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2007. – № 3 (23). – С. 4–14.

4. Каминская, Л. Ю. Влияние донатора NO-нитрозотиола глутатиона на уровень окислов азота и малонового диальдегида в крови у крыс / Л. Ю. Каминская [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11. – № 1. – С. 5–10.

5. Куликов, К. Г. Вторичная митохондриальная дисфункция в патогенезе острого инфаркта миокарда: возможности диагностики, принципы медикаментозного воздействия / К. Г. Куликов // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 85. – № 7. – С. 16–19.

6. Левина, А. А. Разработка иммуноферментного метода для определения витамина В12 и фолиевой кислоты / А. А. Левина [и др.] // Материалы конф. «БИОМЕДПРИБОР – 2000». – 2000. – С. 60–61.

7. Николаева, Е. А. Органические ацидемии, сопровождающиеся судорожным синдромом / Е. А. Николаева // Диагностика и лечение эпилепсии у детей. – 1997. – С. 195–426.

8. Светлицкая, С. Г. Мегалобластические анемии / С. Г. Светлицкая // Медицина. – 2004. – № 1. – С. 30–32.

9. Темин, П. А. Фумаровая ацидурия / П. А. Темин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 5. – С. 29–32.

10. Филатов, Л. Б. Анемии: метод. пособие для врачей / Л. Б. Филатов. – Екатеринбург, 2006. – С. 91.

11. Aslina, F. Megaloblastic Anemia and Other Causes of Macrocytosis / F. Aslina, J. J. Mazza, S. H. Yall // J. Clin. Medicine & Research. – 2006. – Vol. 4. – № 3. – P. 236–241.

12. Chiang, P. K. S-Adenosylmethionine and methylation / P. K. Chiang // FASEB J. – 1996. – Vol. 10. – P. 471–480.

13. Dionisi-Vici, C. «Classical» organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry / C. Dionisi-Vici [et al] // J. Inherit. Metab. Dis. – 2006. – Vol. 29. – № 2 (3). – P. 383–389.

14. Dobson, C. M. Identification of the gene responsible for the cblA complementation group of vitamin B12-responsive methylmalonic acidemia based on analysis of prokaryotic gene arrangements / C. M. Dobson [et al] // Proc. Natl. Acad. of Science USA. – 2002. – Vol. 99. – № 24. – P. 15554–15559.

15. Elin, R. Methylmalonic acid: A test whose time has come? / R. J. Elin, J. Winter, E. William // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. – 2001. – jun.

16. Frenkel, E. P. Abnormal Fatty Acid Metabolism in peripheral Nerves of Patients with Pernicious Anemia / E. P. Frenkel // J. Clin. Inv. – 1973. – Vol. 52. – № 5. – P. 1237–1245.

17. Garrod, M. G. Fraction of Total Plasma Vitamin B12 Bound to Transcobalamin Correlates with Cognitive Function in Elderly Latinos with Depressive Symptoms / M. G. Garrod [et al] // Clin. Chem. – 2008. – Vol. 54. – P. 1210–1217.

18. Gold, R. Hereditary defect of cobalamin metabolism (homocystinuria and methylmalonic aciduria) of juvenile onset / R. Gold [et al] // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1996. – Vol. 60. – № 1. – P. 107–108.

19. Lee, Y. M. Fluometric determination of carboxylic acids by high performance liquid chromatography after derivatisation with monodansyl cadaverine / Y. M. Lee, H. Nacamura, T. Nacajima // Analytical sciences. – 1989. – № 5. – P. 681–685.

20. Lieber, C. S. S-Adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects an introduction / C. S. Lieber, L. Packer // Am. J. Clinical Nutrition. – 2002. – Vol. 76 (5). – № 1. – P. 1148S–1150S.

21. Lipson, R. S. S-Adenosylmethionine-dependent protein methylation in mammalian cytosol via tyrphostin modification by

Catechol-O-methyltransferase / R. S. Lipson, S. G. Clarke // The Journal Of Biological Chemistry. – 2007. – Vol. 282. – № 42. – P. 31094–31102.

22. *Makings, E. V.* Methylmalonic acid metabolism and nervous system fatty acid in Cob-deficient fruit bats receiving supplements of methionine, valine and isoleucine / E. V. Makings [et al] // Biochem. J. – 1991. – Vol. 275. – № 1. – P. 585–590.

23. *Mamer, O. A.* Demonstration of a new mammalian isoleucine catabolic pathway yielding an Rseries of metabolites / O. F. Mamer [et al] // Biochem J. – 1976. – Vol. 160. – № 3. – P. 417–426.

24. *Morkbak, A. L.* Effect of Vitamin B12. Treatment on Hapto-corrin / A. L. Morkbak [et al] // Clin. Chem. – 2006. – Vol. 52. – P. 1104–1111.

25. *Oberholzer, V. G.* Methylmalonic aciduria. An inborn error of metabolism leading to chronic metabolic acidosis / V. G. Oberholzer [et al] // Archives of disease in childhood. – 1967. – Vol. 42. – P. 492–504.

26. *Rasmussen, K.* Solid – Phase sample extraction for rapid determination of methylmalonic acid in serum and urine by a stable – isotope – dilution method / K. Rasmussen // Clin. chem. – 1989. – № 2. – P. 260–264.

27. *Schmedesa A.* Analysis of Methylmalonic Acid in Plasma by Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry / A. Schmedesa, I. Brandslund // Clin. Chem. – 2006. – Vol. 52. – P. 754–757.

28. *Schubert, H. L.* Structure of ATP-bound Human ATP: Cobalamin Adenosyltransferase / H. L. Schubert, C. P. Hill // Biochemistry. – 2006. – Vol. 45. – P. 15188–15196.

29. *Selhub, J.* In vitamin B12 deficiency, higher serum folate is associated with increased total homocysteine and methylmalonic acid concentrations / J. Selhub, M. Savaria, P. F. Jacques // Proc. Natl. Acad. USA. – 2007. – Vol. 104. – № 11. – P. 19995–20000.

30. *Serot, M.* Homocysteine and methylmalonic acid concentrations in cerebrospinal fluid : relation with age and Alzheimer’s disease / M. Serot [et al] // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2005. – Vol. 76. – P. 1585–1587.

31. *Stabler, S. P.* Assay of methylmalonic acid in the serum of patients with Cobalamin Dificiency using capillary gas chromatography-mass spectrometry / S. P. Stabler [et al] // The Journ. of clin. Inv. – 1986. – Vol. 77. – № 5. – P. 1606–1612.

32. *Tanaka, K.* [13C]Valine metabolism in methylmalonicacidemia using nuclear magnetic resonance : propionate as an obligate intermediate / K. Tanaka [et al] // Proc. Natl Acad. of Science USA. – 1975. – Vol. 2. – № 9. – P. 3692–3696.

33. *Thomas, P. K.* Neurological involvement in hereditary transcobalamin II deficiency / P. K. Thomas, A. V. Hoffbrand, I. S. Smit // J. of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. – 1982. – Vol. 45. – P. 74–77.

34. *Vlasveld, L. T.* High Measured Cobalamin (Vitamin B₁₂) Concentration Attributable to an Analytical Problem in Testing Serum from a Patient with Pernicious Anemia / L. T. Vlasveld [et al] // Clin. Chem. – 2006. – Vol. 52. – P. 157–158.

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

Телефон: (812) 234-27-78

© М. Б. Хрусталёв, 2009 г.
УДК 61(071.1):517.3

М. Б. Хрусталев

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА НАУЧНОЙ ПРОДУКТИВНОСТИ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ. ПО ЗАКОНАМ МАТРИЦЫ

Кафедра общественного здоровья и здравоохранения, научно-организационный отдел Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Общий успех научно-исследовательской работы (НИР) в значительной степени зависит от эффективности работы как отдельных ученых, так и от исследовательских коллективов. Из этого следует очевидная необходимость использовать современные системы подбора кадров (рекрутинг), а также продвижения и поощрения наиболее перспективных и продуктивных научных сотрудников и подразделений, что требует развития адекватных подходов к оценке результатов научной работы.

В моделях, принятых развитыми странами, инструментами поощрения участников НИР является денежное вознаграждение, возможность продвижения по службе и обеспечение самыми современными средствами проведения НИР. Ключевым фактором дееспособности такой системы является возможность дифференцированной оценки эффективности труда, индивидуального и коллективного. Следует отметить, что общепринятой методики такой оценки пока не существует, причем в настоящее время среди самых различных версий сосуществуют и отчасти дополняют друг друга два подхода: эгалитарный и дарвинистский [5]. Первый подразумевает потенциальное равенство всех научных работников по заслугам, которые оценивают как частное от деления общего объема научной продукции за определенный отрезок времени (обычно – один год) на их число; отсюда следует и уравнительный характер денежного и иного вознаграждения. Достоинством этого подхода является коллективистский, командный психологический климат в подразделении, позволяющий совместными усилиями решать трудные, непреодолимые для отдельных НИР задачи, а недостатком – дефицит личной заинтересованности, в первую очередь – у наиболее одаренных и трудоспособных членов команды. На первый взгляд, этот недостаток устраняется при использовании дарвинистского подхода, который основан на «естественном», количественно документированном отборе лидеров (и, соответственно, аутсайдеров) лишь по личным успехам каждого члена команды с соответствующими «оргвыводами» для тех и других после очередного отчета [4]. Но в этом, как ни странно, кроется и недостаток такого подхода, который стимулирует не только созидательный потенциал, но и негативные, сугубо карьеристические наклонности отдельных НИР с деструктивными последствиями для команды в целом [3]. Вари-

антом дарвинистского подхода является оценка заслуг ученых с учетом количества публикаций в рецензируемых периодических изданиях с учетом индекса цитирования, как международного, так и российского.

Поскольку оба подхода не могут в полной мере удовлетворить всех членов научного коллектива, то оптимальным представлялся бы метод, который объединял бы достоинства обоих указанных подходов, сводя при этом до минимума недостатки каждого из них. Часто в одном и том же научном центре в различных подразделениях используются оба этих подхода. Причем в клинических подразделениях наибольшее развитие получает эгалитарный метод, а в подразделениях, занятых лабораторными и фундаментальными исследованиями, – дарвинистский.

В отечественной практике наукометрические методики только сегодня начинают получать широкое распространение. При этом их применение нередко наталкивается на сопротивление со стороны исследователей. Если вспомнить недавнее прошлое, то можно понять опасение многих ученых. В советское время никого не цитировали столько, сколько классиков марксизма-ленинизма. Можно ли считать, что их личный вклад в науку превышает вклад любого из остальных исследователей в области общественных наук [1]?

В то же время часто нет не только возможности оценить вклад каждого исследователя в общую работу, но и необходимости в этом, поскольку индивидуальный вклад исследователя находится в тесной зависимости с работой всего структурного подразделения, на базе которого он работает. А выявление лучшего из лучших не всегда этично и в большей степени свойственно спортивным состязаниям, а не планомерной слаженной работе всего коллектива. Кроме того, если руководство вуза ставит своей целью не просто выявление лидеров с целью распределения, например, премий, а распространение опыта работы лучших подразделений на отстающих, то самым важным становится выявление не одного самого лучшего подразделения, а целых групп наиболее успешных коллективов [2].

Особенностью научной работы в медицинском вузе является ее тесная связь как с образовательным процессом, так и с клинической работой. Поэтому целесообразным было бы выделить все эти три составляющие в отдельные ветви всей совокупной научно-исследовательской работы каждой кафедры или обособленного научного подразделения. В качестве материала использованы сведения о научной продукции кафедр и научных подразделений различного профиля крупного вуза – СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Вся совокупность научной продукции в соответствии с ее конкретным назначением может быть разбита на три группы, а именно – результаты собственно НИР, утилитарная продукция с прямым внедрением в практику, а также работы, предназначенные для усовершенствования научного и учебного процессов. В первую группу были отнесены следующие виды научной продукции: статьи в российских и международных журналах, научные отчеты, доклады на научных фору-

Таблица 1

Фрагмент таблицы расчета рангов подразделений на основании публикаций научных работ

	Монографии	Статьи	Докторские диссертации	Кандидатские диссертации	Xn	Количество сотрудников (k)	Xn/(k)	Ранг
Кафедра 1	0	16	0	4	104,6	5	20,92	53
Кафедра 2	0	5	1	0	91,4	14	6,53	23
Кафедра 3	2	18	1	3	209,45	114	1,84	17
~	~	~	~	~	~	~	~	
Сумма	45	864	10	39				
Стандартизированный коэффициент	19,2	1	86,4	22,15				

Примечание: названия существующих кафедр кодированы номерами.

мах, новые знания (новые факты, гипотезы, концепции, теории, открытия), монографии, докторские и кандидатские диссертации.

К научной продукции утилитарного характера была отнесена продукция, имеющая прямое прикладное значение: новые медицинские технологии и сопутствующие им документы, нормативно-техническая документация (отраслевые стандарты, инструкции, регламенты – лабораторные, промышленные, технологические, гигиенические и др.), методические рекомендации, методические указания, пособия для врачей, новая программная продукция (программные средства), базы данных, отчеты о клинических испытаниях лекарственных средств и медицинской техники согласно действующим ГОСТам и нормативным актам, новые материалы, охраняемые документы на объекты интеллектуальной собственности, консультационные услуги и экспертные работы и др.

Разного рода учебные пособия и справочная литература были отнесены к разряду научной продукции, предназначенной для образовательной деятельности.

На первом этапе рассчитываются стандартизированные коэффициенты по каждому виду научной продукции (учебной, исследовательской и утилитарной) в своей группе. За единицу принимается самая массовая продукция каждого вида. Например, в группе результатов исследований обычно это оказываются статьи в рецензируемых журналах и доклады. Затем произведения числа единиц каждого вида научной продукции с полученными коэффициентами суммируются по каждому подразделению и нормализуются к количеству занятых сотрудников. Таким образом, получают три таблицы, в которых представлены суммарные показатели разработки научной продукции каждого вида: учебной, исследовательской и утилитарной, отнесенные к количеству сотрудников подразделения. Чем меньше сотрудников было занято в подразделении и чем больше продукции было произведено, тем этот суммарный показатель выше. Фактически он отражает активность работы каждого члена научного коллектива кафедры или научного подразделения. А в целом – участие коллектива кафедры в том или ином функциональном процессе: преподавании – через активность подготовки учебно-методических материалов для студентов, проведении научных исследований – по активности опубликования их результатов, внедрении научных разработок в практику – по активности подготов-

ки практических руководств, пособий и прочей научной продукции инструктивного характера для специалистов.

На основании рассчитанных данных в каждой таблице определяют ранг подразделения (табл. 1).

Стандартизированный коэффициент рассчитывается как отношение максимального значения суммы показателей (здесь – 864) к значению суммы показателей соответствующего столбца. По сути, он отражает «ценность» каждого вида научной продукции. Затем проводится расчет $x1(k)$, $x2(k)$, $x3(k)$... $xn(k)$, где xn – сумма произведений стандартизованного коэффициента и показателей, а k – количество сотрудников. На основании полученных данных выстраиваются таблицы рангов. Ранг R для данного подразделения определяется следующим образом. Расставим все показатели $x1(k)$, $x2(k)$, $x3(k)$... $xn(k)$ в возрастающем порядке, причем значения, оказавшиеся одинаковыми, упорядочиваются по возрастанию номера подразделения в исходной таблице. При этом номер, на котором окажется $xn(k)$ в упорядоченном ряду, принимается за ранг $R(xn(k))$ n -го подразделения. Указанная процедура проводится отдельно для каждого столбца.

Результатом данной операции является таблица рангов, фрагмент которой приведен в табл. 2.

На втором этапе вычисляются средние ранги (столбец $R_{ср.}$ в табл. 3), баллы (столбец «Балл» – оценка по баллам) и итоговые ранги (столбец «Рейтинг»). Средние ранги рассчитываются для определения положения подразделения при одинаковом значении балла, т. е. задачи

Таблица 2

Фрагмент таблицы расчета рангов по группам научной продукции

Подразделение	Признак			
	R1	R2	R3	R _{ср.}
Подразделение 1	53	54	46	51
Подразделение 2	23	17	27	22,3
Подразделение 3	17	15	18	16,6

Таблица 3

Фрагмент промежуточных и итоговых данных

Подразделение	Сводные характеристики		
	Балл	R _{ср.}	Рейтинг
Кафедра 1	5	51	1
Кафедра 2	3	22,3	16
Кафедра 3	2	16,6	37

«спортивности» все же оказываются востребованными, и необходимо определить лидеров и отстающих в каждой качественной группе.

В то время как методика расчета средних рангов, проводимая по данным табл. 3, не должна представить затруднений, с расчетом баллов несколько сложнее.

Балл подразделения определяется значениями r и R по достаточно сложной логической формуле, смысл которой можно увидеть на рисунке. Для определения балла подразделения в системе координат строится плоская матрица, в одной вершине которой определяется точка с максимальными значениями рангов, а в другой – с минимальными. Разделив линию, соединяющую эти две точки, на четыре равных отрезка и спроецировав их координаты на оси абсцисс и ординат, мы разделим матрицу на пять неравных областей. В верхней части матрицы будут располагаться точки с наивысшими значениями всех рангов, в нижней – с наименьшими. Средняя, наибольшая по площади, часть будет включать в себя точки, координаты которых заданы либо срединными значениями рангов, либо одним высоким, другим – низким.

Для каждого подразделения определим значения r и R , минимального и максимального рангов. Внутри этой матрицы располагаются точки подразделений (P), координаты которых задаются из максимальным и минимальным рангом.

Если каждое подразделение задать точкой $P = (R; r)$ на плоскости, тогда они получают балл 1, 2, 3, 4 и 5 соответственно областям с этими номерами на рисунке. Приписываемые подразделениям баллы следует осмысливать как наглядный показатель «добротности»: чем выше балл (т. е. чем выше и минимальный, и максимальный ранги подразделения, рассчитанные отдельно по каждому типу научной продукции), тем выше эффективность и/или шире диапазон проводимых научных исследований, включая реализованный потенциал продукции для практического внедрения в науку, клинической практике и/или учебном процессе.

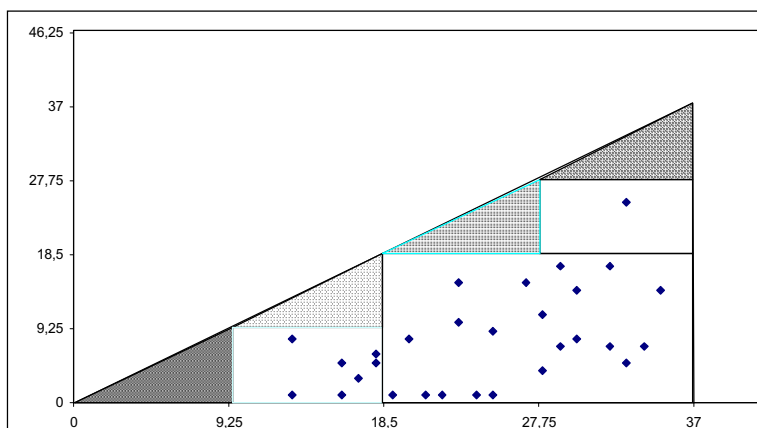
Таким образом, подразделение, получившее максимальный балл, имеет наивысшие результаты по подготовке всех типов научной продукции. Такая кафедра ока-

зывается лидером как в проведении научно-исследовательской работы, так и в проведении учебно-методической и клиничко-внедренческой работы.

Подразделения, приложившие максимальные усилия к производству только определенного рода продукции и не уделявшие внимания остальным сферам научной деятельности, получают средний балл. Такая ситуация может быть характерной для непрофильных или общеобразовательных кафедр вуза, основная задача которых – учебный процесс, а не проведение самостоятельных исследований или практическая деятельность. В эту же группу часто попадают коллективы кафедр, чьи силы сосредоточены на проведении научных изысканий, в то время как остальные сферы их деятельности остаются вне поля зрения руководителей. Не редко получается так, что среди этих коллективов есть кафедры, возглавляемые маститыми учеными, чьи заслуги по праву отмечены разного рода наградами и другими поощрениями, это авторы многих патентов и разработок. И за этим кажущимся внешним благополучием могут скрываться существенные недостатки в проведении учебно-методической или внедренческой работы. Поэтому появление в этой группе кафедры, считающейся лидером, требует отдельного анализа и особого внимания к ее работе.

Подразделения, получающие минимальный балл, фактически не ведут никакой работы по производству научной продукции или обеспечивают ее минимальный объем по всем направлениям и требуют особого внимания со стороны руководства вуза.

Впервые проведенная подобным образом оценка работы подразделений СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова привела к довольно неожиданным результатам. Так, несколько кафедр, научные достижения которых признаны не только в России, но и в мире и считающиеся одними из лучших и передовых, получили средний балл. Такой же балл оказался и у некоторых общеобразовательных кафедр (гуманитарного профиля), которые в медицинском вузе обычно считаются «второстепенными» и «непрофильными». Это заставило внимательно присмотреться к работе данных подразделений. Выяснилось, что на «передовых» кафедрах основной упор в работе был сделан на проведение научных исследований. Работа со студентами велась исключительно в рамках установленной программы, студенческое научное общество было крайне малочисленным, фактически замыкалось на нескольких талантливых студентах. Безусловно, полученная средняя оценка никоим образом не умаляла научных достижений коллективов этих подразделений, но в то же время показала серьезные недостатки в работе с молодежью, что для вуза также является первоочередной задачей. Представленные руководителям этих кафедр результаты позволили им сделать правильные выводы. И в следующие годы точки, соответствующие их коллективам, занимали верхнюю часть матрицы.



Распределение кафедр по баллам

Что касается гуманитарных кафедр, чья работа обычно казалась незаметной и менее важной в медицинском вузе, то выяснилось, что сотрудники некоторых из этих подразделений ведут куда более активную работу со студентами, чем казалось ранее. Широко развивалось сотрудничество с профильными вузами, проводились совместные конференции и исследования, на высоте оказалась учебно-методическая работа, особенно с иностранными студентами...

Данный метод позволяет установить как безусловных лидеров, так и подразделения, лидирующие только в одной области (например, проведение фундаментальных исследований). При необходимости и небольшой доработке метод может быть применен для оценки работы отдельных исследователей, что позволит с большей дифференцировкой подходить к распределению ограниченного количества ресурсов на проведение научных исследований, что, в свою очередь, не только явится дополнительным материальным стимулом для исследователей, но и повысит уровень проводимых исследований и престиж вуза в целом.

При использовании в построении матрицы иных показателей, связанных не с научной работой, а с педагогической (например, успеваемость студентов) или с клинической, возможно более полно оценить работу каждого кафедрального коллектива.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Маркусова, В. А.* В списках не значится. Как повысить рейтинг российских научных журналов / В. А. Маркусова // Поиск. – 2003. – № 3 (713). – С. 12.
2. *Михайлова, Е. А.* Основы бенчмаркинга / Е. А. Михайлова // Менеджмент в России и за рубежом. – 2001. – № 1. – С. 134–139.
3. *Laudel, G.* What do we measure by co-authorships? / G. Laudel // 8-th International Conference on Scientometrics and Informetrics, 2001.
4. *Trewyn, R. W.* Evaluating university research productivity: what's the ROI ... and who cares? / R. W. Trewyn // Evaluating Research Productivity. A Merrill Center publication on the Research Mission of Public Universities. – 2001. – № 105.
5. *Thomas, H.* Rosenquist Evaluating research productivity of individual investigators: chairmen's perspectives in a medical center, Evaluating Research Productivity / H. Thomas // A Merrill Center publication on the Research Mission of Public Universities. – 2001. – № 105.

© Е. В. Пармон, У. В. Лебедева, Э. Р. Бернгардт, 2009 г.
УДК 616.12-008.313.3:616.891

**Е. В. Пармон, У. В. Лебедева,
Э. Р. Бернгардт**

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова,
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени
академика И. П. Павлова

Проблема желудочковых нарушений ритма (ЖНР) остается одной из самых актуальных в кардиологии, что вызвано их широкой распространенностью, отрицательным влиянием на гемодинамику, способностью ухудшить течение других заболеваний и увеличивать риск ВС. Назначение специальной антиаритмической терапии лимитируется либо недостаточной эффективностью, либо возможными проаритмогенными эффектами. В настоящее время идет поиск новых подходов к ведению пациентов с ЖНР [8]. Значение психоэмоционального фактора в развитии ЖНР достаточно редко обсуждается в литературе, а аритмогенные механизмы стресса до конца не выяснены. Считается, что психоэмоциональные перегрузки приводят к активизации вегетативной нервной системы (НС) [5], что может вызвать возникновение аритмии. Механизм, по которому может реализовываться аритмогенный эффект, имеет двухуровневый характер – центральный, в котором принимают участие гипоталамус, кора головного мозга (*insula Reili* височной доли) и ГАМК-ергической системы, и периферический, представленный β-адрено- и холинорецепторами кардиомиоцитов. Высвобождение катехоламинов изменяет метаболизм миокарда, межклеточные взаимодействия, способствует «стресс-гипокалиемии», что в конечном итоге приводит к аритмии [1, 2]. Кроме того, ряд состояний (например, пассивные эмоции) сопровождаются холинергической активацией, подавляющей функцию синусового узла, способствующей возникновению миграции водителя ритма, активации центров автоматизма 2-го порядка и развитию экстрасистолии.

Ответ на стрессовую ситуацию во многом определяется личностными качествами пациента и особенностями вегетативной НС [4, 7]. В ряде случаев аритмии маскируют уже имеющиеся психоэмоциональные расстройства [7]. Психогенные желудочковые экстрасистолы отмечаются уже в начальной стадии депрессии и исчезают по выходе из нее [3]. А с другой стороны, у 70–80% больных с аритмией имеют место нервно-психические расстройства, которые чаще всего проявляются в виде ипохондрического и тревожно-депрессивного синдромов и панических атак. ЖНР могут провоцироваться уже самой регистрацией ЭКГ или, вернее, страхом многих боль-

ных перед этим обследованием; описана и нормализация ритма после проведения разъяснительной беседы.

Целью исследования была оценка психоэмоционального статуса и качества жизни у пациентов с неишемическими ЖНР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы 73 пациента (41 мужчина, средний возраст $42 \pm 8,2$ года) с неишемическими ЖНР высоких градаций (у 27 – ГБ I–II ст., у 7 – постмиокардитический кардиосклероз, у 4 – аритмогенная дисплазия сердца, у 12 – синдром соединительно-тканной дисплазии сердца, у 23 – идиопатические ЖНР). Большинство пациентов вели активный образ жизни (84,9%), состояли в браке (73,9%), имели среднее или высшее образование, занимались интеллектуальным трудом (58,9%). Желудочковая аритмия, в среднем, продолжалась на протяжении $5,3 \pm 5,2$ года, имела мономорфный парасистолический характер (71,2%), у 25 (34,2%) были эпизоды ЖТ. Всем пациентам было выполнено ЭКГ, холтеровское мониторирование, ЭХО-КГ, проба с физической нагрузкой, и аритмии были отнесены к неопасным формам (по J. T. Bigger, 1984): 38 человек (52,0%) не получали специальную антиаритмическую терапию, 35 – принимали β-адреноблокаторы, соталол или амиодарон.

Для исследования психических функций применялись следующие методики:

экспресс-методика «Интегративный тест тревожности» (ИТТ) (А. П. Бизюк, 1997), выявляющая уровни выраженности ситуативной (СТ-С) и личностной (СТ-Л) тревожности, выделяются 5 вспомогательных шкал, в которых оценивается СТ-С или СТ-Л. Единицы измерения СТ-С и СТ-Л – баллы и станаины (ст). Ниже 4 ст – низкий уровень тревожности; 4,5 или 6 ст – нормальный, от 7 ст и выше – высокий, наличие дезадаптации в отношениях и о наличии дисгармонии со средой в целом;

Mini-Mult – вариант многомерного опросника ММПИ (мичиганский многофакторный личностный опросник, Minnesota Multiphasic Personality Inventory) для экспресс-диагностики личностных черт. Разработанный В. М. Зайцевым (1981) сокращенный многофакторный опросник для исследования личности (СМОЛ) – русский вариант теста Mini-Mult (I. Kinkanon, 1968) адаптирован к нашим социальным условиям. Включает в себя шкалы, с помощью которых оцениваются особенности личности и актуальное психическое состояние. Единицы измерения: Т-баллы. Пограничные значения: 60–70 Т-баллов;

самооценочная шкала депрессии В. Зунга (W. Zung et al., 1984, в адаптации Т. Г. Рыбаковой, Т. Н. Балашовой, 1988) с целью исследования степени депрессивных переживаний вне зависимости от нозологической принадлежности, заполняется больным, оценивается в баллах (менее 50 – норма, 50–59 – легкое субдепрессивное состояние ситуативного или невротического генеза, 60–69 – субдепрессивное состояние или маскированная депрессия, 70 и выше – истинное депрессивное состояние);

краткий общий опросник оценки статуса здоровья (SF-36) для исследования качества жизни (КЖ). Этот рус-

скоязычный аналог опросника SF-36 («The Medical Outcomes Study Short Form 36 Items Health Survey», J. Ware et al., 1992) состоит из 36 вопросов. Оценка производится по 8 основным критериям.

Группой контроля стали 24 пациента с ИБС и ЖНР, сопоставимые по полу и возрасту.

Статистический анализ данных проводился с помощью программы SPSS с использованием непараметрических методов. При $p < 0,05$ разница считалась достоверной. Данные представлены в виде $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно у всех пациентов были выявлены особенности психоэмоционального статуса, выражающиеся в не вполне мотивированном снижении настроения, тревожности, снижении способности выполнять повседневные дела. Эти симптомы можно объяснить как наличием аритмии, так и имеющимися тревожно-депрессивными расстройствами. Психопатологическая симптоматика была представлена в основном расстройствами невротического регистра, практически всего спектра. В клинической картине преобладали: в 5,5% – генерализованное тревожное расстройство (стойкая и генерализованная тревога, не ограниченная определенными средовыми обстоятельствами), у 21,9% – панические расстройства (эпизодическая пароксизмальная тревога), у 9,5% – смешанное тревожное и депрессивное расстройство (наличие симптомов как тревоги, так и депрессии без отчетливого доминирования), у 5,5% – агорофобия (страх душных помещений, поездок в транспорте, толпы и др.). Астенические и сомато-вегетативные расстройства (неврастения), такие как немотивированное чувство усталости, невозможность расслабиться, раздражительность, расстройство сна, были отмечены у 20,5% обследованных лиц. Выраженных депрессивных расстройств выявлено не у кого не было.

Все пациенты отмечали плохую переносимость ЖНР в виде ощущений перебоев, сердцебиений, провалов и замирания; описывали хронические психотравмирующие ситуации, обусловленные у 35 человек семейно-бытовыми проблемами, у 17 – социальными, а у 15 – профессиональными факторами. 25 пациентов отмечали взаимосвязь между стрессовыми ситуациями и возникновением аритмии. С другой стороны, симптомы аритмии приводили к астенизации и тревоге у 15 человек. В ходе суточного мониторирования ЭКГ при сопоставлении данных с записями дневников у 14 пациентов удалось выявить совпадение по времени конкретной стрессовой ситуации и появлением или прогрессированием ЖНР вплоть до ЖТ.

1. Тревожные расстройства. Исходно уровень СТ-Л пациентов составлял $19,1 \pm 2,9$ балла ($6,1 \pm 0,5$ ст), ситуативной – $11,2 \pm 1,5$ балла ($4,1 \pm 0,6$ ст). Среди показателей вспомогательных шкал преобладали компоненты эмоционального дискомфорта (7,3 ст) и тревожной оценки перспектив (7,1 ст), превышая уровень условной нормы, что указывает на выраженные эмоциональные расстройства

и общую озабоченность будущим на фоне повышенной эмоциональной чувствительности.

У пациентов с ЖТ уровень СТ-Л составил $22,5 \pm 1,6$ балла ($7,3 \pm 0,4$ ст), что превышало границу условной нормы (7 ст), при этом преобладали астенический компонент тревожности и компонент эмоционального дискомфорта (7,2 ст и 7,2 ст). Был проведен сравнительный анализ группы пациентов с коронарогенными ЖТ, у которых показатели личностной тревожности составили $18,8 \pm 1,5$ балла и $6,1 \pm 0,5$ ст, а ситуативной тревожности – $14,6 \pm 1,5$ балла и $4,8 \pm 0,5$ ст. Этот уровень был достоверно ниже по сравнению с группой пациентов с некоронарогенными ЖНР. Преобладал достаточно высокий астенический компонент тревожности ($6,0 \pm 0,5$), что указывает на быструю утомляемость, слабость и пассивность этих пациентов.

2. Депрессивные расстройства. Результаты исследования по самооценочной шкале В. Зунга показали, что выраженных депрессивных расстройств ни у кого не было выявлено. Уровень депрессии у пациентов с одиночными и парными ЖЭК составил $44,5 \pm 1,6$ балла, при ЖТ – $46 \pm 2,3$ балла, т. е. также был в пределах нормы. Однако выявленные показатели уровня депрессии в совокупности с имеющимися жалобами предполагали наличие субдепрессивного фона настроения.

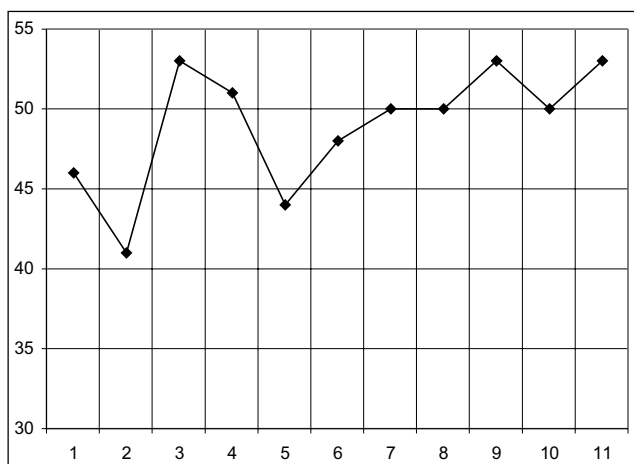
Уровень депрессии у пациентов с ИБС и ЖНР достоверно не отличался от уровня у пациентов с некоронарогенными ЖНР и составил $45,5 \pm 2,3$ балла.

3. Типологические профили личности. Усредненный личностный профиль располагался в пределах нормы без психопатологизации (рисунок).

На профиле преобладали шкалы тревожности (Pt) ($53,56 \pm 3,1$) и (Ma) оптимистичности ($52,91 \pm 3,3$), что может свидетельствовать о повышенной тревожности, застенчивости, чувстве неудовлетворенности. Достоверных различий по группам пациентов с разными видами аритмии не выявлено. У пациентов с ИБС усредненный личностный профиль также располагался в пределах нормы, превалировали шкалы ипохондрии Hs ($54 \pm 2,2$) и мании Ma ($54,3 \pm 2,3$).

4. Качество жизни. Результаты тестирования качества жизни у пациентов с некоронарогенными ЖНР представлены в таблице.

Пациенты с ЖА испытывали значительное влияние заболевания на повседневную жизнедеятельность в плане ограничения физической активности по сравнению с нормальными показателями, что в значительной степени обусловлено эмоциональной реакцией на болезнь (нозогенными расстройствами), фиксацией внимания на своем физическом состоянии, ипохондрическими тенденциями. Для пациентов с ЖТ наиболее актуальны и обременительны были эмоциональные проблемы, неврастенический и дисфорический компоненты. Пациенты с ЖТ наиболее остро ощущали влияние заболевания на свою повседневную жизнедеятельность, что, по-видимому, связано с изначальной предрасположенностью к нарушениям психической адаптации и, возможно, развитию функциональных расстройств. В группе пациентов с ИБС КЖ достоверно различалось по шкалам ФА, РФ и СА.



Типологический профиль СМОЛ пациентов с некоронарогенными желудочковыми нарушениями ритма сердца

Примечание: шкалы СМОЛ: 1 – L – «ложь», 2 – F – «достоверность»; 3 – K – «коррекция», 4 – HS – «ипохондрия», 5 – D – «депрессия», 6 – HY – «истерия», 7 – PD – «асоциальная психопатия», 8 – PA – «паранойя (подозрительность)», 9 – PT – «психастения (тревожность)», 10 – SC – «шизофрения (индивидуалистичность)», 11 – MA – «мания (оптимистичность)»

ЖНР, даже если они не являются жизненноопасными, могут сопровождаться неприятными ощущениями. По дневникам холтеровского мониторинга, при съемке ЭКГ и проведении пробы с ФН было отмечено совпадение появления аритмии с тягостными ощущениями пациента. Более того, почти у половины больных имели место тревожно-депрессивные расстройства: невротического характера, с преобладанием панических расстройств (22%), астенические и сомато-вегетативные (неврастения) (20,5%), что отчасти связано с плохой субъективной переносимостью аритмии. Происходят изменения в психоэмоциональной сфере, обусловленные реакцией личности на имеющиеся нарушения ритма. В нашем исследовании у пациентов с ЖНР уровни тревожности (особенно личностной) и депрессии находились на верхней

границе нормы, что согласуется с литературными данными [1]. Но, учитывая имеющиеся жалобы и данные анамнеза, можно судить о несколько повышенном уровне тревожности в целом по группе. Повышенное значение шкал эмоционального дискомфорта тревожной оценки перспектив указывает на выраженные эмоциональные расстройства и общую озабоченность будущим на фоне повышенной эмоциональной чувствительности. Кроме того, преобладающей шкалой в личностных профилях была шкала психастении, что также указывает на повышенную тревожность этих пациентов. И в отношении депрессии, несмотря на пограничные цифры, учитывая имеющиеся жалобы, можно говорить о субдепрессивном фоне настроения. Динамика профиля личности не изменена, но выявляется повышенная тревожность и их постоянная «готовность» к возможным новым приступам аритмии, застенчивость, чувство неудовлетворенности.

При этом клиническая картина психических расстройств в незначительной мере зависит от этиопатогенетического варианта аритмии и в большей степени детерминирована тяжестью соматического состояния по клиническим критериям. Так, обращает на себя внимание психоэмоциональное состояние пациентов с ЖТ, у которых был выявлен повышенный уровень тревожности, повышенная эмоциональная напряженность и эмоциональные расстройства, преобладание тревожности, быстрой утомляемости, эмоционального дискомфорта, что косвенно указывает на повышенную эмоциональную напряженность и имеющиеся эмоциональные расстройства, а с другой стороны, на преобладание в структуре тревожности быстрой утомляемости. Это, с одной стороны, связано с более выраженными субъективными ощущениями аритмиями, а с другой, указывает на имеющиеся выраженные расстройства эмоциональной сферы, сопряженные с ажитацией, истощенностью в результате имеющейся аритмии.

В группе сравнения у больных ИБС показатели тревожности были ниже, преобладал астенический компонент, также был выявлен субдепрессивный фон настроения, отличался и усредненный личностный профиль, отражающий фиксированность больных на своих болезненных переживаниях, повышенное внимание к факту заболевания, стремление снижать сочувствие у окружающих.

В целом полученные данные позволяют говорить об определенных изменениях психоэмоционального состояния, тревожно-депрессивных расстройствах пациентов с некоронарогенными ЖНР. Можно предположить, что тревожность и депрессия имеют сложный генез, имеющий как первичный по отношению к заболеванию личностный и социальный характер, отражающийся на качестве психоэмоционального состояния больного, так и вторичный, соматогенный характер, проявляющийся

Показатели качества жизни у больных с различными видами желудочковых нарушений ритма

Шкалы SF-36	ОиПЖЭ (M±m)	ЖТ (M±m)
ФА	69,4±4,2	72,2±6,8
РФ	37,1±7,3	48,1±10,4
Б	72,2±4,1	62,4±6,9
ОЗ	54,3±2,8	47,9±7,1
ЖС	46,9±3,8	49,6±6,7
СА	68,5±4,7	59,8±9,2
РЭ	62,2±7,8	42,9±11,8
ПЗ	58,9±3,4	57,3±5,0
Итоговый показатель физического здоровья	24,1±0,2	24,0±0,3
Итоговый показатель психического здоровья	66,0±1,3	63,7±2,2
Общий показатель здоровья	45,0±0,6	43,9±1,1

Примечание: ФА – физическая активность, РФ – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, Б – роль болевых ощущений в ограничении жизнедеятельности, ОЗ – общее здоровье, ЖС – жизнеспособность, жизненный тонус, СА – социальная активность, РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, ПЗ – психическое здоровье, ЖЭК – одиночные и парные желудочковые эктопические комплексы, ЖТ – желудочковая тахикардия.

ся, в том числе, и в появлении различных отклонений в сердечно-сосудистой системе. Полученные знания о психоэмоциональном состоянии пациентов с ЖНР позволяют ставить вопрос об определенных методах психофармакологического воздействия, которые могут быть весьма полезны, а иногда и достаточны.

ВЫВОДЫ

У пациентов с желудочковыми нарушениями ритма выявлен ряд особенностей психоэмоционального статуса в виде признаков умеренно выраженного уровня тревожности, эмоциональной лабильности, наличия субдепрессивного фона настроения, что при плохой субъективной переносимости аритмии требует психологического обследования пациентов и возможной психофармакологической коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кушаковский, М. С. Аритмии сердца / М. С. Кушаковский. – 2-е изд. – СПб. : Фолиант, 1998. – 638 с.
2. Меерсон, Ф. З. Первичное стрессовое повреждение миокарда и аритмическая болезнь сердца. Ч. 1, 2 / Ф. З. Меерсон // Кардиология. – 1993. – № 4. – С. 50–64.
3. Плетнев, Д. Д. Болезни сердца / Д. Д. Плетнев. – М. ; Л. : Биомедгиз, 1936. – 334 с.
4. Школьникова, М. А. Жизнеугрожающие аритмии у детей / М. А. Школьникова. – М. : Нефтяник, 1999. – 230 с.
5. Benson, H. The relaxation response: your inborn capacity to counteract the harmful effects of stress / H. Benson, I. Goodale // J. Fla. Med. Assoc. – 1981. – № 68. – P. 265–267.
6. Fricchione, G. L. Psychiatric aspects of patients with malignant ventricular arrhythmias / G. L. Fricchione, S. C. Vlay // Am. J. Psychiatry. – 1986. – Vol. 143. – P. 1518–1526.
7. Lown, B. Neural activity and ventricular fibrillation / B. Lown, R. L. Verrier R.L. // N. Eng. J. Med. – 1976. – Vol. 294. – P. 1165–1170.
8. Zipes, D. P. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management

of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death / D. P. Zipes, A. J. Camm // J. of the Am. College of Cardiology. – 2006. – Vol. 48. – № 5. – P. 247–346.

РЕЗЮМЕ

Е. В. Пармон, У. В. Лебедева, Э. Р. Бернгардт

Психоэмоциональное состояние пациентов с желудочковыми нарушениями ритма

Значение психоэмоционального фактора в развитии желудочковой аритмии достаточно редко обсуждается в литературе. Целью исследования была оценка психоэмоционального статуса и качества жизни у пациентов с неишемическими ЖНР. Использовались методы, основанные на тестировании психических функций пациентов. Были выявлены особенности психоэмоционального статуса в виде признаков умеренно выраженного уровня тревожности, эмоциональной лабильности, наличия субдепрессивного фона настроения, что при плохой субъективной переносимости аритмии требует психологического обследования пациентов и возможной психофармакологической коррекции.

Ключевые слова: желудочковая аритмия, психоэмоциональное состояние.

SUMMARY

E. V. Parmon, U. V. Lebedeva, E. R. Berngardt

Psychoemotional status in patients with ventricular arrhythmias

Psychoemotional status in patients with ventricular arrhythmias is rarely discussed in the literature. The aim of this study was estimation of psychoemotional status and quality of life in patients with nonischemic ventricular arrhythmias. Methods based on tests of psychical function of patients were performed. Moderate level of anxiety, emotional lability, subdepressive mood were revealed. Psychological testing and special psychopharmacological treatment are to be considered for this group of patients.

Key words: ventricular arrhythmia, psychoemotional status.

© С. А. Шестакова, Л. А. Александрова, И. В. Александров, 2009 г.
УДК 616.153.455.008.64:612.015.32:616.83]-092.4

**С. А. Шестакова, Л. А. Александрова,
И. В. Александров**

ОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ИНСУЛИНОВОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ И ПОСЛЕ ЕЕ КУПИРОВАНИЯ

Кафедра патофизиологии, отдел биохимии Научно-исследовательского центра Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Интенсивная инсулинотерапия сахарного диабета (СД) и эндогенная гиперинсулинемия у больных с инсулиновой поджелудочной железой нередко осложняются гипогликеми-

ей. Повторные эпизоды тяжелой гипогликемии, приводящей к избирательному повреждению нейронов в отдельных областях головного мозга, создают высокую вероятность формирования постгипогликемической энцефалопатии [11, 12]. Согласно современным представлениям, одним из ключевых событий в повреждении ткани головного мозга при различных его поражениях является оксидантный стресс. В ряде исследований показана активизация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в ткани головного мозга при СД [2, 3, 15, 16]. Установлена связь между снижением буферной емкости системы антиоксидантной защиты (САЗ), активизацией процессов ПОЛ и структурными изменениями клеточных элементов ткани головного мозга в динамике течения экспериментального СД [10]. Значительно меньше известно об оксидантном статусе (ОС) головного мозга при гипогликемии и в период восстановления после ее купирования глюкозой [8, 17].

Цель данной работы состояла в оценке ОС некоторых отделов головного мозга крыс при однократном эпизоде

тяжелой гипогликемии, индуцированной инсулином, и после ее купирования глюкозой.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

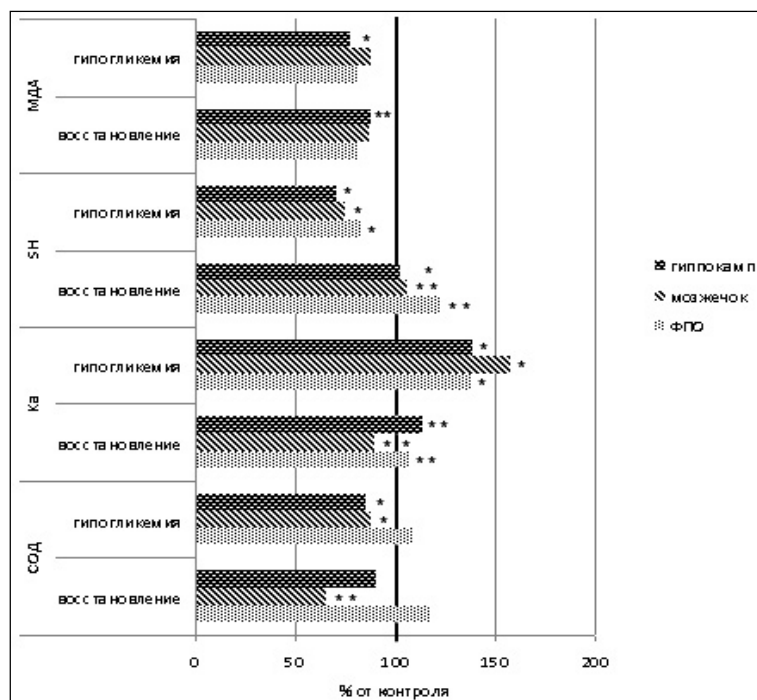
Опыты проведены на крысах-самцах линии Wistar массой 180–250 г (питомник «Рапполово» Ленинградской области). Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном световом режиме и свободном доступе к пище и воде. Выполнены 2 серии опытов. В 1-й серии у крыс после 20-часовой пищевой депривации индуцировали острый гипогликемический синдром введением человеческого инсулина («Хумулин» P. Lilli, S. A. France (France) в дозе 20 ЕД/кг массы тела внутримышечно. Контрольным животным вводили физиологический раствор в том же объеме. Во 2-й серии опытов у крыс так же воспроизводили острый гипогликемический синдром, а затем купировали его введением в желудок 20%-го раствора глюкозы. Тяжесть гипогликемии оценивали на основании клинических симптомов, включая неподвижность, гипотионию, утрату постуральных рефлексов и по уровню глюкозы в крови. Концентрацию глюкозы в крови определяли до и после введения инсулина с помощью глюкометра (глюкотренд, Рош Диагностика, Швейцария). Полученные после декапитации крыс под эфирным наркозом и извлеченные на холоде образцы мозга – фронто-парие- тальные отделы (ФПО), мозжечок (М) и гиппокамп (ГП) – замораживали при -20°C и оставляли до проведения биохимического анализа. Гомогенаты образцов мозговой

ткани готовили с помощью стеклянных гомогенизаторов в 50 мкМ Na-фосфатном буфере (рН 7,4) в соотношении 1:9 с последующим центрифугированием при 1000 g в течение 20 мин. ОС в исследованных образцах оценивали по изменению уровня конечного продукта ПОЛ малонового диальдегида (МДА) и САЗ, контролируемой по суммарной супероксиддисмутазной (СОД) активности, индексу активации ПОЛ (K_a) и концентрации SH-групп методами, описанными ранее [1]. Индекс K_a оценивали по степени активации ПОЛ ионами Fe^{2+} [4]. Белок в гомогенатах определяли по Лоури, общие липиды – с использованием набора реактивов фирмы «Синтакон». Результаты исследования обработаны с помощью программ Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 1-й серии опытов в среднем через 2 часа после введения крысам инсулина отмечались обездвиженность, заторможенность, гипотиония, у некоторых животных – появление судорог, утрата постуральных рефлексов и кома. Концентрация глюкозы в крови снижалась до 1 ммоль/л и ниже при исходной $4,2 \pm 0,5$ ммоль/л. При этом у опытных животных концентрация МДА в исследуемых отделах мозга практически не отличалась от контроля, за исключением гиппокампа, в котором уровень МДА был снижен на 22% по сравнению с контролем ($p < 0,05$, рисунок). Индекс K_a у крыс с острой гипогликемией увеличивался во всех исследованных отделах мозга, в наибольшей степени в мозжечке, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Общая СОД-активность в гомогенатах мозжечка и гиппокампа крыс при острой гипогликемии была снижена на 20% по сравнению с контролем ($p < 0,05$), а в ФПО значимо не изменилась. Во всех исследованных отделах мозга отмечено уменьшение концентрации свободных SH-групп по сравнению с контролем ($p < 0,05$), при этом наиболее выраженным оно было в гиппокампе – на 40% от контрольного уровня. Это указывает на снижение САЗ в данных отделах головного мозга при острой гипогликемии.

Во 2-й серии опытов через 2 ч после купирования гипогликемии (концентрация глюкозы в крови 3,2–4,4 ммоль/л) концентрация МДА в гомогенатах ФПО и мозжечка практически не изменилась, тогда как в гиппокампе существенно повысилась ($p < 0,05$) и почти достигла контрольного уровня ($p > 0,05$). Отмечалась активизация САЗ в исследованных отделах головного мозга. На это указывает уменьшение K_a до контрольного уровня в ФПО и гиппокампе, а также снижение на 37% в мозжечке по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Общая СОД-активность в восстановительный период в ФПО оставалась в пределах нормальных колебаний, в ткани гиппокампа СОД несколько повысилась и приблизилась к таковой в контроле, а в ткани мозжечка она снизилась на 20% по сравнению с периодом острой гипогликемии и была на



Изменение концентрации МДА и SH-групп, индекса активации K_a и СОД-активности (% от контроля) в различных отделах головного мозга крыс при острой гипогликемии и в период восстановления:

* – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** – $p < 0,05$ по сравнению с группой острой гипогликемии

40% ниже, чем в контроле ($p < 0,05$). Концентрация свободных SH-групп повысилась в ткани всех исследованных отделов мозга по сравнению с их содержанием в период острой гипогликемии ($p < 0,01$). При этом в ткани мозжечка и гиппокампа концентрация SH-групп нормализовалась, а в ФПО несколько превысила контрольный уровень ($p < 0,05$).

Полученные данные о значимом уменьшении уровня МДА в гиппокампе у опытных крыс позволяют говорить о некотором ослаблении процессов ПОЛ в этом отделе мозга при острой гипогликемии. Снижение интенсивности ПОЛ может быть обусловлено влиянием гиперинсулинемии на метаболизм липидов: уменьшением содержания субстрата окисления – свободных жирных кислот (СЖК) – вследствие угнетения липолиза. Показано, что при острой гипогликемии концентрация СЖК в крови крыс снижалась на 43% [9]. Кроме того, инсулин способствует утилизации перекисей и оказывает влияние на структурно-функциональные свойства клеточных мембран [6]. Ослабление процессов ПОЛ при острой гипогликемии отчасти может быть связано и с уменьшением образования свободных радикалов (в первую очередь, супероксидного анион-радикала) при аутоокислении глюкозы в условиях резкого падения ее концентрации. Это подтверждается повышением индекса K_a при острой гипогликемии, что косвенно указывает на недоокисленность липидов в ткани гиппокампа на фоне сниженных показателей антиоксидантной защиты – СОД и концентрации SH-групп. В ситуации, обратной инсулиновой гипогликемии, т. е. при инсулиновой недостаточности и гипергликемии, как у больных СД I типа, так и у животных с экспериментальным СД, наблюдались выраженная активизация процессов липопероксидации и снижение их интенсивности после введения в организм инсулина [7, 13]. Близкие к нашим результаты описаны в работе [8]: уровни МДА и диеновых конъюгатов в больших полушариях и стволе головного мозга у крыс в состоянии гипогликемической комы значимо не изменялись, и это положение сохранялось через 30 мин после введения глюкозы. Однако у мышей в состоянии гипогликемической комы [17] содержание МДА в полушариях мозга было выше, чем в контрольной группе и в группе мышей с уровнем гликемии 1–2 ммоль/л. Противоречивость скудных данных о влиянии острой гипогликемии на интенсивность ПОЛ, по-видимому, объясняется видовыми различиями подопытных животных, не одинаковой чувствительностью их головного мозга к гипогликемии, а также исследованием разных отделов головного мозга, отличающихся по нейрохимическим, функциональным и метаболическим свойствам.

Отсутствие изменений в СОД-активности ФПО мозга крыс как с острой гипогликемией, так и в восстановительный период по сравнению с контрольной группой согласуется с данными авторов, также не наблюдавших изменения СОД-активности в больших полушариях головного мозга у крыс и мышей, находившихся в гипогликемической коме [8, 17], а также в эритроцитах крови волонтеров с индуцированной инсулином тяжелой гипогликемией [14]. В то же время в стволе мозга у крыс, находившихся в коме,

отмечены снижение активности СОД и ее нормализация через 30 мин после купирования ее глюкозой [8]. Снижение активности СОД, по-видимому, обусловлено истощением энергетических ресурсов при тяжелой гипогликемии, вызванной избыточными дозами инсулина. На это указывает восстановление ферментативной активности в гиппокампе, но не в мозжечке в ранний период после введения животным глюкозы. Снижение концентрации SH-групп во всех исследованных нами отделах мозга при острой гипогликемии и нормализация ее в восстановительном периоде, по-видимому, связаны с метаболизмом глутатиона, поскольку основной вклад в пул свободных SH-групп клетки вносит восстановленный глутатион (GSH). При тяжелой гипогликемии недостаток восстановительных эквивалентов $NADPH_2$ вследствие снижения скорости пентозофосфатного пути метаболизма глюкозы (дефицит субстрата) лимитирует восстановление окисленного глутатиона. Описано [8] значимое снижение активности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы в больших полушариях и стволе мозга у крыс, находившихся в гипогликемической коме, индуцированной гиперинсулинемией. Уменьшение концентрации GSH при острой гипогликемии возможно также путем прямого репрессивного влияния инсулина на ферменты синтеза GSH. Так, введение крысам инсулина (1,5 ЕД/кг) вызывало снижение активности глутатионпероксидазы и концентрации GSH в ткани головного мозга, соответственно, через 1 и 5 часов после введения без изменения активности ферментов катаболизма глутатиона [5].

Таким образом, при острой инсулиновой гипогликемии окислительный статус разных отделов головного мозга неодинаков. Выявленные различия в состоянии окислительного статуса исследуемых отделов мозга мало зависят от их чувствительности к инсулину, поскольку во всех этих отделах мозга весьма высока плотность инсулиновых рецепторов [18]. По-видимому, в большей степени они обусловлены регионарными особенностями микроциркуляции, нейрохимии и метаболизма и нуждаются в более углубленном исследовании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова, Л. А. Оценка антиоксидантной эффективности фитотерапии больных дисциркуляторной энцефалопатией / Л. А. Александрова, М. Л. Поспелова, О. Д. Барнаулов // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2000. – № 7 (4). – С. 73–77.
2. Баранцевич, Е. Р. Метаболическая терапия в кардиологии, эндокринологии, неврологии / Е. Р. Баранцевич [и др.] // Материалы междунаrod. симп. – СПб., 1998. – С. 25–29.
3. Григоренко, Г. А. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантных систем нервной ткани при экспериментальной диабетической нейропатии и корригирующий эффект альфа-липовой кислоты / Г. А. Григоренко, С. А. Шестакова // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2003. – № 10 (3).
4. Журавский, С. Г. Природный антиоксидант L-карнозин тормозит интенсификацию ПОЛ в структурах слухового анализатора в условиях хронической экспозиции аминокликозидных антибиотиков / С. Г. Журавский [и др.] // БЭБиМ. – 2004. – № 138 (10). – С. 408–412.
5. Колесниченко, Л. С. Влияние инсулина и адреналина на активность ферментов метаболизма глутатиона и его концентрацию

в органах крыс / Л. С. Колесниченко [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 1994. – № 40 (3). – С. 42–44.

6. Максина, А. Г. Влияние инсулина на развитие перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов при инсулинзависимом сахарном диабете / А. Г. Максина [и др.] // Биофизика. – 1997. – № 42 (3). – С. 671–674.

7. Старосельцева, Л. К. Перекисное окисление липидов у больных сахарным диабетом 1 типа. / Л. К. Старосельцева [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 1986. – 32(1). – С. 19–22.

8. Телушкин, П. К. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов, активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ и протеаз в мозге крыс при многократном введении инсулина / П. К. Телушкин // Проблемы эндокринологии. – 1998. – № 44. – С. 35–38.

9. Телушкин, П. К. Показатели метаболизма у крыс при многократной инсулиновой гипогликемии / П. К. Телушкин [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2006. – № 55 (5). – С. 44–47.

10. Шестакова, С. А. Антиоксидантная защита и структурные изменения в головном мозге у крыс при экспериментальном сахарном диабете / С. А. Шестакова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2006. – № 55 (5). – С. 37–43.

11. Auer, R. N. Hypoglycemic brain damage / R. N. Auer // Stoke. – 1986. – № 17 (4). – P. 699–708.

12. Auer, R. N. Hypoglycemic brain damage: effect of a dihydropyridine calcium channel antagonist in rats / R. N. Auer, L. G. Anderson // Diabetologia. – 1996. – № 39 (2). – P. 129–234.

13. Habib, M. P. Effect of diabetes, insulin, and glucose load on lipid peroxidation in the rat / M. P. Habib, F. D. Dickerson, F. D. Moradian // Metabolism. – 1994. – № 43. – P. 1442–1445.

14. Koska, J. Insulin, catecholamines, glucose and antioxidant enzymes in humans / J. Koska [et al] // Physiol. Res. – 2000. – № 49 (Suppl. 1). – P. S95–S100.

15. Kumar, J. S. Effect of diabetes on levels of lipid peroxides and glycolipids in rat brain / J. S. Kumar, V. P. Menon // Metabolism. – 1993. – № 42 (11). – P. 1435–1439.

16. Mukherjee, B. Lipid peroxidation, glutathione levels and changes glutathion-related enzyme activities in streptozotocin-induced diabetic rats / B. Mukherjee, J. R. Mukherjee, M. Chatterjee // Immunol. Cell. Biol. – 1994. – № 72 (2). – P. 109–114.

17. Patockova, J. Oxidative stress in the brain tissue of laboratory mice with acute post insulin hypoglycemia / J. Patockova [et al] // Physiol. Res. – 2003. – № 52. – P. 131–135.

18. Schulingkamp, R. J. Insulin receptors and insulin action in the brain: review and clinical implications / R. J. Schulingkamp [et al] // Neurosci Biobehav Rev. – 2000. – № 24 (8). – P. 855–872.

РЕЗЮМЕ

С. А. Шестакова, Л. А. Александрова, И. В. Александров

Оксидантный статус ткани головного мозга крыс при острой инсулиновой гипогликемии и после ее купирования

Изучали изменение уровня малонового диальдегида (МДА), супероксид-дисмутазной активности (СОД), концентрации SH-групп и индекса липопероксидации (K_a) в мозжечке (М), гиппокампе (ГП) и фронтотригеминальных отделах (ФТО) головного мозга крыс после однократного эпизода тяжелой гипогликемии, индуцированной инсулином (ИГ), и последующего ее купирования введением глюкозы. ИГ (глюкоза крови около 1 ммоль/л) сопровождалась снижением антиоксидантной защиты: увеличением K_a и уменьшением концентрации SH-групп во всех исследованных отделах мозга, снижением на 20% активности СОД в М и ГП, а также уменьшением концентрации МДА в ГП. Введение глюкозы привело к снижению K_a и увеличению уровня SH-групп во всех отделах мозга, к нормализации активности СОД в ГП и резкому снижению в мозжечке.

Ключевые слова: головной мозг, инсулиновая гипогликемия, липопероксидация, супероксид дисмутаза, малоновый диальдегид, SH-группы.

SUMMARY

S. A. Shestakova, L. A. Alexandrova, I. V. Alexandrov

Oxidative status of rat brain tissues at insulin-induced acute hypoglycemia and after its reduction

The aim of this study was to ascertain the influence of insulin-induced acute hypoglycemia on oxidative stress in the brain tissue. Hypoglycemia was induced in rats by intramuscular administration of insulin at a dose 20 IU/kg. The peak effect of insulin was demonstrated by hypotonia or atonia of the tested animals. Restoration of normoglycemia was attained by intragastric administration of 20% glucose. The results showed that in severe hypoglycemia (blood glucose concentration around 1.0 mmol/l) the level of malondialdehyde (MDA) in the brain tissue was not higher than that in normoglycemic controls (glycemia 4.2±0.5 mmol/l). Both superoxide dismutase (SOD) enzyme activity and SH concentration were decreased in the hippocampus and the cerebellum of severe hypoglycemic rats but the index of lipoperoxidation K_a was increased. The glucose administration decreased K_a values and normalized SOD activity in the hippocampus but decreased these indices in the cerebellum, and normalized SH concentration in all brain regions under study.

Key words: brain tissue, insulin-induced hypoglycemia, malondialdehyde, lipoperoxidation; superoxide dismutase, SH-groups.

© Коллектив авторов, 2009 г.

УДК 616.24-036.12-07:615.837.3]:616.26

Е. Г. Суркова, А. Л. Александров,
В. Е. Перлей, А. Ю. Гичкин

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ДИАФРАГМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

НИИ Пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает одно из ведущих мест среди всех причин смерти в промышленно развитых странах (ВОЗ, 2003). Смертность от ХОБЛ в Санкт-Петербурге составляет 14,5 на 100 тыс. населения [4]. Легочная гипертензия (ЛГ) и хроническое легочное сердце (ХЛС) являются наиболее частыми и облигатными осложнениями ХОБЛ, приводящими к летальному исходу [5, 11]. ХЛС занимает второе место в структуре общей смертности больных ХОБЛ, уступая лишь дыхательной недостаточности. Степень влияния функциональной активности диафрагмы на развитие дыхательной недостаточности и формирование хронического легочного сердца у этой категории больных до настоящего времени не выяснена и поэтому нуждается в детальном изучении [2]. В связи с этим своевременное выявление дисфунк-

ции диафрагмы и ее места среди других причин, приводящих к развитию ХЛС, чрезвычайно важно для оценки состояния больного, выбора адекватной терапии, улучшения прогноза и качества жизни этих пациентов.

До настоящего времени основным методом оценки функции дыхательных мышц оставались тесты функции внешнего дыхания (ФВД). Наиболее простыми из них являлись оценка максимального инспираторного и экспираторного давлений в полости рта. К недостаткам метода относится его зависимость от кооперации с больным и «нефизиологичность» дыхательного маневра [1].

Альтернативным методом, позволяющим оценить функцию диафрагмы, является ультразвуковое сканирование. К преимуществам ультразвукового метода относится возможность визуализации диафрагмы на протяжении дыхательного цикла в реальном масштабе времени. Кроме того, метод позволяет отдельно оценивать состояние анатомических составляющих диафрагмы – мышечного и сухожильного, с высокой точностью определять толщину, подвижность, геометрию диафрагмы, проводить исследование даже у пациентов с выраженной одышкой и гиперинфляцией легких.

Однако до сих пор посредством ультразвукового метода различные исследователи оценивали либо высоту стояния купола диафрагмы и определяли толщину диафрагмальной мышцы у больных ХОБЛ в зависимости от степени дыхательной недостаточности [7], либо оценивали экоструктуру диафрагмы и степень ее утончения на высоте вдоха [10]. И. И. Бузуева, Е. Е. Филюшкина, М. Д. Шмерлинг, (1986) производили морфометрический анализ изменений ультраструктуры мышечных волокон диафрагмы при физических нагрузках. Ю. П. Макеев (1998) изучал роль сократительной слабости диафрагмы в патогенезе недостаточности кровообращения у больных ХОБЛ. О. Н. Сивякова, О. А. Мажарова (1997), выявляя степень утомления диафрагмальной мышцы, определяли толщину мышечной части и экскурсию диафрагмы.

В то же время для наиболее полной оценки нарушений функционального состояния диафрагмы и ее роли в формировании ХЛС необходимо иметь информацию не о вышеперечисленных показателях, а о наиболее информативных – таких как скорость экскурсии мембранозной и мышечной частей диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании, толщина мышечной части диафрагмы на вдохе и выдохе, фракция утолщения мышечной части диафрагмы и ряде других. Однако подобные показатели до сих пор не определялись.

Таким образом, оценка диагностических и прогностических возможностей ультразвуковых методов исследования для выявления как начальной дисфункции диафрагмы, так и ее роли в формировании артериальной легочной гипертензии с исходом в хроническое легочное сердце продолжает представлять особый интерес.

Цель работы: определение роли дисфункции диафрагмы в формировании и прогрессировании нарушений легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Задачи исследования:

- 1) разработка ультразвуковых критериев выявления дисфункции диафрагмы;
- 2) выявление дисфункции диафрагмы у больных ХОБЛ;
- 3) определение показателей, характеризующих функциональные резервы диафрагмы у больных ХОБЛ.

На базе НИИ Пульмонологии в течение трех лет (2005–2008) обследованы 60 больных ХОБЛ, составивших три группы.

Больные 1 группы – 35 человек, со среднетяжелым течением ХОБЛ (средний возраст – $56 \pm 7,5$ года), больные 2 группы – 25 человек (средний возраст – $60 \pm 5,3$ года) с тяжелым течением ХОБЛ и 10 добровольцев (средний возраст – $55,3 \pm 5,5$ года) без легочно-сердечной патологии в качестве контрольной группы.

Пациенты 1 группы предъявляли жалобы на одышку с затруднением выдоха, усиливающуюся при нагрузке, периодическую слабость, быструю утомляемость. Стаж курения составил 15–20 лет (15–20 сигарет в день), длительность заболевания – 7–10 лет. При объективном осмотре имелось увеличение частоты дыхания до 20–24 в минуту (дыхательная недостаточность 1–2 степени), аускультативно-жесткое дыхание, небольшое количество сухих хрипов в обоих легких, умеренно выраженные признаки эмфиземы легких. Показатели ФВД: $ОФВ_1$ – 60–80% от должной величины, снижение индекса Тиффно до 60%.

Больные 2 группы жаловались на постоянную одышку, слабость, быструю утомляемость. Пациенты имели стаж курения более 10–15 лет (20–30 сигарет в день), длительность заболевания – 12–17 лет. При объективном осмотре частота дыхания достигала 26–28 в минуту (дыхательная недостаточность 2–3 степени), аускультативно-жесткое дыхание с усилением выдоха и наличием разнокалиберных сухих хрипов в обоих легких в значительном количестве, наличием признаков эмфиземы легких. Показатели ФВД: $ОФВ_1$ – 40–60% от должной величины, снижение индекса Тиффно до 40–60%.

Всем пациентам проводилось исследование функциональной активности диафрагмы с параллельной регистрацией ЭКГ и реопневмограммы с помощью ультразвуковой диагностической системы экспертного класса VIVID 7 Dimension GE (США), матричный конвексный датчик с несущей частотой 2,0–4,0 МГц. Для построения изображений использовались В-, М- и анатомический М-режимы сканирования. Локация диафрагмы осуществлялась из правого подреберья, по среднеключичной линии. Определялись высота стояния купола диафрагмы (ВС КД), скорость экскурсии купола диафрагмы (СЭ КД), фракция утолщения мышечной части диафрагмы (ФУт), скорость сокращения мышечной части диафрагмы (СС МД), скорость расслабления мышечной части диафрагмы (СР МД) при спокойном (СД) и форсированном (ФД) дыхании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для всех больных ХОБЛ было характерно статистически достоверное снижение высоты стояния купола диафрагмы (ВС КД – $4,4 \pm 0,19$ см) по сравнению со здоровыми

Скоростные показатели функционального состояния диафрагмы в разные фазы дыхательного цикла при спокойном и форсированном дыхании

Параметр	ХОБЛ общ. (n=60)	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=25)	Контроль (n=10)
ВС КД	4,4±0,19	4,62±0,08 #	4,18±0,14	7,05±0,06 *+
Э СД	2,00±0,52	2,07±0,68	1,90±0,49	1,35±0,32 *+
Э ФД	3,90±1,25	4,17±0,11 #	3,57±0,26	5,20±0,92 +
СЭ КД вдох СД	2,66±0,10	2,91±0,13 #	2,41±0,18	1,60±0,07 *+
СЭ КД выдох СД	1,94±0,18	2,16±0,12 #	1,86±0,17	1,41±0,12 *+
СЭ КД вдох ФД	6,94±0,71	7,37±0,89	6,49±0,60	4,03±0,21 *+
СЭ КД выдох ФД	6,76±1,07	6,13±0,72	7,01±1,16	4,10±0,16 *+
СС СД	2,00±0,14	2,22±0,25	1,96±0,18	1,56±0,13 *
СР СД	2,10±0,17	2,71±0,10 #	1,93±0,11	1,39±0,24 *+
СС ФД	4,93±1,10	6,19±0,59	4,65±0,86	5,92±0,31
СР ФД	4,76±1,20	5,24±0,89	4,65±0,29	5,53±0,33

Примечание: * достоверность различий группы контроля и группы 1 (p<0,05); + достоверность различий группы контроля и группы 2 (p<0,05); # достоверность различий между группами ХОБЛ (p<0,05).

группы контроля (7,05±0,06 см), т. е. выявлено уплощение диафрагмы.

Экursions купола диафрагмы при СД была выше у всех больных по сравнению со здоровыми, свидетельствуя о повышенной работе дыхательной мускулатуры, направленной на обеспечение нормального уровня напряжения кислорода в артериальной крови. При ФД выявлено снижение этого показателя у больных тяжелым течением ХОБЛ, что указывает на недостаточную мощность дыхательной мускулатуры для развития необходимой силы сокращений и на появление признаков утомления дыхательных мышц.

Скорость экскурсии купола диафрагмы у больных ХОБЛ при СД была статистически достоверно выше, чем у здоровых как на вдохе (2,66±0,10 и 1,60±0,07 см/с соответственно), так и на выдохе (1,94±0,18 и 1,41±0,12 см/с соответственно). При ФД наблюдалась такая же картина, т. е. скорость экскурсии купола диафрагмы у всех больных была достоверно выше, чем у здоровых (таблица).

Толщина мышечной части диафрагмы во второй группе при СД на вдохе (1,41±0,19 см) была значительно выше, чем у здоровых (0,85±0,09 см). Такая же картина наблюдалась при СД на выдохе, а также при ФД в обе фазы дыха-

тельного цикла, т. е. определялась гипертрофия мышечной части диафрагмы, связанная с повышенной нагрузкой на дыхательную мускулатуру, связанную с бронхиальной обструкцией (рис. 1).

Интересны полученные данные о скоростных величинах сокращения и расслабления мышц диафрагмы в зависимости от характера дыхания. При СД в первой группе скорость сокращения была достоверно выше, чем в контрольной группе, в то время как у больных с тяжелым течением ХОБЛ этот показатель статистически достоверно не отличался от аналогичного в группе контроля. Таким образом, у больных со среднетяжелым течением ХОБЛ дыхательная мускулату-

ра могла осуществлять повышенную работу, имея некоторый запас силы и выносливости. В то время как у больных ХОБЛ с тяжелым течением скорость сокращения не возросла, указывая на уже наступившие утомление и слабость дыхательной мускулатуры. При ФД у больных обеих групп скорость сокращения диафрагмы имела тенденцию к меньшим, относительно здоровых, значениям, указывая на развитие дисфункции дыхательной мускулатуры, приводящее к развитию и прогрессированию дыхательной недостаточности.

Скорость расслабления мышц диафрагмы при СД у больных обеих групп была статистически достоверно выше по сравнению с обследованными из контрольной группы, причем в большей степени у больных ХОБЛ со среднетяжелым течением. При ФД скорость расслабления мышц диафрагмы имела тенденцию к замедлению и составила величину также ниже таковой у здоровых. Следовательно, процесс расслабления мышц у больных ХОБЛ претерпевает большие изменения, чем процесс сокращения. Это еще раз подчеркивает существующее мнение о том, что биомеханические и гистохимические процессы, происходящие в волокнах мышц при расслаблении, – процесс более сложный и тем самым более уязвимый, чем процесс сокращения.

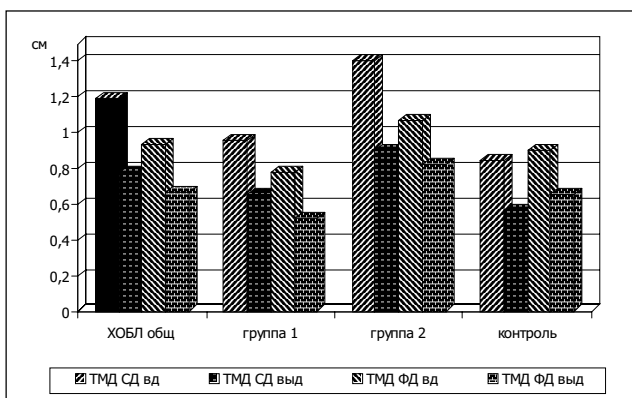


Рис. 1. Толщина мышечной части диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании в разные фазы дыхательного цикла

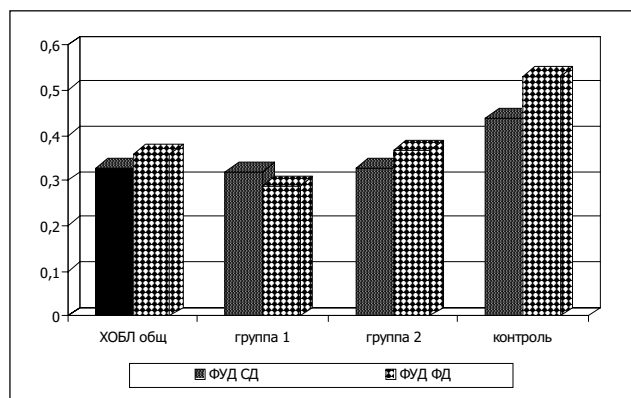


Рис. 2. Фракция утолщения диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании

Более точно функциональное состояние диафрагмы можно оценить, рассчитав относительный показатель – фракцию утолщения мышечной части диафрагмы, характеризующий состояние сократительной способности мышц диафрагмы. Этот показатель рассчитывается как отношение разности толщины мышечной части диафрагмы на вдохе и на выдохе к толщине мышечной части диафрагмы на вдохе. Определено, что в обеих группах больных этот показатель снижен – как при СД, так и при ФД, указывая на недостаточные компенсаторные возможности и начавшееся утомление мышц диафрагмы у больных ХОБЛ (рис. 2).

Известно, что у больных ХОБЛ может развиваться дисфункция скелетной мускулатуры, что снижает толерантность к физической нагрузке, ухудшает качество жизни пациентов [5]. Одним из возможных механизмов указанной дисфункции могут служить метаболические нарушения. Действительно, исследование биоптатов скелетных мышц и мышц диафрагмы показало снижение в них количества митохондрий и нарушение транспорта кислорода. При этом митохондриальная дисфункция особенно выражена у больных ХОБЛ с низкими показателями индекса массы тела [12].

О дисфункции дыхательных мышц, в особенности диафрагмы, встречающихся у больных ХОБЛ, упоминают С. А. Ottenheim et al. (2007). В диафрагме изменяется содержание цитокинов, фактора роста и протеинов [9]. Избыточная физическая нагрузка у части больных ХОБЛ может усугублять воспалительные и дистрофические процессы в диафрагме и дыхательных мышцах [2].

У исследуемых больных ХОБЛ было выявлено нарушение функции диафрагмы как генератора давления в воздухоносных путях, при этом диафрагма находилась в неблагоприятных для нее условиях: во-первых, происходило укорочение длины диафрагмы и смещение ее в менее выгодную позицию на кривой «длина–напряжение»; во-вторых, гиперинфляция меняла геометрию диафрагмы в связи с этим происходило ее уплощение, а следовательно, увеличение радиуса кривизны диафрагмы и снижение ее силы сокращения; и, наконец, в-третьих, при гиперинфляции уменьшалась или даже практически исчезала зона оппозиции, т. е. той части диафрагмы, которая прилегает к внутренней поверхности грудной клетки и при этом играет наиболее важную роль в экспансии диафрагмой грудной клетки.

Полученные результаты наглядно указывают на то, что в начале патологического процесса у пациентов с ХОБЛ имеется гиперфункция диафрагмальной мышцы с увеличением ее толщины, затем развивается слабость дыхательной мускулатуры за счет истощения резервов, начинают преобладать атрофические изменения, при этом сухожильная часть диафрагмы теряет свою эластичность, что согласуется с мнением М. Orozco-Levi (2003).

Анализ данных состояния мышечной части диафрагмы может быть положен в основу распределения больных ХОБЛ на две большие группы: 1 группа – пациенты, нуждающиеся в тренировке дыхательной мускулатуры и 2 группа – лица, которым тренировка дыхательной мускулатуры не показана из-за прогрессирования дыхательной недостаточности.

Таким образом, проведенное исследование выявило наиболее информативные ультразвуковые критерии дисфункции диафрагмы (скорость экскурсии мембранозной и мышечной частей диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании, скорость расслабления диафрагмы при спокойном дыхании, толщина мышечной части диафрагмы на вдохе и выдохе, фракция утолщения мышечной части диафрагмы) и позволило сделать вывод о том, что ультразвуковые методы исследования расширяют возможности оценки функциональной активности диафрагмы, позволяют осуществлять раннее выявление усталости и слабости дыхательной мускулатуры, что имеет важное значение для профилактики развития дыхательной недостаточности и для правильного подбора адекватной терапии и своевременной коррекции выявленных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев, С. Н. Хроническая дыхательная недостаточность / С. Н. Авдеев // *Consilium Medicum*. – 2004. – Т. 6. – № 4. – С. 23–29.
2. Бичев, А. А. Механизмы утомления дыхательной мускулатуры / А. А. Бичев, А. Г. Чучалин // *Пульмонология*. – 1992. – № 4. – С. 73–75.
3. Бузуева, И. И. Изменения ультраструктуры мышечных волокон диафрагмы при физических нагрузках (морфометрический анализ) / И. И. Бузуева, Е. Е. Филюшкина, М. Д. Шмерлинг // *Архив анатомии, гистол. и эмбриол.* – 1986. – № 6. – С. 45–52.
4. Илькович, М. М. Хроническая обструктивная болезнь легких в Санкт-Петербурге / М. М. Илькович // *Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей* / под ред. А. Н. Кокосова. – СПб.: Спец. Лит., 2004. – С. 13–20.
5. Кокосов, А. Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких: особенности клинической картины, клинико-функциональная диагностика и принципы лечения / А. Н. Кокосов // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. – 1999. – № 2 (8). – С. 15–19.
6. Макеев, Ю. П. Роль сократительной слабости диафрагмы в патогенезе недостаточности кровообращения у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких / Ю. П. Макеев // *Тезисы 8 Национ. конгр. по болезням органов дыхания*. – М., 1998. – С. 409.
7. Скляр, И. В. Диагностика и методы коррекции нарушений функционального состояния диафрагмы у больных хроническим обструктивным бронхитом, осложненным хроническим легочным сердцем: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. В. Скляр. – Благовещенск, 2002. – 22 с.
8. Сивякова, О. Н. Способ определения толщины и экскурсии диафрагмы с помощью ультразвукового сканирования для диагностики утомления диафрагмальной мышцы: патент № 2140768 / О. Н. Сивякова, О. А. Мажарова. – Благовещенск, 1999.
9. Bolton, C. E. Cellular protein breakdown and systemic inflammation are unaffected by pulmonary rehabilitation in COPD / C. E. Bolton [et al] // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62. – P. 109–114.
10. Gottyman, E. Ultrasound evaluation of the paralysed diaphragm / E. Gottyman, F. D. McCool // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 55. – P. 1570–1574.
11. Lee, T. Prognostic significance of right ventricular hypokinesis and perfusion lung scan defects in pulmonary embolism / T. Lee [et al] // *Am. J. Cardiology*. – 2008. – Vol. 101. – P. 530.
12. MacNee, W. Update in Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2007 / W. MacNee // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 177. – P. 820–829.
13. Orozco-Levi, M. Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: impairment or adaptation? / M. Orozco-Levi // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 41s–51s.

14. *Ottenheijm, C. A.* Diaphragm Muscle Fiber Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / C. A. Ottenheijm, L. M. Heunks, R. P. Dekhuijzen // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175. – P. 1233–240.

15. *Ottenheijm, C. A.* Diaphragm Adaptation in Patients with COPD / C. A. Ottenheijm, L. M. Heunks, R. P. Dekhuijzen // *Respir. Res.* – 2008. – Vol. 9. – P. 12–17.

РЕЗЮМЕ

Е. Г. Суркова, А. Л. Александров, В. Е. Перлей, А. Ю. Гичкин

Оценка функции диафрагмы у больных хроническими заболеваниями легких по данным ультразвуковых методов исследования

Впервые с помощью ультразвуковой диагностической системы экспертного класса VIVID 7 Dimension GE (США) по оригинальной методике, исследована функция диафрагмы у больных ХОБЛ. Выявлено значительное нарушение функции диафрагмы, приводящее к развитию легочной гипертензии и формированию хронического легочного сердца. Определены наиболее информативные

ультразвуковые показатели, характеризующие функциональное состояние диафрагмы.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностическая система, ХОБЛ, диафрагма, функция.

SUMMARY

E. G. Surkova, A. L. Alexandrov, V. E. Perley, A. U. Gichkin

Evaluation of the diaphragm function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

For the first time in our practice the ultrasound diagnostic system of expert class VIVID 7 Dimension GE (USA) was used for assessment of the diaphragm functioning in COPD patients (according to our original modification). The ultrasound scanning displayed marked defects in the diaphragm functioning with resultant pulmonary hypertension and chronic cor pulmonary formation. The most informative ultrasound indices characteristic of the functional state of the diaphragm are presented.

Key words: ultrasound diagnostic system, COPD, diaphragm, function.

© Е. А. Кожухова, 2009 г.
УДК 616.98:578.823.91:616.352-008.222/224]-06:616.34-008.314.4

Е. А. Кожухова

ТЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ДИАРЕЙНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЕРИФИЦИРОВАННОЙ ОБНАРУЖЕНИЕМ РОТАВИРУСНОГО АНТИГЕНА В ФЕКАЛИЯХ, У ВЗРОСЛЫХ

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

Ротавирусная инфекция (РИ) в Санкт-Петербурге в связи с растущей заболеваемостью является лидером в группе острых кишечных диарей вирусной этиологии [10]. С клинической точки зрения, РИ считается относительно благоприятным заболеванием, протекает по типу гастроэнтерита и представляет опасность только для детей раннего возраста [3]. В отношении течения РИ у взрослых данные литературы достаточно противоречивы. Так, А. В. Семена (1999) [13] при обследовании 96 больных из воинских коллективов выявил преимущественно легкое течение инфекции (61,4%) без развития тяжелых форм. Другие авторы описывают летальный случай РИ (без указания на выделение других микроорганизмов), верифицированной при посмертном исследовании интенсивным специфическим свечением антигена ротавируса в стенке желудка, тонкой и толстой кишок [2]. Основанные на клиническом материале данные литературы в ряде случаев не соответствуют классическому представлению о РИ как о патогенетически обусловленном не тяжелом

гастроэнтерите. Так, при наблюдении детей с РИ, несмотря на преимущественно гастроэнтеритический (ГЭ) вариант течения заболевания, И. А. Зайцева и соавт. (2003) [6] диагностировали синдром колита у 22%, а Е. Ю. Середина и соавт. (2001) [12] – у 11% пациентов.

При обследовании взрослых с моноротавирусной диареей типичное гастроэнтеритическое течение О. И. Сагалова и Л. И. Ратникова (2004) [11] описали у 70% пациентов, а Е. А. Алексеева и соавт. (2001) при средней тяжести течения инфекции у каждого второго пациента с сопутствующей хронической патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) наблюдали колитический синдром, в том числе с проявлениями гемомолита у 20% больных [1].

Варианты морфологических изменений в кишечнике при всех ОКИ принято делить на 3 основные категории, где явления колита ассоциируются, прежде всего, с инвазивными бактериальными энтеропатогенами, микобактериями и в ряде случаев с цитомегаловирусом [14], но не с ротавирусами. Вероятно, к фактам документирования проявлений колита у больных с ОКИ, верифицированной обнаружением только ротавирусного антигена (РВА) в фекалиях методом ИФА, не дающим 100%-й возможности диагностировать текущую РИ, следует относиться с осторожностью в плане этиологической роли ротавируса и искать дополнительные причины развития колита или дополнительных возбудителей, патогенетически способных его вызывать. Тем более что случаи регистрации инфекционной диареи, верифицированной обнаружением РВА и выделением бактериальных энтеропатогенов, не редки. Так, Ю. Б. Белан и Н. А. Полянская (2008) [4], проанализировав истории болезней более 1400 детей с РИ, показали, что у 78% пациентов заболевание протекало как моноинфекция, а у 22% (т. е. почти у каждого четвертого ребенка) – как микстинфекция в сочета-

Таблица 1

**Результаты сравнительного анализа частотных характеристик
клинико-лабораторных показателей больных ротавирусной инфекцией (РИ)
и больных вирусно-бактериальной кишечной инфекцией (ВБКИ)**

Показатель		Частота	%	Значение p*
Доля лиц мужского пола	Больные РИ (N=59)	22	37,3	>0,05
	Больные ВБКИ (N=26)	14	53,8	
Асоциальный статус	Больные РИ (N=59)	14	23,7	>0,05
	Больные ВБКИ (N=26)	3	11,5	
Наличие сопутствующей патологии	Больные РИ (N=59)	44	74,6	>0,05
	Больные ВБКИ (N=26)	16	61,5	
Наличие алкогольной зависимости	Больные РИ (N=55)	8	14,5	>0,05
	Больные ВБКИ (N=21)	3	14,3	
Наличие сопутствующих заболеваний ЖКТ	Больные РИ (N=59)	26	44,1	0,090
	Больные МВБИ (N=26)	6	23,1	
Наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы	Больные РИ (N=59)	26	44,1	>0,05
	Больные МВБИ (N=26)	9	34,6	
Сопутствующие заболевания дыхательной системы	Больные РИ (N=59)	4	6,8	>0,05
	Больные ВБКИ (N=26)	2	7,7	
Сопутствующие заболевания мочевыделительной системы [#]	Больные РИ (N=59)	16	27,1	0,048
	Больные ВБКИ (N=26)	2	7,7	
Наличие синдрома колита	Больные РИ (N=59)	52	88,1	>0,05
	Больные ВБКИ (N=25)	24	96,0	
Наличие синдрома гемоколита	Больные РИ (N=57)	24	42,1	0,054
	Больные ВБКИ (N=24)	16	66,7	
Наличие лихорадки	Больные РИ (N=49)	37	75,5	>0,05
	Больные ВБКИ (N=26)	24	92,3	

Примечание: * точный критерий Фишера; [#] статистически значимые различия.

нии с клебсиеллой, шигеллой, сальмонеллой, стафилококками, патогенной кишечной палочкой. При этом микстинфекция нередко протекала с признаками вовлечения в патологический процесс толстой кишки, что утяжеляло течение заболевания и удлиняло сроки реконвалесценции. На возможность осложненного течения РИ при ее ассоциации с бактериальными энтеропатогенами указали и Э. В. Жукова и Н. Ф. Керимова (1993) [5].

В связи с гиперосмолярным характером диареи из-за дисахаридазной недостаточности, развивающейся в результате репликации ротавирусов в клетках эпителия тонкой кишки с последующей ферментопатией и накоплением в просвете кишечника нерасщепленных, с высокой осмотической активностью углеводов [9], назначение антибиотиков, даже при тяжелых формах РИ, считается противопоказанным. Такая позиция, несомненно, оправдана при диареях, вызванных ротавирусом, но требует определенной коррекции при ОКИ, верифицированных обнаружением только РВА в фекалиях, с наличием патогенетически не свойственных ротавирусной инфекции клинических проявлений.

Цель – охарактеризовать течение острой диарейной инфекции, верифицированной обнаружением только ротавирусного антигена в фекалиях, у взрослых.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комплексно обследовали пациентов, отобранных методом случайной выборки. У 80% больных ВБКИ выделяли *S.flexneri*, у 15% – *S.sonnei* и у 4% – *S.boydii*. Основные демографические и клинико-лабораторные показатели больных РИ и ВБКИ сравнивали с использованием таблиц сопряженности и точного критерия Фишера, а также критерия Манна–Уитни для оценки значимости различий частотных характеристик качественных и средних значений (медиан) количественных переменных. Значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст больных РИ колебался от 17 до 88 лет (средний возраст – 50,8 года) с преобладанием лиц в возрасте до 60 лет. Доля заболевших моложе 50 лет составила $41 \pm 6,3\%$, старше 60 лет – $31 \pm 6,0\%$. Преобладали женщины ($64 \pm 6,2\%$ больных) и лица с социально благополучным статусом ($75 \pm 5,6\%$). Заболевание преимущественно протекало в форме средней тяжести ($97 \pm 2,3\%$ пациентов). У двух больных диагностировали тяжелое течение с летальным исходом у одной пациентки с «асоциальным» статусом, алиментар-

ным истощением и хронической алкогольной интоксикацией. В стационаре больные в среднем находились $11 \pm 0,6$ дня. В большинстве случаев ($79,1\%$) продолжительность пребывания колебалась от 8 до 14 дней. Госпитализировали больных в среднем на $3,9 \pm 0,44$ дня болезни, на первой неделе заболевания поступили $87,7\%$, на второй неделе и позднее – $12,3\%$ больных. Различную сопутствующую патологию имели две трети пациентов ($75 \pm 5,6\%$). С одинаковой частотой диагностировали заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), а также ЖКТ и гепатобилиарной зоны ($44 \pm 5,8\%$ больных), реже – патологию почек и легких ($28 \pm 5,8\%$ и $8 \pm 3,5\%$ больных соответственно). У $16 \pm 4,9\%$ больных клинико-anamnestически выявили алкогольную зависимость.

В виде гастроэнтерита заболевание протекало только у $11,5\%$ больных. В остальных случаях диагностировали гастроэнтероколит и энтероколит ($59,0$ и $29,5\%$ соответственно). Различной степени выраженности проявления гемоколита документировали у $41 \pm 6,3\%$, повышение температуры тела – у $76 \pm 6,0\%$ больных. Лабораторное исследование периферической крови при поступлении в стационар выявило наличие лейкоцитоза у трети больных ($32 \pm 6,1\%$). Тяжелое течение заболевания (у двух пациентов) осложнилось развитием сочетанного инфекционно-токсического и гиповолемического шока ($2 \pm 1,6\%$), вторичной пневмонии ($2 \pm 1,6\%$), токсической дилатации толстой кишки ($2 \pm 1,6\%$), кандидоза ($3 \pm 2,3\%$) и острого восходящего бактериального гепатита у больной с летальным исходом.

Результаты сравнительного анализа частотных характеристик клинико-лабораторных показателей пациентов

Таблица 2

Сравнительная характеристика количественных клинико-лабораторных показателей больных ротавирусной инфекцией (РИ) и микствирусно-бактериальной инфекцией (ВБКИ)

Показатель	Статистические показатели	Больные ВБКИ	Больные РИ
Длительность лихорадки (дней)	N	23	35
	Медиана	3,00	2,00
	Процентили 25 75	1,00 5,00	2,00 4,00
Длительность патологического стула (дней)	N	23	44
	Медиана	5,00	4,00
	Процентили 25 75	3,00 8,00	3,00 7,00
Систолическое АД (мм рт. ст.)	N	26	59
	Медиана	112,50	120,00
	Процентили 25 75	107,50 120,00	110,00 140,00
Частота пульса (уд. в мин) *	N	26	59
	Медиана	82,00	80,00
	Процентили 25 75	78,75 88,00	76,00 84,00
Длительность болей в животе (дней)	N	12	2
	Медиана	6,00	3,00
	Процентили 25 75	3,25 9,50	3,00 3,00
День болезни при поступлении (д. б.)	N	26	55
	Медиана	3,00	3,00
	Процентили 25 75	1,75 6,00	2,00 5,00
Длительность пребывания в стационаре (дней) *	N	23	41
	Медиана	14,00	10,00
	Процентили 25 75	11,00 16,00	9,00 13,00
Возраст (лет)	N	26	59
	Медиана	44,00	54,00
	Процентили 25 75	24,50 67,75	34,00 65,00
Количество эритроцитов (10 ¹² /л)	N	18	57
	Медиана	4,200	4,100
	Процентили 25 75	3,775 4,800	3,850 4,500
Цв. показатель	N	22	57
	Медиана	,9800	,9900
	Процентили 25 75	,9700 ,9900	,9700 1,0000
Гемоглобин (г/л)	N	18	57
	Медиана	137,50	135,00
	Процентили 25 75	119,00 157,25	123,50 146,00
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	N	22	58
	Медиана	8,950	7,100
	Процентили 25 75	6,225 10,900	5,300 10,000
Палочкоядерные лейкоциты (%) *	N	25	58
	Медиана	16,00	13,00
	Процентили 25 75	12,00 19,50	10,00 16,00

со средней тяжести течением ОКИ, верифицированной обнаружением только РВА (59 человек), и пациентов

Окончание табл. 2

Показатель	Статистические показатели	Больные ВБКИ	Больные РИ
Сегментоядерные лейкоциты (%)	N	23	58
	Медиана	57,00	58,00
	Процентили 25 75	49,00 58,00	52,00 63,25
Эозинофилы (%)	N	24	58
	Медиана	,00	1,00
	Процентили 25 75	,00 1,00	,00 2,00
Лимфоциты (%)	N	24	58
	Медиана	22,50	21,00
	Процентили 25 75	14,50 28,50	15,75 27,25
Моноциты (%)	N	24	58
	Медиана	6,00	5,00
	Процентили 25 75	4,00 8,00	4,00 7,00
СОЭ (мм/чвс)	N	24	56
	Медиана	11,50	14,00
	Процентили 25 75	5,00 28,75	6,25 27,75
Креатинин (ммоль/л)	N	6	24
	Медиана	,07450	,07950
	Процентили 25 75	,05125 ,09400	,06325 ,11525
ЛИИ	N	23	58
	Медиана	5,03	5,66
	Процентили 25 75	2,77 6,81	3,03 10,47

Примечание: * p<0,05 по критерию Манна Уитни; N размер выборки.

с ВБКИ (26 человек) представлены в табл. 1. Как видно из данных табл. 1, статистически значимую разницу получили только в частоте сопутствующих заболеваний мочевыводящей системы (в основном документированных в виде хронического пиелонефрита). Эту сопутствующую патологию чаще диагностировали у больных с ОКИ, верифицированной обнаружением только РВА (p=0,048), что, вероятно, требует дальнейшего изучения для правильного выбора лекарственных средств при лечении больных. Колитический синдром документировали у подавляющего большинства больных как РИ, так и у пациентов микстинфекцией (p>0,05). Несмотря на то, что гемоколит чаще диагностировали при микстинфекции, чем при ОКИ с наличием только РВА в фекалиях, разница статистически значимой не оказалась (p=0,054).

Сопоставление количественных характеристик у больных сравниваемых групп представлено в табл. 2. Как видно из данных табл. 2, статистически значимую разницу у больных РИ и ВБКИ получили только в длительности пребывания в стационаре (p=0,007) (что закономерно в связи с необходимостью проведения контрольных бактериологических исследований), а также в частоте пульса в период разгара заболевания (p=0,034) и процентном содержании палочкоядерных лейкоцитов в периферической крови (p=0,038). То есть практически по всем основным

демографическим и клинико-лабораторным показателям две сравниваемые группы пациентов не имели статистически значимых отличий, что позволило предположить вероятность гиподиагностики микстинфекции у пациентов, ОКИ у которых верифицировали обнаружением только РВА в фекалиях. Такое предположение находится в соответствии с мнением о широком распространении миксткисечных инфекций и с основными принципами микстинфектологии, когда известно, что состояние латенции и персистенции, свойственное преимущественно таким облигатным внутриклеточным паразитам, как вирусы и инвазивные бактериальные энтеропатогены, – это прямой путь к возникновению ассоциированных состояний. При этом внутриклеточные паразиты как идеальные медиаторы межвидового генетического обмена, ассоциируясь, образуют так называемый химерный комплекс, или двойной патоген, который может изменять форму и структуру инфекционного процесса за счет изменения собственных свойств ассоциантов и/или их органного и клеточного тропизма [8]. С этими положениями согласуются и результаты эксперимента на животных, демонстрирующих, что микстинфекция, вызванная ассоциацией различных микроорганизмов, достоверно снижает развитие иммунного ответа [7], что, в свою очередь, может как утяжелить течение заболевания, так и снизить эффективность методов серодиагностики.

Таким образом, у взрослых больных при острой диарейной инфекции, верифицированной обнаружением только РВА в фекалиях, и при микствирусно-бактериальной кишечной инфекции (при средней тяжести течения заболевания) основные демографические и клинико-лабораторные показатели, в том числе частота сопутствующей патологии ЖКТ и ССС и частота проявлений синдрома колита, не имеют статистически значимых различий. Это диктует необходимость особо безупречной трактовки этиологической роли ротавирусов в развитии острой диареи. Наличие синдрома колита, патогенетически не свойственного ротавирусной инфекции, у взрослых больных ОКИ, верифицированной обнаружением только РВА в фекалиях, следует считать основанием для назначения дополнительного диагностического обследования и решения вопроса о назначении антимикробных препаратов с учетом возможной гиподиагностики кишечной микствирусно-бактериальной инфекции.

Итак, основным итогом проделанной работы мы считаем то, что до настоящего времени иногда имеющиеся противоречия патогенетических механизмов РИ с симптоматологией и клиникой острой кишечной инфекции у больного остаются неразрешенными. Одной и, быть может, главной причиной такого положения являются трудности полной верификации инфекционных заболеваний кишечника. Надо признать, что природа этих трудностей должным образом пока не изучена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева, Е. А. Особенности течения ротавирусной инфекции у взрослых // Клинические перспективы в инфектологии /

Е. А. Алексеева [и др.] // Материалы Всерос. науч. конф., посвященной 125-летию со дня рождения проф. Н.К. Розенберга и 105-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии. – СПб. : ВМедА, 2001. – С. 9–10.

2. Анисимова, Ю. Н. Летальный исход при ротавирусной инфекции / Ю. Н. Анисимова, Г. В. Трушников // Клиническая медицина. – 1996. – Т. 74. – № 5. – С. 59–62.

3. Анисимова, Ю. Н. Инфекционно-токсический шок при генерализованной ротавирусной инфекции у новорожденных / Ю. Н. Анисимова, А. В. Цинзерлинг, И. В. Дзюблик // Архив патологии. – 1993. – Т. 55. – № 5. – С. 32–38.

4. Белан, Ю. Б. Особенности клинического течения моно- и микст-вариантов ротавирусной инфекции у детей раннего возраста / Ю. Б. Белан, Н. А. Полянская // http://www.rmj.ru/articles_6076.htm.

5. Жукова, Э. В. Диагностика и эпидемиологическая характеристика ротавирусного гастроэнтерита в регионе аридной климатической зоны / Э. В. Жукова, Н. Ф. Керимова // Журнал микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 1993. – № 6. – С. 38–40.

6. Зайцева, И. А. Клинические особенности ротавирусной инфекции у детей на современном этапе / И. А. Зайцева [и др.] // VI Российский съезд врачей-инфекционистов : материалы съезда. – СПб. : ВМедА, 2003. – С. 143.

7. Левых, Т. С. Иммунокоррекция при экспериментальной бактериальной инфекции в условиях иммуносупрессии, вызванной ожоговой травмой : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006 // http://www.pasteurnii.spb.ru/news/global_news/2006/03/14/events28077/.

8. Миллер, Г. Г. Микстинфектология. Основные понятия, направления исследований, клиническое и общепатологическое значение (лекция) / Г. Г. Миллер // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 6. – С. 25–32.

9. Новокшионов, А. А. Острые кишечные инфекции у детей : классификация по типу диареи и основные направления комплексной терапии / А. А. Новокшионов // Практика педиатра. Инфекционные болезни. – 2005. – сент.

10. Рахманова, А. Г. Инфекционная заболеваемость в Санкт-Петербурге по материалам инфекционных стационаров и амбулаторно-поликлинических учреждений / А. Г. Рахманова [и др.] // Инфекционные болезни – 2003 : альманах / под общ. ред. А. Г. Рахмановой, А. А. Яковлева, Е. Н. Виноградовой. – СПб. : НИИХ СПбГУ, 2004. – С. 13–29.

11. Сагалова, О. И. Ротавирусная инфекция у взрослых / О. И. Сагалова, Л. И. Ратникова // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2004. – № 6. – С. 20–24.

12. Середина, Е. Ю. Возрастные особенности течения ротавирусной инфекции у детей / Е. Ю. Середина, Н. П. Куприна, Т. В. Абрамова // Клинические перспективы в инфектологии : Материалы Всерос. науч. конф., посвященной 125-летию со дня рождения проф. Н. К. Розенберга и 105-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии. – СПб. : ВМедА, 2001. – С. 175.

13. Семена, А. В. Особенности клиники и диагностики ротавирусной инфекции у взрослых : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. В. Семена. – СПб., 1999. – 25 с.

14. Li, S. C. Biopsy diagnosis of intestinal infectious diseases / S. C. Li // Current Diagnostic Pathology. – 2000. – Vol. 6. – Is. 3. – P. 206–212.

РЕЗЮМЕ

Е. А. Кожухова

Течение острой диарейной инфекции, верифицированной обнаружением ротавирусного антигена в фекалиях, у взрослых

Представлена характеристика течения острой диареи, верифицированной обнаружением только РВА в фекалиях (РИ), у взрослых (61 пациент) и результаты сравнительного изучения основных демографических и клинико-лабораторных характеристик 59 больных РИ и 26 больных микствирусно-бактериальной ки-

шечной инфекцией (больные ВБКИ) при средней тяжести течения заболевания. У больных сравниваемых групп (с РИ и с ВБКИ) показано отсутствие статистически значимых различий по основным изученным показателям, в том числе по частотным характеристикам синдрома колита (88,1% и 96,0% соответственно, $p > 0,05$), что патогенетически не свойственно ротавирусной инфекции и свидетельствует о возможной гиподиагностике микст-ВБКИ.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, ротавирусный антиген, вирусно-бактериальные кишечные инфекции.

SUMMARY

E. A. Kozhukhova

Characteristics of acute diarrheal infection verified by detection of rotavirus antigen in adult patients' feces

The paper presents some characteristics of culture negative acute diarrheal infection verified only by detection of rotavirus antigen (RVI) in the feces of 61 patients and the results of the comparative study of the main demographic and clinico-laboratory features in 59 RVI patients and 26 cases of mixed viral-bacterial infection (МИШ patients) with moderate course of the disease. The study results suggest that the main clinical characteristics of compared RVI cases and VBI cases have no significant difference including percentage of cases with signs of colitis (88.1 % vs 96.0 % respectively, $p > 0.05$) that is contradictory to the pathogenesis of RVI OR that is inconsistent with the pathogenesis of RVI and may point to some challenges in bacterial infection verification.

Key words: rotavirus infection, rotavirus antigen, mixed viral-bacterial diarrheal infections.

© О. Е. Никитина, Н. В. Дунаева, 2009 г.
УДК 616.36-002-036.12:577.117

О. Е. Никитина, Н. В. Дунаева

МЕТАБОЛИЗМ ГОМОЦИСТЕИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Научно-исследовательский институт гриппа РАМН

Гомоцистеин (ГЦ) – серосодержащая аминокислота, представляющая собой деметилированное производное незаменимой аминокислоты метионина. Нарушение метаболизма гомоцистеина развивается при заболеваниях различных органов и систем, однако существуют лишь единичные исследования [2, 5, 6] по выявлению гипергомоцистеинемии (ГГЦ) у больных хроническим гепатитом С (ХГС) и полностью отсутствуют исследования, посвященные определению уровня общего цистеина (оЦис), продукта инактивации ГЦ, у данной группы пациентов.

Нашей целью было исследовать метаболизм ГЦ у больных ХГС при помощи оценки уровня общего ГЦ (оГЦ) и оЦис в плазме крови, а также соотношение (коэффициент) оЦис/оГЦ и частоту встречаемости гипергомоцистеинемии (ГГЦ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе отделения экспериментальной терапии вирусных гепатитов ГУ НИИ гриппа

РАМН. В исследование были включены 75 человек. Из них 55 человек – с диагнозом ХГС в репликативной фазе, 35 мужчин и 20 женщин, в возрасте от 20 до 49 лет. Группу сравнения составили 20 добровольцев, не имеющих заболеваний печени. Уровень оГЦ и оЦис определяли методом обращеннофазовой высокоэфферентной жидкостной хроматографии в клинично-диагностической лаборатории ГУ НИИ гриппа РАМН [1]. Нормальные значения оГЦ при использовании данного метода – 5–15 мкмоль/л [3]. Общепринятых нормальных значений оЦис при использовании данного метода до настоящего момента не разработано. Для обработки полученных результатов применяли определение средних $M \pm s$, где M – среднее арифметическое значение, s – стандартное отклонение. Для сравнения выборок использовали критерий Манна–Уитни, поскольку распределение значений исследуемых показателей хотя бы в одной группе из сравниваемых отличалось от нормального. Значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе пациентов с ХГС уровень оГЦ, оЦис плазмы крови значимо выше, а коэффициент оЦис/оГЦ значимо ниже, чем в группе сравнения (таблица).

У 29 пациентов (53%) с ХГС уровень оГЦ превышал 15 мкмоль/л, т. е. была диагностирована ГГЦ, и составил $19,0 \pm 3,4$ мкмоль/л. У 26 пациентов (47%) уровень оГЦ был в пределах нормы – $12,0 \pm 1,3$ мкмоль/л – и значимо отличался от уровня оГЦ группы сравнения ($6,3 \pm 2,5$ мкмоль/л, $p < 0,001$).

У пациентов с ГГЦ на фоне ХГС уровень оЦис был $267,7 \pm 52,7$ мкмоль/л и статистически значимо превышал уровень оЦис у пациентов без ГГЦ ($p = 0,048$), который в среднем составил $235,6 \pm 40,3$ мкмоль/л, но был, тем не менее, выше соответствующего показателя группы сравнения ($p < 0,001$).

Значение показателей уровня общего гомоцистеина, общего цистеина и коэффициента "общий цистеин/общий гомоцистеин" у обследованных пациентов

Показатель	Группы обследованных		p
	больные хроническим гепатитом С, n=55, M±s	пациенты группы сравнения, n=20, M±s	
Общий гомоцистеин, мкмоль/л	15,5±4,2	6,3±2,5	<0,001
Общий цистеин, мкмоль/л	252,9±49,7	172,3±35,3	<0,001
Коэффициент "общий цистеин/общий гомоцистеин"	17,0±4,9	30,4±10,0	<0,001

Коэффициент оЦис/оГЦ у пациентов с ГГЦ составил $14,3 \pm 3,6$, а у больных без ГГЦ – $20,1 \pm 4,4$ ($p < 0,001$). В группе пациентов с ХГС, не имевших ГГЦ, коэффициент оЦис/оГЦ, тем не менее, был значимо ниже, чем в группе сравнения ($p = 0,003$).

В ходе проведенного исследования мы установили, что уровень оГЦ у больных ХГС почти в 2,5 раза превышает уровень оГЦ у обследованных без патологии печени. Полученные данные подтверждаются немногочисленными зарубежными публикациями [2, 5, 6] и объясняются снижением функциональных возможностей гепатоцитов у больных ХГС. Нарушение функции клеток печени приводит к ухудшению метаболизма оГЦ [4] и накоплению его в плазме крови. Следует отметить, что в литературе описана прямая зависимость между степенью фиброза печени, формированием цирротической трансформации и степенью повышения оГЦ [5, 6].

Уровень оЦис у больных ХГС в 1,5 раза превышает соответствующий показатель группы сравнения. Полученные результаты можно считать закономерными в связи с более высоким уровнем оГЦ у пациентов с патологией печени, поскольку оЦис является продуктом инактивации оГЦ [3].

Мы установили, что показатель соотношения оЦис/оГЦ у больных ХГС значимо ниже, чем в группе сравнения. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о сниженной скорости инактивации оГЦ у пациентов с ХГС.

Несмотря на значительные вариации нормальных значений оГЦ ($5-15$ мкмоль/л), более чем у половины больных ХГС, согласно нашим данным, выявляется ГГЦ. У больных ХГС без ГГЦ показатель оГЦ приближается к верхней границе нормы, и его среднее значение значимо выше, чем у здоровых лиц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о наличии нарушения метаболизма ГЦ у больных ХГС: повышение уровня ГЦ и Цис в плазме крови, снижение коэффициента Цис/оГЦ. Поскольку ГЦ является потенциально опасной в плане инициирования и усугубления оксидативного стресса, стресса эндоплазматического ретикулума и синтеза провоспалительных цитокинов аминокислотой, у пациентов с ХГС необходима своевременная диагностика ГГЦ с целью последующей медикаментозной коррекции уровня оГЦ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поздеев, В. К. Гипергомоцистеинемия, ВЭЖХ-диагностика / В. К. Поздеев // Медлайн-эспресс. – 2007. – № 1 (190). – С. 19–22.
2. Adinolfi, L. E. Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T polymorphism promote steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients / L. E. Adinolfi [et al] // Hepatology. – 2005. – Vol. 41. – № 5. – P. 995–1003.
3. Fowler, B. Homocysteine : overview of biochemistry, molecular biology, and role in disease processes / B. Fowler // Semin. Vasc. Med. – 2005. – Vol. 5 (2). – P. 77–86.
4. Ji, C. Hyperhomocysteinemia, endoplasmic reticulum stress, and alcoholic liver injury / C. Ji, N. Kaplowitz // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10. – P. 1699–1708.
5. Garcia-Tevijano, E. R. Hyperhomocysteinemia in liver cirrhosis : mechanism and role in vascular and hepatic fibrosis / E. R. Garcia-Tevijano [et al] // Hipertension. – 2001. – Vol. 38. – P. 1217–1221.
6. Ventura, P. Hyperhomocysteinemia in chronic liver diseases : role of disease stage, vitamin status and methylenetetrahydrofolate reductase genetics / P. Ventura [et al] // Liver Int. – 2005. – Vol. 25. – № 1. – P. 49–56.

РЕЗЮМЕ

О. Е. Никитина, Н. В. Дунаева

Метаболизм гомоцистеина у пациентов с хроническим гепатитом С

У больных хроническим гепатитом С наблюдается нарушение метаболизма гомоцистеина, которое проявляется повышением в плазме крови уровня общего гомоцистеина (гипергомоцистеинемия), общего цистеина, снижением коэффициента цистеин/гомоцистеин. Гипергомоцистеинемия инициирует и усугубляет оксидативный стресс, стресс эндоплазматического ретикулума и синтез провоспалительных цитокинов, поэтому у пациентов с ХГС необходима своевременная диагностика гипергомоцистеинемии для последующей медикаментозной коррекции уровня общего гомоцистеина.

Ключевые слова: хронический гепатит С, цистеин, гомоцистеин, гипергомоцистеинемия.

SUMMARY

O. E. Nikitina, N. V. Dunaeva

Homocysteine metabolism in chronic hepatitis C

Patients with chronic hepatitis C have a disorder of homocysteine metabolism. This manifests an increased level of total homocysteine (hyperhomocysteinemia) and total cysteine in the plasma, and decreased ratio of total homocysteine/total cysteine. Hyperhomocysteinemia induces and increases oxidative stress, endoplasmic reticulum stress and unleashes mediators of inflammation. Therefore detection of hyperhomocysteinemia in patients with chronic hepatitis C, because we can treat this state and normalize the homocysteine level.

Key words: chronic hepatitis C, homocysteine, cysteine, hyperhomocysteinemia.

© Ю. И. Буланьков, Д. А. Лиознов, Е. С. Орлова, 2009 г.
УДК 616.36-002:616.89-008.447:355.21

Ю. И. Буланьков, Д. А. Лиознов,
Е. С. Орлова

ПОВЕДЕНЧЕСКИЙ РИСК И СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПО- ЛОВЫМ ПУТЕМ, И ВИРУСНО- ГО ГЕПАТИТА С У МУЖЧИН ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции, передающиеся преимущественно половым путем (ИПППП), являются классическим примером «болезней поведения». Пренебрежение моральными нормами, отсутствие половой культуры, недостаточная осведомленность о способах профилактики ИПППП и их несоблюдение способствуют распространению заболеваний, передающихся половым путем. К патологическим состояниям, несомненно обусловленным поведением, следует также отнести наркоманию и алкоголизм. Известно, что наркотическое или алкогольное опьянение является факторами риска заражения ИПППП, включая ВИЧ-инфекцию [2]. Кроме того, инъекционное употребление наркотиков обуславливает основной путь заражения ВИЧ и вирусами гепатитов В и С в Российской Федерации [3–6].

Важнейшей особенностью современной ситуации по ВИЧ-инфекции и вирусным гепатитам является вовлечение в эпидемический процесс в основном молодежи [4, 5]. Это обусловлено преимущественным распространением наркомании именно среди молодых людей. Раннее начало половой жизни, несоблюдение банальных методов профилактики способствуют росту заболеваемости ИПППП и ВИЧ-инфекции в молодежной среде.

Обязательность периодического медицинского обследования мужчин призывного возраста создает уникальные предпосылки для повышения уровня эпидемиологического надзора за наиболее пораженной социально значимыми заболеваниями (ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит В и С, сифилис и наркомания) группой населения России. Периодическая оценка поведенческих рисков инфицирования и наркопотребления с использованием анонимного интервьюирования и несвязанного серологического скрининга при помощи экспресс-тестов позволяет оперативно осуществлять дозорные эпидемиологические исследования с целью описания ситуации и корректировки профилактических программ, в том числе и для военнослужащих по призыву [1].

Цель работы – оценить частоту выявления серологических маркеров ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита С и сифилиса и охарактеризовать поведенческие факторы риска заражения этими инфекциями мужчин призывного возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 427 мужчин в возрасте 17–25 лет, проходивших освидетельствование призывной медицинской комиссией в Калининском районном комиссариате Санкт-Петербурга в период весеннего призыва 2004 и 2008 гг. (227 и 200 человек соответственно).

Серологическое обследование на маркеры ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита С и сифилиса проводили методом ИФА с использованием отечественных диагностических тест-систем «Бестанти-ВГС-стрип», «РекомбиБест антипаллидум-суммарные», «ДС-ИФА-АНТИ-ВИЧ-УНИФ» и экспресс-тестов «ИХА-анти ТП-ФАКТОР», «ИХА-анти-ВГС-ФАКТОР», «ИХА-ВИЧ 1/2-ФАКТОР».

Для оценки поведенческих факторов риска заражения ВИЧ-инфекцией, вирусами гепатитов с гемоконтактным механизмом передачи и инфекциями, передающимися половым путем, использовали оригинальный опросник, разработанный при участии Федерального Северо-Западного центра по борьбе и профилактике СПИД и Фонда «Центр социального развития и информатики». Анкета включала 60 вопросов, позволяющих оценить модели сексуального поведения, опыт употребления психоактивных веществ и уровень информированности о ВИЧ/СПИДе и ИПППП.

Серологическое обследование и анкетирование участников исследования проводили с использованием так называемой методики анонимного тестирования, не связанного с информированным согласием, когда фиксируются только пол и возраст респондентов. При этом возможность персонификации поведенческого опросника и результатов серологического скрининга отсутствовала.

Математико-статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью компьютерной программы SPSS-10.

Таблица 1

Опыт употребления алкоголя и наркотиков респондентами

Критерий	2004 г.		2008 г.	
	Абс. (n=227)	%	Абс. (n=200)	%
Употребление алкоголя:				
ежедневно	5	2,4	6	3,0
несколько раз в неделю	44	19,6	42	21,0
реже 1 раза в неделю	171	78,0	152	76,0
Опыт употребления наркотических веществ (ингаляционные, инъекционные и др.)	26	11,4*	11	5,5*
Инъекционное употребление наркотических веществ	2	0,9	0	0

Примечание: * $p=0,038$ (точный тест Фишера).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Таблица 2

Средний возраст обследованных составил $18,9 \pm 1,7$ года в 2004 г. и $19,2 \pm 1,5$ года в 2008 г.

Большинство опрошенных имели среднее полное образование (44,5 % и 53,0 % соответственно). По уровню образования (неполное среднее, полное среднее, среднее профессиональное и высшее) различий в обеих группах не выявлено. Подавляющее большинство респондентов не состояли в браке (96,5 % и 95,5 % соответственно).

Тенденции к изменению уровня потребления алкоголя участниками исследования в оба периода наблюдения не отмечено (табл. 1). Вместе с тем выявлено снижение употребления наркотических веществ среди респондентов в 2008 г. (5,5 % и 11,4 % соответственно, $p=0,038$). Об употреблении инъекционных наркотиков сообщили лишь 2 человека (0,9 %) в 2004 г. Стаж внутривенной наркотизации составил 4 и 8 лет. Средний возраст, в котором была сделана первая инъекция, составил $15,0 \pm 1,4$ года. Наркотиками, употреблявшимися для внутривенного введения, были героин и эфедрон.

Снижение числа наркопотребителей среди лиц призывного возраста может отражать как истинное уменьшение потребления наркотиков в данной поло-возрастной группе, так и оптимизацию взаимодействия медицинских комиссий военных комиссариатов со специализированными наркологическими учреждениями Санкт-Петербурга, при котором зарегистрированные наркозависимые на медицинскую комиссию не вызываются. В то же время, несмотря на анонимный характер анкеты, нельзя исключить недостоверные ответы респондентов на такой чувствительный для них вопрос.

Большинство опрошенных указали на наличие сексуального опыта. Гомосексуальные связи признал 1 респондент в 2008 г.

Для обеих групп была характерна высокая доля моногамных отношений (66,8 % и 77,3 % в 2004 г. и в 2008 г. соответственно, $p=0,06$). При этом большинство респондентов отмечали использование презервативов при половых контактах с «постоянными» сексуальными партнерами (65,7 % в 2004 г. и 72,4 % в 2008 г., $P=0,056$). Реже презерватив использовали со «случайными партнерами» – на это указали 41,8 % и 45,8 % ответивших на вопросы в соответствующие годы. Половые контакты с проститутками отметили по 3 человека в обеих группах (2,0 % и 2,1 % респондентов в 2004 г. и 2008 г. соответственно).

Обращает на себя внимание факт, что частота использования презервативов при контактах с постоянным половым партнером в 1,5 раза выше, чем при контактах со «случайными» партнерами. Надо полагать, это свидетельствует о том, что в настоящее время молодые люди больше опасаются незапланированной беременности, чем инфицирования возбудителями ИПППП.

Показана высокая информированность респондентов о существующих ИПППП, включая ВИЧ-инфекцию и вирусный гепатит В и С; уровень информированности

Уровень информированности о рисках распространения ВИЧ-инфекции

Вопрос анкеты	2004 г.		2008 г.	
	абс. (n=227)	%	абс. (n=200)	%
ВИЧ может передаваться при:				
уколе инфицированной иглой	226	99,6	199	99,5
от инфицированной матери ребенку в родах	221	97,5	185	92,5
от инфицированной матери ребенку через молоко	167	73,6	152	76,0
оральном сексе	154	68,1	158	79,0
использовании общей посуды	47	20,6		15,5
укусе комара	44	19,2	28	14,0
Вероятность заражения увеличивается при:				
множественном незащищенном сексе с разными партнерами	220	97,2	196	98,0
наличии ИПППП	200	88,4	182	91,0
Возможно снизить риск заражения ВИЧ:				
используя презерватив	195	85,9	187	93,5
имея одного неинфицированного сексуального партнера	153	67,3	152	76,0
воздерживаясь от сексуальных контактов	154	67,9	167	83,5
при переходе на неинъекционные наркотики	156	68,7	143	71,5
используя препараты у ВИЧ+-беременной	131	57,6	132	66,0

Таблица 3

Результаты выявления антител к ВИЧ, вирусу гепатита С и возбудителю сифилиса у респондентов

Серологический маркер	2004 г.		2008 г.	
	абс. (n=227)	%	абс. (n=200)	%
Анти-ВИЧ 1/2	3	1,3	1	0,5
Анти-НСV	9	3,9	4	2,0
Анти-TP	3	1,3	2	1,0

в 2004 г. и в 2008 г. был одинаков. На перенесенные ИПППП указали 4 % опрошенных в 2004 г. и 6 % в 2008 г. (гонорея, сифилис, трихомониаз, бактериальный уретрит).

Результаты опроса респондентов о риске инфицирования ВИЧ представлены в табл. 2. Выявлен достаточно высокий уровень знаний о рисках заражения ВИЧ, в то же время сохраняются мифы о бытовой и трансмиссивной передаче возбудителя.

Результаты скрининга обследованных лиц на серологические маркеры ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита С и сифилиса представлены в табл. 3. Достоверных различий в уровне инфицированности мужчин призывного возраста, проходивших медицинское обследование на предмет годности к военной службе в 2004 и 2008 гг., не выявлено. В то же время серологическое обследование выявило, что реальное число призывников, имеющих опыт инъекционного потребления наркотиков, может быть выше, чем по результатам анкетирования. Учитывая низкую вероятность полового пути инфицирования и внутрибольничного заражения вирусом гепатита С (ВГС), можно предположить, что почти все выявленные случаи обнаружения антител к ВГС обусловлены внутривенным наркопотреблением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование выявило сохранение основных показателей рискованного поведения высокого риска и серологических маркеров такого поведения в молодежной среде в 2004 и в 2008 гг. Несмотря на достаточно высокий уровень знаний о ИПППП и ВИЧ-инфекции, способах их профилактики, значительное число респондентов пренебрегали методами предупреждения инфицирования. Тенденций в изменении поведения респондентов, заболеваемости ИПППП и динамике выявления серологических маркеров ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита С и сифилиса не выявлено.

Низкие темпы изменения поведенческих стереотипов молодежи обосновывают необходимость проведения профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости социально значимыми болезнями среди молодежи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буланьков, Ю. И. Серологический скрининг призывников – самый эффективный механизм профилактики заноса ВИЧ в воинские коллективы / Ю. И. Буланьков, В. Н. Болехан, Ю. А. Митин // Международное сотрудничество в области профилактики ВИЧ-инфекции среди военнослужащих : проблемы и перспективы. – М., 2007. – С. 31–32.
2. Звартау, Э. Э. Коморбидность наркологических и социально значимых инфекционных заболеваний в Санкт-Петербурге и Ленинградской области / Э. Э. Звартау [и др.] // Вопросы наркологии. – 2005. – № 2. – С. 68–73.
3. Онищенко, Г. Г. Пандемия ВИЧ-инфекции : экспертные оценки, принимаемые меры со стороны государства / Г. Г. Онищенко // Журнал микробиол. – 2006. – № 6. – С. 25–30.
4. Онищенко, Г. Г. Проблема ВИЧ-инфекции в Российской Федерации / Г. Г. Онищенко // Здоровоохранение РФ. – 2005. – № 5. – С. 19–25.
5. Покровский, В. В. Когда наступит перелом в борьбе с ВИЧ/СПИДом? / В. В. Онищенко // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 6. – С. 4–9.
6. Ясавеев, И. Г. Распространение ВИЧ/СПИДа в России как социальная проблема / И. Г. Ясавеев // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 6. – С. 20–23.

РЕЗЮМЕ

Ю. И. Буланьков, Д. А. Лиознов, Е. С. Орлова

Поведенческий риск и серологические маркеры инфекций, передающихся преимущественно половым путем, и вирусного гепатита С у мужчин призывного возраста

Статья посвящена одному из важнейших вопросов современной медицинской практики и социально-демографической проблеме российского общества – распространенности социально значимых инфекций и их связи с поведением высокого риска заражения возбудителями инфекций, передающихся преимущественно половым путем (ИПППП), ВИЧ-инфекции и вирусными гепатитами с гемоконтактным механизмом передачи. Злоупотребление алкоголем, наркомания, незащищенный секс являются основными факторами риска заражения ИПППП, включая ВИЧ-инфекцию. Особенностью современной ситуации по ВИЧ-инфекции и вирусным гепатитам является вовлечение в эпидемический процесс в основном молодежи. В работе проведено изучение динамики поведения, ассоциированного с риском заражения ИПППП и возбудителями гемоконтактных инфекций, и выявления серологических маркеров этих заболеваний у мужчин призывного возраста. Не выявлено тенденций в изменении поведения респондентов, заболеваемости ИПППП и динамике выявления серологических маркеров ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита С и сифилиса в 2004 и в 2008 гг.

Ключевые слова: инфекции, передающиеся преимущественно половым путем (ИПППП), ВИЧ-инфекция, гепатит С, рискованное поведение.

SUMMARY

U. I. Bulankov, D. A. Lioznov, E. S. Orlova

High risk behavior and serology markers of STIs and viral hepatitis C in men of call-up age

The article is devoted to interrelationship between risk behavior and such infection diseases as STIs, HIV-infection and viral hepatitis. High risk behavior (alcohol and drug use, unprotected sex) is the main factor for spreading of STIs and blood-borne infections. The youth is the most vulnerable group in Russia. The authors have studied trends in high risk behavior and prevalence of antibody to HIV, HCV and *T. pallidum*. No changes in the behavior of the respondents, in prevalence of STIs and antibody to HIV and HCV were revealed in 2004 and 2008.

Key words: STI, HIV-infection, viral hepatitis C, risk behavior.

© Н. А. Рыбина, А. Е. Бобров, М. А. Кулыгина, 2009 г.
УДК 378.180.6:616-003.96

**Н. А. Рыбина, А. Е. Бобров,
М. А. Кулыгина**

ТИПОЛОГИЯ РАССТРОЙСТВ АДАПТАЦИИ У СТУДЕНТОВ

Московский НИИ психиатрии

В МКБ-10 диагноз расстройств адаптации (РА), по существу, имеет широкое толкование, поскольку четкие критерии этой группы состояний до конца не разработаны.

Большинство отечественных исследователей чаще используют другие термины [1–4], а данный диагноз устанавливается, как правило, путем исключения других расстройств. В то же время анализ литературных данных показывает, что в зарубежной практике РА являются достаточно распространенным диагнозом не только в психиатрической, но и в общемедицинской сети [9, 13]. РА объединяет стрессовый механизм возникновения, но их возможные проявления полиморфны. Нозологическая принадлежность и целесообразность выделения РА в отдельную диагностическую категорию до сих пор вызывают противоречия у исследователей [9, 10, 12]. В связи с вышесказанным возрастает необходимость изучения клинического своеобразия РА, их типология нуждается

в дальнейшей разработке, а диагностические критерии – в уточнении.

Результаты специальных исследований среди студенчества показывают, что неглубокие психические расстройства, связанные с действием стрессовых факторов, встречаются в данной популяции молодежи в 30–60% [8, 10, 11]. Такие состояния зачастую сопровождаются злоупотреблением психоактивными веществами, суицидальными тенденциями или формированием отклоняющегося поведения [6, 7]. Это обусловлено как социальной незрелостью этих лиц и незавершенностью их психического развития, так и высокой стрессовой насыщенностью периода обучения [5].

Целью настоящего исследования являлось изучение клинических особенностей и психопатологических характеристик РА, возникающих у студентов, и разработка их типологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Отбор студентов для включения в исследование проводился на базе медико-психологического центра поликлиники одного из вузов Москвы (экономической и юридической направленности) и включал в себя несколько этапов. В процессе скрининга была выделена основная группа студентов, обнаруживающих признаки РА по критериям МКБ-10. Эту группу составили 111 амбулаторных пациентов в возрасте 16–23 лет. Она формировалась как в процессе плановых медицинских осмотров – 48 студентов (43,2%), так и из контингента самостоятельно обратившихся за помощью – 63 студента (56,8%). Следует отметить, что из последних только 18 (16,2%) обратились с жалобами к психологу (психотерапевту), остальные 45 (40,6%) – к врачам общего профиля. Группа сравнения (контроля) была сформирована на основе случайного отбора из студентов, проходивших плановую диспансеризацию. В нее вошли 60 студентов в возрасте 16–23 года, не имеющие серьезной соматической и психической патологии. Клинико-демографические характеристики групп представлены в таблице.

Основным методом исследования был клинико-психопатологический, направленный на выявление клинических признаков РА. Для этого использовалось полуструктурированное клиническое интервью, основанное на Present State Examination (PSE, J. K. Wing, 1974), а также шкалы депрессии и тревоги Гамильтона (HARS, HDRS, M. Hamilton, 1964). Кроме того, все пациенты, вошедшие в выборку, прошли обследование у терапевта и невропатолога. Был также проведен анализ амбулаторных медицинских карт студенческой поликлиники с целью получения первичной информации о состоянии здоровья студентов за время

обучения в вузе. Студенты с тяжелыми соматическими заболеваниями и органическими заболеваниями ЦНС в исследование не включались. Социологическая часть включала обработку рейтинговых показателей успеваемости, научной и общественной деятельности студентов по данным лаборатории социального мониторинга вуза. Для статистической обработки материала использовались методы вариационной статистики.

В зависимости от клинического течения проводилось психофармакологическое и психотерапевтическое лечение. Длительность основного терапевтического этапа составляла от 2-х до 6-ти недель, после чего пациенты переводились на режим наблюдения и поддерживающую терапию. Катамнестические обследования повторялись через 1, 3, 6 месяцев после обращения и, в ряде случаев, через 1 и 2 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ соматического статуса в двух исследуемых группах свидетельствует о более высокой частоте в основной группе заболеваний, которые обычно квалифицируются как психосоматические расстройства. Были получены достоверные различия между группами по следующим признакам: признаки вегетативной неустойчивости ($p=0,000000$), признаки резидуальной органической недостаточности ($p=0,006$), гастрит ($p=0,0007$), нейродермит ($p=0,02$), вегето-сосудистая дистония (ВСД) по гипертоническому типу ($p=0,02$), ВСД по гипотоническому типу ($p=0,04$), частые простудные заболевания ($p=0,00006$).

Анализ показателей успеваемости и социальной активности в институте обследованных студентов показал, что основная группа и группа контроля сопоставимы по этим параметрам (достоверных различий выявлено не было). Как текущие, так и итоговые оценки в основной группе ухудшались в период расстройства ($p=0,005$ в сравнении с группой контроля) и в течение года после его

Общая демографическая характеристика материала

Показатель		Исследуемая группа	
		основная, n=111	сравнения, n=60
Пол	Муж.	33 (29,7 %)	21 (35 %)
	Жен.	78 (70,3 %)	39 (65 %)
Распределение по возрастным группам, лет	16 18	44 (39,65 %)	26 (43,3 %)
	19 20	48 (43,25 %)	23 (38,4 %)
	21 23	19 (17,1 %)	11 (18,3 %)
Средний возраст, лет	М (25 75 % процентиля)	19,14 (18-20)	19,05 (18 20 %)
Курс обучения	Абитуриент	6 (5,4 %)	6 (10 %)
	Подготовительный факультет	7 (6,3 %)	7 (11,7 %)
	1	15 (13,5 %)	5 (8,3 %)
	2	31 (27,95 %)	13 (21,7 %)
	3	41 (36,95 %)	21 (35 %)
	4	3 (2,7 %)	3 (5 %)
Регион проживания	Другой регион	55 (49,5 %)*	23 (38,3 %)
	Единственный ребенок	56 (50,5 %)*	21 (35 %)

Примечание: * различия достоверны, $p < 0,05$ (по критерию χ^2 по Пирсону).

возникновения ($p=0,000000$ соответственно). Социальный показатель суммировался из таких факторов, как посещаемость, активность, участие в научной деятельности, корректное отношение с преподавателем, самостоятельная работа. Ухудшение этого показателя в основной группе отмечалось как на момент РА, так и в течение года после его возникновения ($p=0,0003$ и $p=0,001$ соответственно). Полученные данные свидетельствуют об ухудшении социальной адаптации в данной группе студентов.

В ходе проведенного исследования были выявлены общие психопатологические особенности дезадаптивных реакций у студентов. Так, в большинстве случаев, вне зависимости от типа, реакции отличались выраженной фиксацией пациента на психотравмирующем событии, ситуационной обусловленностью, кратковременностью (за исключением смешанных тревожно-депрессивных и пролонгированных депрессивных реакций (ПДР)). Клиническая картина РА была полиморфна и отличалась неоднородностью, неспецифичностью и сравнительно легкой (кроме случаев ПДР) степенью выраженности симптоматики. В ее структуре наиболее часто встречались жалобы астенического спектра и психовегетативные расстройства. В то же время все реакции выходили за рамки нормальной, физиологической реакции на стрессовое событие. Имеющиеся невротические, аффективные либо поведенческие нарушения во многих случаях отличались синдромальной незавершенностью.

Статистическая оценка психопатологических признаков клинического интервью проводилась по алгоритмам факторного анализа с выявлением главных компонент и последующим Varimax-вращением (в его нормализованном варианте). Факторные нагрузки учитывались как значимые, если их значение превышало 0,5. Наиболее адекватной для 60 симптомов полуструктурированного интервью с точки зрения информативности и содержательной интерпретации оказалась четырехфакторная модель. Анализ главных компонент и критерий «каменистой осыпи» подтверждают четырехфакторное решение. Доля дисперсии, объясняемая первым фактором, равнялась 14,2 %, вторым – 9,4 %, третий фактор включал в себя 7,2 % дисперсии, четвертый – 4,8 % соответственно. Все выделенные факторы имели собственные значения, превышавшие единицу, хотя принимали на себя относительно небольшую долю общей дисперсии, в совокупности объясняя 35,6 % вариабельности признаков. Невысокие проценты могут объясняться разнообразием симптоматики РА и ее представленностью в отдельных группах. Тем не менее выделенные факторы позволили обозначить основные синдромы РА: депрессивный, тревожный, поведенческий и психовегетативный. Астенические проявления стали одним из компонентов депрессивного синдрома.

Дискриминантный анализ с ведущим синдромом в качестве группирующей переменной и четырехфакторное решение позволили правильно классифицировать 89,2% всех пациентов. При этом по 87,9% пациентов было отнесено в группу с тревожными и депрессивными реакциями,

96,3 % пациентов с соматизированными и 94,1 % – с патохарактерологическими реакциями. У оставшихся 10,8 % пациентов факторные нагрузки были равнозначны по нескольким факторам, и они были классифицированы на следующем этапе. Исходя из полученных данных, на начальном этапе в зависимости от ведущего фактора (синдрома) было выделено 4 клинические группы РА. Дальнейший анализ был основан на факторной модели, клиническом течении и представленности симптомов.

В ходе динамического наблюдения было установлено, что достаточно часто на начальных этапах РА преобладала тревожная симптоматика. В последующем она трансформировалась либо в смешанные тревожно-депрессивные (8 пациентов), либо в депрессивные состояния (2 пациента). Кроме того, в некоторых случаях (6 пациентов), наряду с аффективными реакциями дезадаптации, в клинической картине расстройств отмечались элементы патохарактерологических проявлений в виде импульсивных реакций, раздражительности, недовольства.

По результатам динамического наблюдения была выделена и пятая группа – РА со смешанной тревожно-депрессивной симптоматикой, куда вошли преимущественно пациенты из неклассифицированной по факторному анализу группы (11 человек), а также с ведущим депрессивным или тревожным фактором (13 человек).

Таким образом, на основании проведенного анализа все пациенты основной группы распределились следующим образом:

- 1) реакции дезадаптации по депрессивному типу – 36 пациентов (32,5 %);
- 2) реакции тревожного типа – 15 пациентов (13,5 %);
- 3) реакции тревожно-депрессивного типа (смешанные) – 24 человека (21,6 %);
- 4) реакции дезадаптации соматизированного типа – 23 пациента (20,7 %);
- 5) реакции с поведенческими нарушениями – 13 пациентов (11,7 %).

Результаты оценки выраженности депрессивных и тревожных проявлений у пациентов по шкалам депрессии и тревоги Гамильтона подтверждают различия между группами РА. Их средние значения представлены на рис. 1 и рис. 2.

Полученные данные свидетельствуют о том, что медианы обеих шкал находятся в интервале 7–16 баллов (кроме HDRS для поведенческих реакций), что свидетельствует о легкой степени тяжести как депрессивной, так и тревожной симптоматики у пациентов с РА. Преобладание депрессивной симптоматики в группе депрессивных реакций нашло свое отражение в самом высоком показателе по шкале HDRS (медиана – 14,2 балла). Самый высокий показатель по шкале HARS был выявлен в группе смешанных реакций (медиана 13,08 балла) за счет сочетания тревоги и депрессии, в то время как в группе тревожных реакций этот показатель составил 12,6 балла. Следует отметить и высокий показатель HARS в группе соматизированных реакций (медиана – 13 баллов), что объясняется высоким уровнем соматического компонента тревоги

и самым высоким показателем по шкале HARSsom (медиана – 7,7 балла). В группе поведенческих реакций дезадаптации показатели большинства шкал не выходили за границы нормы, обнаружилось лишь небольшое повышение по шкале HARS (медиана – 7,46 балла), что можно объяснить повышенным уровнем личностной тревожности пациентов этой группы.

Для сопоставления клинических групп по шкалам HDRS и HARS сначала был проведен непараметрический анализ методом Краскела–Уоллеса. Результат показал достоверность различий в клинических группах ($p=0,0000$) на этапе включения по этим шкалам, что позволило провести их попарное сравнение по критерию Манна–Уитни (с учетом поправки Бонферони для множественных сравнений) для уточнения различий между каждой из групп. Статистически значимые различия, полученные при попарном сравнении между группами РА, представлены на рис. 1 и рис. 2.

Как следует из данных рисунков, все группы достоверно отличаются, по крайней мере, по одному показателю шкал тревоги и депрессии Гамильтона, а группа поведенческих реакций достоверно отличается от остальных по всем шкалам. Эти различия подтверждают обоснованность разделения пациентов с РА на пять групп в зависимости от особенностей клинической картины.

Анализ соматического здоровья и социальных показателей по критериям непараметрической статистики позволил выявить различия между группами РА. Так, проявления ВСД гипертонического типа достоверно чаще выявлялись в группе тревожных ($p=0,001$), депрессивных ($p=0,007$), смешанных тревожно-депрессивных ($p=0,03$) соматизированных ($p=0,04$) реакций. ВСД гипотонического типа – в группе соматизированных ($p=0,0008$), депрессивных ($p=0,0008$) и смешанных тревожно-депрессивных реакций ($p=0,003$). Признаки ПМС чаще встречались при депрессивных реакциях ($p=0,04$). При соматизированных реакциях также были выявлены достоверные различия по наличию в анамнезе гастрита ($p=0,02$) и нейродермита ($p=0,005$). При поведенческих реакциях чаще отмечались признаки резидуальной органической симптоматики ($p=0,04$). Таким образом, наиболее «отягощенной» в психосоматическом плане является группа соматизированных реакций, что вполне

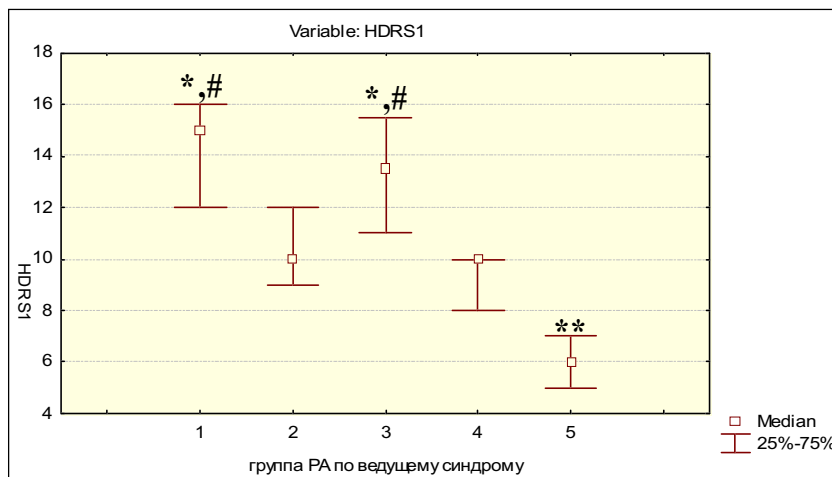


Рис. 1. Показатели шкалы депрессии Гамильтона в группах с РА: 1 – реакции по депрессивному типу; 2 – реакции тревожного типа; 3 – смешанные тревожно-депрессивные реакции; 4 – реакции соматизированного типа; 5 – реакции с поведенческими нарушениями.

Различия достоверны, $p<0,002$: # – в сравнении с группой тревожных реакций, * – в сравнении с группой соматизированных реакций, ** – в сравнении со всеми группами

объясняется участием психогенного фактора в развитии психосоматической патологии

При анализе показателей успеваемости и социальной активности в каждой из групп РА было выявлено, что в целом состояния дезадаптации в большей степени сказываются на социальных показателях, чем на успеваемости. Корреляционный анализ рейтинговых данных и ведущего синдрома показал, что поведенческие реакции в наибольшей степени приводят к снижению рейтингов студентов ($p=0,03$) и их отчислению ($p=0,04$). При соматизированных и депрессивных реакциях снижаются соци-

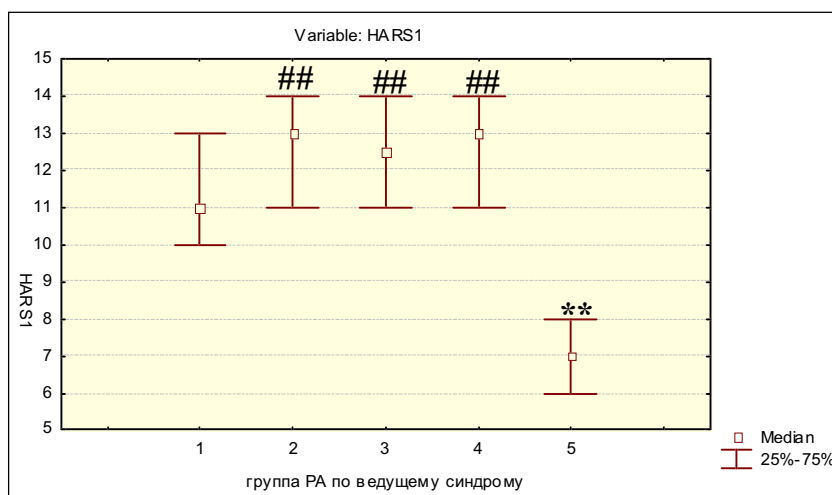


Рис. 2. Суммарные показатели шкалы тревоги Гамильтона в группах РА: 1 – реакции по депрессивному типу; 2 – реакции тревожного типа; 3 – смешанные тревожно-депрессивные реакции; 4 – реакции соматизированного типа; 5 – реакции с поведенческими нарушениями.

Различия достоверны: ** – в сравнении со всеми группами ($p<0,002$), ## – в сравнении с группой депрессивных реакций ($p<0,05$)

альные показатели рейтинга ($p=0,03$ и $p=0,002$ соответственно), а при тревожных – успеваемость ($p=0,04$).

В зависимости от динамики РА можно говорить о трех вариантах течения:

1) благоприятное (22 пациента – 33,3%) – данный тип динамики характеризовался постепенным регрессом психопатологической симптоматики и полным выздоровлением;

2) хроническое течение (26 пациентов – 39,4%) имело два варианта:

а) по типу затяжных реакций (продолженное течение) (13 пациентов – 50%), когда длительность РА составляла более шести месяцев. Следует отметить, что сюда же были отнесены и те случаи (4 пациента), когда на этапе включения был установлен диагноз «кратковременная депрессивная реакция» (КДР), но при динамическом наблюдении диагноз менялся на «ПДР в связи с большей длительностью расстройства»;

б) по типу повторяющихся реакций (13 пациентов – 50%), когда при катamnестическом наблюдении у пациентов после периода нормализации состояния вновь были диагностированы аналогичные по форме и типу нарушения;

3) неблагоприятное течение (18 пациентов – 27,3%) – данный тип динамики характеризовался усложнением клинической картины либо переходом на более глубокий уровень психического расстройства (депрессия, дистимия).

Следует отметить, что приведенные цифры соответствуют периоду наблюдения в течение одного года (всего 66 пациентов), поскольку уже к этому моменту можно было судить о динамической характеристике РА.

Для сопоставления клинических групп по вариантам течения проводился непараметрический анализ по методу Краскела–Уоллиса. Были выявлены достоверные различия между группами по хронифицирующему ($p=0,001$) и неблагоприятному течению ($p=0,003$). В последующем был выполнен корреляционный анализ этих факторов и получены следующие статистически значимые различия: хронифицирующее течение (по типу затяжного) было наиболее характерно для групп с ПДР ($p=0,02$). Для поведенческих и соматизированных РА – хронифицирующее течение по типу повторяющихся реакций ($p=0,02$ и $p=0,01$ соответственно). Вероятно, это обусловлено тем, что поведенческие нарушения являются, как правило, проявлениями личностных девиаций и особенностями реагирования на стрессовую ситуацию. Наличие в клинической картине соматических жалоб и психовегетативных расстройств ухудшает прогноз, что объясняется формированием соматизации как дезадаптивного способа реагирования на стресс. В группе тревожных и смешанных тревожно-депрессивных реакций достоверно чаще отмечалось ухудшение психического состояния ($p=0,02$ и $p=0,008$ соответственно). Для группы КДР чаще было характерно благоприятное течение ($p=0,05$), такие реакции были менее длительными и выраженными и реже приводили к каким-либо психопатологическим состояниям в дальнейшем.

ВЫВОДЫ

Полученные данные свидетельствуют о многообразии клинических проявлений РА. В ходе проведенного исследования выявлены как общие закономерности, так и внутригрупповые характеристики РА. Различия в тяжести тревожно-депрессивной симптоматики подтверждены шкалами тревоги и депрессии Гамильтона. Помимо аффективных синдромов при РА, выявлены поведенческие нарушения и соматизированные реакции, которые коррелируют с возрастными особенностями исследуемой группы. Кроме того, эти нарушения являются прогностически неблагоприятными, поскольку характеризуются хронифицирующим течением. Дезадаптация находит свое отражение в снижении успеваемости и социальной активности, что подтверждается достоверными изменениями рейтингов студентов. Состояние дезадаптации связано и с показателями соматического здоровья. Все это повышает требования к своевременной диагностике подобных состояний и их дифференциации.

С учетом разработки новой международной классификации болезней (МКБ-11), возникает необходимость выявления более четких клинических критериев и типов адаптационных расстройств с целью их ранней диагностики, коррекции и профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский, Ю. А. Пограничные психические расстройства / Ю. А. Александровский. – М.: Медицина, 1993. – 400 с.
2. Бобров, А. Е. К уточнению понятия «психогенная обусловленность» при затяжных психогенных расстройствах / А. Е. Бобров // Материалы I съезда невропатологов и психиатров Молдавии. Т. 2. – Кишинев, 1981. – С. 29–31.
3. Березин, Ф. Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека / Ф. Б. Березин. Л., 1988.
4. Гиляровский, В. А. Избранные труды / В. А. Гиляровский. – М.: Медицина, 1973. – 328 с.
5. Кулыгина, М. А. Профилактика психосоциальной дезадаптации студентов / М. А. Кулыгина // Материалы III нац. науч.-практ. конф. «Психология образования: культурно-исторические и социально-правовые аспекты», Москва, 2006. – 2006. – С. 73–74.
6. Мирошников, М. П. Психическое здоровье и адаптация студентов / М. П. Мирошников, А. Н. Михайлов, Р. В. Рожанец // Состояние здоровья и работоспособности студентов вузов: сб. науч. тр. – М., 1974.
7. Семке, В. Я. Пограничные состояния и психическое здоровье / В. Я. Семке, Б. С. Положий. – Томск: Томский ун-т, 1990. – 209 с.
8. Чубаровский, В. В. Пограничные психические расстройства и аддиктивные формы поведения у лиц подросткового и юношеского возраста (клинико-эпидемиологический аспект): монография / В. В. Чубаровский, М. А. Некрасов. – Орел: ОГУ, 2005. – 128 с.
9. Andreasen, N. The predictive value of adjustment disorders. A follow-up study / N. Andreasen, P. Hoenk // Am J. Psych. – 1982. – № 139. – P. 584–590.
10. Andreasen, N. Adjustment disorders in adolescents and adults / N. Andreasen, P. Wasek // Arch Gen Psychiatry. – 1980. – № 37. – P. 1166–1170.
11. Dahlin, M. Stress and depression among medical students: a cross-sectional study / M. Dahlin, N. Joneborg, B. Runeson // Med Educ. – 2005. – № 39. – P. 594–604.
12. Greenberg, W. M. Adjustment disorder as an admission diagnosis / W. M. Greenberg, D. N. Rosenfeld, E. A. Ortega // Am. J. Psychiatry. – 1995. – Vol. 152. – P. 459–461.

13. James, J. Adjustment Disorder: A Multisite Study of its Utilization and Interventions in the Consultation-Liaison Psychiatry Setting / J. James [et al] // Gen Hosp Psychiatry. – 1998. – № 20 (3). – P. 139–149.

РЕЗЮМЕ

Н. А. Рыбина, А. Е. Бобров, М. А. Кулыгина

Типология расстройств адаптации у студентов

Обследованы 111 амбулаторных пациентов в возрасте 16–23 лет с диагнозом расстройство адаптации (РА). Группа сравнения состояла из 60 здоровых студентов. Использовалось полуструктурированное интервью, основанное на PSE, шкалы депрессии и тревоги Гамильтона. Результаты: с учетом клинических проявлений выявлено пять основных групп РА – депрессивные, тревожные, смешанные тревожно-депрессивные, соматизированные и поведенческие реакции. Определены как их общие закономерности, так и межгрупповые различия. Наряду с аффективными, у обследованных студентов значительно распространены соматизированные и поведенческие реакции. Несмотря на то, что чаще психопатологическая симптоматика при РА у студентов имеет незначительную степень выраженности, социальное функционирование при этом существенно нарушается. Катамнестическое наблюдение позволило выявить три варианта течения РА: благоприятное, неблагоприятное и хроническое. Проведенное исследование показало необходимость дифференциации РА с целью своевременной диагностики, коррекции и профилактики.

Ключевые слова: дезадаптация, расстройства адаптации, тревожно-депрессивная симптоматика, соматизированные реакции, нарушения поведения, студенты.

SUMMARY

N. A. Rybina, A. E. Bobrov, M. A. Kulygina

Typology of the adjustment disorders among students

The main study group consisted of 111 out-patients at the age of 16–23 who met the ICD-10 Adjustment Disorders (AJD) diagnostic criteria. The control group included 60 healthy students. Assessment of characteristic AJD was made with the help of a semi-structured interview based on «Present State Examination» (PSE), «Hamilton Depression Rating Scale» (HDRS), and «Hamilton Anxiety Rating Scale» (HARS). According to the clinical manifestations the students were divided into five main groups: depressive, anxious, mixed anxious-depressive, with somatization reactions, and with behavioral reactions. General characteristics and differences between the groups were defined. Some students demonstrated affective reactions along with behavior and somatization anes. Despite the fact that AJD were of mild symptomatology, social functioning of the students was essentially disturbed. Three types of AJD course were defined during the follow-up study: favorable, unfavorable, and chronic. Thus the study showed the necessity to differentiate AJD for timely diagnosis, therapy and prevention.

Key words: disadaptation, adjustment disorders, anxious and depressive symptoms, somatization reactions, behavioral disturbances, students.

© Коллектив авторов, 2009 г.
УДК 616.25-002-072:617.542

**В. Н. Клименко, О. В. Чайка,
В. В. Семиглазов, Г. В. Николаев,
Д. Н. Ветюгов**

ВИДЕОТОРАКОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕВЫХ ПЛЕВРИТОВ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, НИИ онкологии имени Н. Н. Петрова

ВВЕДЕНИЕ

Опухолевые экссудативные плевриты в России ежегодно диагностируют более чем у 100 тыс. человек [4, 7]. Причиной плеврального выпота могут быть как первичные опухоли плевры (злокачественные мезотелиомы), так и вторичные (метастатические) ее поражения. От первого обращения пациента к врачу до установления причины плеврита зачастую проходит 3–4 месяца [8, 14], что значительно снижает эффективность лечения и ухудшает прогноз. Так, радикальное хирургическое лечение злокачественной мезотелиомы плевры удается выполнить лишь 7–10% больных, и это, в первую очередь, связано с трудностями диагностики заболевания. Наиболее часто плеврит осложняет течение распространенного рака легкого (25–50%), рака

молочной железы (15–40%), яичников 10% [10], что свидетельствует о далеко зашедшей стадии процесса и требует быстрого уточнения диагноза и начала противоопухолевой терапии. Трудности дифференциальной диагностики плевральных выпотов общеизвестны [21, 22, 28]. Примерно у 20% всех больных экссудативным плевритом не удается установить диагноз по результатам исследования плевральной жидкости [31]. Только 50–60% больных с метастатическим плевритом и 20% больных мезотелиомой плевры удается поставить диагноз по плевральному пунктату [12, 13, 21]. В то же время, когда плеврит является первым симптомом опухолевого заболевания, одного цитологического заключения недостаточно для установления первичной опухоли, с этой целью необходимо гистологическое, а порой и иммуногистохимическое заключение с определением гистогенеза опухоли. С целью диагностики опухолей плевры и плевральных выпотов неясной этиологии в последние годы стала шире использоваться видеоторакоскопия [1, 2, 6, 16, 26, 30]. Диагностическую видеоторакоскопию (ВТС) таким больным выполняют с целью получения полноценного биопсийного материала под контролем зрения [16], поскольку цитологическое исследование плеврального выпота, а также игловая биопсия плевры гораздо менее информативны и сопровождаются высоким (9%) числом осложнений [3, 26]. В то же время диагностическая точность торакоскопии у подобных больных оценивается по-разному и составляет от 90 до 100% в сравнении с 44% при игловой биопсии плевры и 62% при цитологическом исследовании жидкости [22, 31].

Высокая эффективность ВТС в дифференциальной диагностике экссудативных плевритов неясного генеза не вызывает сомнений [9, 17, 19], но, к сожалению, применять ее ряд авторов рекомендует в последнюю очередь, после того как исчерпаны возможности менее инвазивных методов диагностики [5]. Данная тактика ведет к потере времени и снижению эффективности последующего лечения и, как следствие, к снижению показателей выживаемости.

Целью нашего исследования стало определение эффективности видеоторакоскопии в дифференциальной диагностике экссудативных опухолевых плевритов и выработка диагностического алгоритма в условиях ВТС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 153 пациента (74 мужчин и 79 женщины), которым с 1994 по 2008 гг. в отделении торакальной онкологии НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова была выполнена диагностическая видеоторакоскопия с целью установления причины рецидивирующих экссудативных плевритов. Возраст пациентов составил от 34 до 76 лет (средний возраст – 57 лет). Сроки от выявления экссудата до госпитализации в наше отделение у всех пациентов составили от 3 до 12 месяцев. У 13 больных имелось двустороннее накопление жидкости, что отягощало их состояние. Часть пациентов (43) в сроки от 1 до 12 лет были пролечены по поводу онкологических заболеваний: рака легкого, щитовидной железы, молочной железы, яичников, толстой кишки. Всем больным была выполнена плевральная пункция с цитологическим, бактериологическим и бактериоскопическим исследованием плеврального экссудата. По результатам исследований ни в одном случае не удалось точно установить диагноз, что послужило поводом к выполнению диагностической видеоторакоскопии.

Видеоторакоскопия во всех случаях выполнялась под эндотрахеальным наркозом путем отдельной вентилицией легких, с использованием эндоскопической стойки фирмы *Olympus* и набора эндохирургических инструментов *Ethicon*. Пациентам с двусторонним плевритом операцию производили на стороне большего накопления экссудата, предварительно с противоположной стороны им выполняли плевральную пункцию с максимальной эвакуацией жидкости. В условиях ВТС плевральная жидкость эвакуировалась и отправлялась на цитологическое и бактериологическое исследование. При поражениях плевры производили биопсию щипцами из 10–15 наиболее измененных ее участков со срочным и плановым гистологическим исследованием биоптатов. Больным с выявленными первичными опухолями (рак легкого, злокачественная мезотелиома плевры) определялась степень местно-регионарного опухолевого распространения с целью уточнения резектабельности. При наличии коллабированного легкого по возможности рассекались спайки и сращения в целях восстановления его воздушности. Пациентам с установленным опухолевым плевритом производили аргоноплазменную коагуляцию выявленных изменений по плевре с целью циторедукции с последую-

щими различными вариантами плевродеза (тальковый, аргоноплазменный, электрокоагуляция, фотодинамическая терапия) или их комбинацией. Плевральная полость дренировалась по Беллау одним дренажом, который удалялся на 1–4-е сутки. Интра- и послеоперационных осложнений диагностической ВТС не отмечено.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При ВТС у всех больных была выявлена серозная или серозно-геморрагическая жидкость объемом от 500 до 2000 мл. У 76 пациентов имелись рыхлые плевральные сращения, которые были легко разделены. У 12 пациентов при осмотре были выявлены достаточно обширные плевральные сращения, которые были разделены в необходимом для выполнения ВТС объеме. Еще у 19 больных отмечено коллабирование легкого за счет фиброзных сращений как результат длительно существовавшего экссудативного плеврита. В результате ВТС с биопсией у всех больных удалось установить, что причиной плеврита были следующие заболевания: рак легкого (66), диффузная злокачественная мезотелиома плевры (18), карциноматоз (38), злокачественная лимфома (11), злокачественная тимома (8), туберкулез плевры (3), саркоидоз (2), неспецифическое воспаление (7). Эффективность ВТС в дифференциальной диагностике плевритов неясной этиологии составила 100%. При выявлении первичных злокачественных новообразований уточнялось также местно-регионарное распространение опухолевого процесса с целью определения тактики лечения. Так, у всех 18 пациентов с установленным диагнозом «злокачественная мезотелиома» опухоль характеризовалась диффузным распространением как по париетальной, так и по висцеральной плевре в виде множественных узловых образований различной величины. У 63 из 66 пациентов, причиной накопления жидкости у которых являлся рак легкого, были выявлены множественные поражения как париетальной, так и висцеральной плевры в виде мелкозернистых изменений, локализующихся в основном в нижних отделах плевральной полости. Аналогичную торакоскопическую картину наблюдали и у 5 больных злокачественными тимомами, первичные опухоли у которых занимали верхний и средний этажи переднего средостения и инфильтрировали его органы. В связи с распространенными формами опухолевого процесса вышеуказанные больные признаны нерезектабельными, и им была произведена сначала верификация опухолевого процесса, а затем аргоноплазменная циторедукция опухолевого поражения и плевродез. У 3 больных с установленным ранее клинко-рентгенологическим диагнозом рак легкого изменений по плевре выявлено не было, и они оказались резектабельными, в результате им были произведены радикальные операции. Причиной длительной плевральной экссудации у этих больных являлось сопровождающее опухоль воспаление.

Причиной выявленного карциноматоза плевры (38) были рак молочной железы (21), рак яичников (4), рак почки (3), рак щитовидной железы (2), меланома кожи (2),

рак тела матки (2), рак толстой кишки (2), рак гортани (1), рак поджелудочной железы (1). Больным производилась аргоноплазменная коагуляция новообразований и плевры с целью циторедукции и плевродеза. Аргоноплазменный плевродез производился также пациентам с установленным диагнозом «злокачественная лимфома» и «неспецифическое воспаление плевры». Причиной двустороннего накопления экссудата в плевральных полостях были карциноматоз плевры (9), злокачественная лимфома (2), туберкулез (1), саркоидоз (1).

Необходимо отметить, что в наших наблюдениях этиология экссудативного плеврита была достаточно разнообразной: метастазы солидных опухолей, мезотелиома, злокачественная лимфома, туберкулез, неспецифическое воспаление и саркоидоз. Тем не менее чрезвычайно важно указать на то, что у 141 (92,1%) больного причиной плеврита были злокачественные опухоли. Для всех пациентов было характерно длительное обследование и неоправданное лечение без точно установленного диагноза, сформулированного как «экссудативный плеврит неясной этиологии». Анализируя результаты проведенного исследования, можно заключить, что в результате ВТС клинкорентгенологический диагноз у 35 (22,8%) больных был кардинально изменен, а у остальных 118 существенно уточнен или дополнен. Полученные данные указывают на недостаточную надежность существующих неинвазивных или малоинвазивных (игловая биопсия) методов клинического исследования при дифференциальной диагностике экссудативных плевритов, а также подтверждают мнение П. К. Яблонского и соавт. (2003) о том, что алгоритм дифференциальной диагностики плевритов в настоящее время должен быть дополнен ВТС. Применение торакоскопии таким больным позволило значительно уменьшить время обследования, о чем ранее отмечали И. Н. Рошин и соавт. (2006). Вместе с тем показания к ВТС при данной патологии должны быть обоснованными, что не совсем согласуется с данными А. Emad et al. (1998), которые рекомендуют производить диагностическую ВТС всем пациентам старше 50 лет при наличии рецидивирующего плеврита.

Результаты нашего исследования согласуются с мнением В. Г. Гетьмана (1995) в том, что при плевритах, сопровождающих бронхогенный рак, данные ВТС не только позволяют установить причину экссудации, но и дополняют представление о распространенности опухолевого поражения. Также при плевральных выпотах, обусловленных злокачественной мезотелиомой плевры, полученные результаты показали, что применение видеоторакоскопии дает оценку как характеру, так и распространенности опухолевого процесса, на что ранее указывал А. Х. Трахтенберг (1999), что особенно важно для определения тактики лечения данного заболевания.

Полученные нами сведения о природе так называемых плевритов неясной этиологии, в особенности у онкологических больных, дополняют данные как отечественных [1, 6], так и зарубежных исследователей [20, 26] о необходимости скорейшего выяснения их причин и недопустимости использования тактики длительного не-

обоснованного наблюдения и лечения. Данная тактика, по результатам нашего исследования, у 19 (12,4%) пациентов стала причиной коллабироваия легкого на стороне плеврита, что у части больных привело к потере легкого или его участка.

Согласно полученным данным, диагностическая ВТС способна обеспечить точный морфологический диагноз практически всем пациентам данной категории. Этого нельзя сказать, оценивая другие, хотя и менее инвазивные, но и менее точные методы хирургической диагностики (цитологическое исследование плевральной жидкости, игловая аспирационная биопсия плевры), которые нередко оказывались недостаточно информативными и поэтому далеко не всегда помогают при диагностике плевральных выпотов. Полученные данные позволяют нам разделить мнение исследователей, которые считают необходимым более широкое применение диагностической ВТС у больных экссудативным плевритом, особенно при длительном и упорном его клиническом течении или подозрении на опухолевую этиологию заболевания [1, 3, 6, 24–27, 29, 30].

На основании результатов исследования предлагается следующий алгоритм дифференциальной диагностики экссудативных плевритов в условиях ВТС:

I этап: эвакуация плеврального экссудата и выявление причины его накопления;

II этап: многократная щипцевая биопсия, показанная при наличии новообразований плевры с последующим срочным гистологическим исследованием биоптата (информативный диагноз – основной критерий диагностики). При неопухоловом происхождении накопления плеврального экссудата показан многократный забор напластований фибрина с различных участков полости с последующим как морфологическим, так и бактериологическим его исследованием;

III этап: определение местно-регионарного распространения опухолевого процесса (при первичных злокачественных опухолях) и оценка резектабельности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, диагностическая видеоторакоскопия является методом выбора в дифференциальной диагностике экссудативных рецидивирующих плевритов неустановленного генеза. Показаниями к ВТС являются плевриты неясной этиологии, не поддающиеся лечению в течение 4–5 недель, в особенности у больных, имеющих в анамнезе онкологические заболевания. Созданный рациональный алгоритм применения ВТС при данной патологии обеспечит оптимальный путь использования метода в целях улучшения как диагностики, так и последующего лечения внутригрудных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллахвердян, А. С. Видеоторакоскопия в диагностике патологии органов грудной клетки / А. С. Аллахвердян [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2002. – № 2. – С. 8–9.

2. Бульнин, В. И. Опыт применения видеоторакоскопических операций в торакальной хирургии / В. И. Бульнин, Е. И. Боровских, А. Е. Лозинский // Эндоскопическая хирургия. – 2004. – № 1. – С. 12–13.
3. Гетьман, В. Г. Клиническая торакоскопия / В. Г. Гетьман. – Киев : Здоров'я, 1995. – 206 с.
4. Малаев, С. Г. Опухолевые плевриты и метастатические опухоли легких / С. Г. Малаев // Медицинская помощь. – 2000. – № 2. – С. 16–18.
5. Маскелл, Н. А. Рекомендации Британского Торакального общества (BTS) по обследованию взрослых больных с односторонним плевральным выпотом / Н. А. Маскелл, Р. Дж. А. Бутланд // Пульмонология. – 2006. – № 2. – С. 13–26.
6. Новиков, С. Д. Роль видеоторакокопии в морфологической диагностике заболеваний легких, плевры и средостения / С. Д. Новиков [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2001. – № 3. – С. 60–61.
7. Опанасенко, Н. С. Распространенность злокачественных выпотов у больных разного возраста (эпидемиологическое исследование, 1996–2002 гг.) / Н. С. Опанасенко // Проблемы старения и долголетия. – 2004. – Т. 13. – № 4. – С. 533–542.
8. Отс, О. Н. Видеоторакокопия в диагностике и лечении экссудативных плевритов / О. Н. Отс [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 9. – С. 34–36.
9. Папков, А. В. Возможности и результативность плевробиопсии в диагностике плевритов / А. В. Папков, В. Г. Добкин, В. Л. Добин // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 203. – № 11. – С. 14–16.
10. Переводчикова, Н. И. Опухолевые плевриты : диагностика и выбор терапевтической тактики / Н. И. Переводчикова, Т. Р. Алексеева // Международный медицинский журнал. – 2003. – № 4. – С. 88–93.
11. Роцин, И. Н. Диагностическая торакокопия при экссудативных плевритах / И. Н. Роцин [и др.] // 10-й юбилейный Москов. междунар. конгр. по эндоскоп. хирургии : сб. тезисов. – М., 2006. – С. 184.
12. Сигал, Е. И. Видеоторакокопия в диагностике и лечении злокачественных плевритов / Е. И. Сигал [и др.] // Материалы Пленума Правления Ассоциации эндоскопической хирургии. – Казань, 1999. – С. 79–81.
13. Сигал, Е. И. Видеоторакокопическая диагностика и лечение злокачественных плевритов / Е. И. Сигал [и др.] // Материалы Пленума Правления Ассоциации эндоскоп. хирургии. – Казань, 1999. – С. 81–86.
14. Соколов, В. А. Дифференциальная диагностика плеврального выпота / В. А. Соколов [и др.] // Променева диагностика, променева терапия. – №3. – 2001. – С. 24–28.
15. Трахтенберг, А. Х. Возможности видеоторакокопии в клинической онкологии / А. Х. Трахтенберг [и др.] // Онкология на рубеже XXI века : Возможности и перспективы : Материалы международного науч. форума. – М., 1999. – С. 390–391.
16. Федоров, И. В. Эндоскопическая хирургия / И. В. Федоров, Е. И. Сигал, В. В. Одинцов. – М. : ГЭОТАР Медицина, 1998. – 351 с.
17. Флорикян, А. К. Торакокопическая верификация этиологии плеврального выпота / А. К. Флорикян, В. В. Бьзов, Н. Н. Велигоцкий // Український терапевтичний журнал. – 2004. – № 2. – С. 93–94.
18. Яблонский, П. К. Видеоторакокопия в современной торакальной клинике / П. К. Яблонский, В. Г. Пищик // Вестник хирургии. – 2003. – № 1. – С. 110–114.
19. Яцына, М. Ф. Дифференциальная цитологическая диагностика плеврального выпота / М. Ф. Яцына [и др.] // Клінічна хірургія. – №9. – 2002. – С. 40–43
20. Basko, J. Malignant mesothelioma of pleural / J. Basko // E. R. S. – 2003. – Vol. 20. – Supl. 38. – P. 40.
21. Cohen, M. Resolution of pleural effusions / M. Cohen, S. Sahn // Chest. – 2001. – Vol. 119. – № 5. – P. 1547–1562.
22. De Groot, M. Thoracoscopy in undiagnosed pleural effusions / M. De Groot, G. Walther // S. Afr. Med. S. – 1998. – Vol. 88. – № 6. – P. 706–711.
23. Emad, A. Diagnostic value of closed percutaneous pleural biopsy VS pleuroscopy in suspected malignant pleural effusion of tuberculous pleurisy in a region with a high incidence of tuberculosis: a comparative, age-dependent study / A. Emad, G. R. Rezaian // Respir. Med. – 1998. – Vol. 92. – № 3. – P. 488–492.
24. Harris, R. The Diagnostic and Therapeutic Utility of Thoracoscopy : A Review / R. Harris [et al] // Chest. – 1995. – Vol. 108. – P. 828–841.
25. Hau, T. Thoracoscopic Pulmonary Surgery: Indications and Results / T. Hau [et al] // Eur. J. Surg. – 1996. – Vol. 162. – P. 23–28.
26. Kaeva, B. The role of thoracoscopy in the diagnosis of malignant pleural effusions / B. Kaeva [et al] // European Respiratory Journal. – 2003. – Vol. 20. – sept. – P. 438.
27. Linder, A. Stellenwert der Operativen Thoracoskopie in der Thoraxchirurgie / A. Linder, G. Friedel, H. Toomes // Chirurg. – 1994. – Vol. 65. – P. 687–692.
28. Maskell, N. Prospective randomised trial of 'blind Abram's' pleural biopsies versus CT guided cutting needle in cytology negative undiagnosed pleural effusions / N. Maskell, F. Gleeson, R. Davies // Eur. Respiratory J. – 2002. – Vol. 20. – P. 538.
29. Rodriguez-Panadero, F. Злокачественные заболевания плевры / F. Rodriguez-Panadero // Monaldi Arch. Chest Dis. – 2000. – Vol. 55 (1). – P. 30–33.
30. Selcuk, T. Overview of thoracoscopic findings between 1975 and 2000 in Hacettepe university hospital / T. Selcuk [et al] // Eur. Respiratory J. – 2002. – Vol. 20. – P. 71.
31. Wilsher, M. L. Medical thoracoscopy in the diagnosis of unexplained pleural effusion / M. L. Wilsher, A. G. Veale // Respirology. – 1998. – Vol. 3. – № 2. – P. 77–80.

РЕЗЮМЕ

В. Н. Клименко, О. В. Чайка, В. В. Семиглазов, Г. В. Николаев, Д. Н. Ветюгов

Видеоторакокопия в диагностике опухолевых плевритов

В работе определена высокая эффективность видеоторакокопии (ВТС) и выработан диагностический алгоритм в дифференциальной диагностике опухолевых экссудативных плевритов. В исследование включены 153 пациента с плевральными выпотами неясной этиологии, которым производилась диагностическая ВТС. Этиология экссудативного плеврита была достаточно разнообразна, однако у 141 (92,1 %) больного причиной накопления экссудата были злокачественные опухоли. Эффективность ВТС в дифференциальной диагностике плевритов неясной этиологии составила 100 %. С учетом ее малоинвазивности, видеоторакокопию можно рекомендовать в качестве метода выбора при данной патологии.

Ключевые слова: видеоторакокопия, рецидивирующий экссудативный плеврит.

SUMMARY

V. N. Klimenko, O. V. Chayka, V. V. Semiglazov, G. V. Nikolaev, D. N. Vetyugov

Videothoracoscopy in diagnosis of malignant pleural effusions

The aim of the work was to evaluate the efficacy of video-assisted thoracoscopy (VATS) and to develop a new algorithm for differential diagnosis of malignant pleural effusions. VATS was carried out in 153 patients with pleural effusions of uncertain etiology and in 141 of them (92.1 %) exudation was caused by malignant tumors. The efficacy of VATS in differential diagnosis of pleuritis with uncertain etiology was 100 %. Diagnostic VATS is minimally invasive and can be recommended as a method of choice for patients with pleural effusions.

Key words: videothoracoscopy, recurrent malignant pleural effusions.

© Коллектив авторов, 2009 г.
УДК 572.524.12-07:392.3

**О. М. Фандеева, А. Л. Фандеев,
В. Н. Звягин, Л. А. Алексина**

ДЕРМАТОГЛИФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ В СЕМЕЙНЫХ ГРУППАХ

Бюро судебно-медицинской экспертизы Комитета по здравоохранению Ленинградской области; Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова; Российский Центр судебно-медицинской экспертизы Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (Москва); Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Дерматоглифика – относительно новое направление в антропологии. Научное исследование гребешковой кожи началось еще в конце XIX в. и неоднократно вызвало активные дискуссии в ученых кругах.

Формирование дерматоглифических признаков человека обусловлено сложным взаимодействием группы аутосомных генов [3, 8–9], имеющих общие поля действия, с малоизученными средовыми факторами. Но ни число генов, ни условия их взаимодействия пока достоверно не установлены. Образование узоров гребешковой кожи рук и ног имеет сложную зависимость от расовой и половой принадлежности человека [1, 2, 6]. Существуют также предположения, что асимметрия дерматоглифических признаков на гомологичных пальцах конечностей обусловлена их разной функциональной активностью, иннервацией, кровоснабжением и др. Однако до настоящего времени достоверно не доказано, какими именно, наследственными или средовыми, факторами и в какой мере обусловлены различия в частотах встречаемости признаков.

При сопоставлении дерматоглифических признаков обычно используют следующие термины: билатеральная симметрия – сходство между соответствующими пальцами правых и левых рук (ног) одной и той же персоны; гомолатеральная симметрия – сходство одноименных пальцев правых или левых рук (ног) пары персон; зеркальная (гетеролатеральная) симметрия – сходство одноименных пальцев правой руки (ноги) одной персоны и левой – другой. Одни дерматоглифические признаки характеризуют общий популяционный фон, другие же могут являться специфическими для той или иной семейной группы и способствовать опосредованной идентификации личности. Признаки симметрии и асимметрии изучались при популяционном анализе, в парах моно- и дизиготных близнецов [4, 7, 10, 11, 13], а также в семейных группах [5, 12]. Нам известны лишь единичные работы, в которых авторы пытались связать результаты популяционного анализа с исследованием распределения дерматоглифических признаков в семейных группах. Считать достоверными результаты этих исследований не представляется возможным в силу либо малых величин сравнива-

емых выборок, либо необоснованности примененных авторами методов расчета и оценки полученных данных.

Целью исследования было определение степени билатеральной и гомолатеральной асимметрии типов узоров на пальцах рук и ног у представителей европеоидной расы (центрально- и южноевропейской локальных рас) в семейных группах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом исследования послужили отпечатки пальцев кистей и стоп 1188 человек: 792 родителя (отцы и матери) и 396 детей (221 дочь и 175 сыновей), всего – 23 760 дерматоглифических отпечатков.

У всех исследуемых на пальцах рук и ног были определены встречаемость, степень билатеральной асимметрии основных типов узоров – дуг (A), петель (Lu или Lf, Lg или Lt), завитков (W) и сложных узоров (LW). Далее была исследована достоверность различий в частотах встречаемости одноименных признаков на одноименных пальцах рук и ног – гомолатеральная асимметрия – в группах «отец – мать», «отец – сын», «мать – дочь», «отец – дочь», «мать – сын».

Полученные данные подвергались дескриптивному статистическому анализу, тесту Колмогорова–Смирнова, для групп наблюдений – тесту на гомогенность дисперсий, U-тесту по методу Манна и Уитни или тесту Мозеса, в некоторых случаях применялся H-тест по методу Крускала и Уоллиса. Группы признаков сопоставлялись с помощью дискриминантных канонического и фишеровского анализов. В некоторых случаях для контроля результатов использовали порядковую регрессию, T-тест для двух независимых выборок (пакет программ SPSS-13.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На пальцах рук асимметричное распределение узоров было установлено только в группе отцов. Билатеральная асимметрия была выявлена только для сложных узоров (LW): на I пальце левой руки они встречались чаще, чем на правой, а на V пальце правой руки – чаще, чем на левой руке.

Группы «отцы» и «сыновья» объединили как общие по половому признаку. При этом выяснилось, что асимметричное расположение сложных узоров на I и V пальцах рук достоверно для всех представителей мужского пола. Увеличение же выборки позволило выявить еще один признак – у мужчин, кроме сложных узоров, на V пальце правой руки достоверно чаще встречаются дуги (A). В других вышеуказанных группах, в том числе объединенной – «мать + дочь», билатеральной асимметрии между одноименными пальцами рук не выявлено.

Для женщин, кроме билатеральной симметрии, также характерна и гомолатеральная симметрия. В группе «отцы – сыновья» выявлено лишь одно достоверное различие в частотах встречаемости сложных узоров на I пальцах правых рук – у сыновей эти узоры наблюдались достоверно чаще, чем у отцов. Выявлено преобладание сложных узоров на V правых пальцах в группах «отцы» и «сыновья» в сравнении с группой «матери». Дуги чаще присутствовали на IV правых пальцах в группе «матери»

по отношению к группам «отцы» и «сыновья»). В сравнении с группой «отцы» эти узоры преобладали также на I правых пальцах в группах «матери», «дочери», на I, II, IV, V левых пальцах в группе «матери» и на всех пальцах левой руки в группе «дочери».

Таким образом, в популяции между одноименными (в данном случае – симметричными) пальцами правой и левой рук значительно (за исключением неординарного распределения у мужчин сложных узоров на I, V пальцах и связанное с этим неординарное распределение дуг на V пальцах) превалирует билатерально симметричное распределение узоров. Дуги (простой узор) достоверно чаще встречаются на пальцах женщин: на всех пальцах левой руки и на I, IV правой руки. При этом в популяции у женщин наблюдается как билатеральная, так и гомолатеральная симметрия всех типов узоров. Дуги, относимые к пальцам рук, как рецессивный признак, в отличие от сложных узоров, являются устойчивым показателем фона популяции. Сложные же узоры образуются значительно реже остальных типов узоров, чем, вероятно, можно объяснить их неравномерное распределение как в популяции, так и внутри семейных групп.

На пальцах ног нарушение билатеральной симметрии было отмечено во всех исследованных группах. В группе отцов была выявлена следующая асимметрия:

- завитки встречались чаще на I пальце левой ноги, чем на I пальце правой;
- сложные узоры встречались чаще на III пальце левой ноги.

В группе сыновей сложные узоры (как у отцов) чаще встречались на III пальце левой ноги, на этом же пальце чаще встречались дуги.

В объединенной группе отцов и сыновей сложные узоры и дуги чаще встречались на III пальце левой ноги. Асимметричное же распределение завитков для мужчин не нашло своего подтверждения.

В группе матерей сложные узоры чаще встречались на I и III пальцах левой ноги. В группе дочерей сложные узоры чаще встречались на III, а тибиальные петли (Lt) – на I пальцах левой ноги.

В объединенной группе матерей и дочерей на I пальце левой ноги чаще наблюдались завитки и сложные узоры, на III пальце левой ноги – дуги и сложные узоры.

В однополых группах на пальцах ног установлено наличие гомолатеральной симметрии лишь за одним исключением: в группе отцов на III пальце правой ноги дуги присутствовали достоверно чаще, чем у сыновей. Как и на пальцах рук, статистически значимых различий в частотах встречаемости узоров на пальцах ног женщин не выявлено (полная гомолатеральная симметрия в группах «мать – дочь»).

Основные различия были выявлены между разнополыми группами. На I пальцах матерей и дочерей дуги встречались чаще, чем у отцов, кроме того, установлено достоверное различие в частотах встречаемости тибиальных петель (Lt) в группах «отцы – дочери» на I пальце левой стопы (небольшое число наблюдений не позволило получить достоверные различия по отношению к вы-

борке «сыновья»). Также установлена неординарная встречаемость сложных узоров и завитков I, IV пальцев правой стопы – у мужчин она оказалась выше.

Полученные данные позволяют прийти к следующим **выводам**.

1. В исследованной популяции основная роль сохранения симметрии дерматоглифических признаков (в данном случае пальцевых узоров) принадлежит женщинам.

2. Роль «фона» этой популяции выполняют не только петли и завитки, но и, вероятно, дуги, однако для пальцев ног это допущение условно.

3. «Случайное» – не соответствующее ожидаемому – формообразование узоров происходит на небольшой части строго определенных пальцев.

4. На правых и левых конечностях вероятности нарушения формообразования могут быть разными.

5. Для идентификации наибольшее значение имеет гомолатеральная асимметрия в разнополых группах, что преимущественно связано с разной концентрацией на пальцах мужчин и женщин дуг и сложных типов узоров (признак, сцепленный с полом).

6. На пальцах конечностей фенотипические признаки у женщин более повторяемы и симметричны, а значит имеют большую популяционную значимость.

7. У мужчин устойчивые признаки встречаются значительно реже, но внутри семейных групп они имеют большую идентификационную значимость.

8. Билатеральная асимметрия у мужчин и женщин выражена по-разному, она не одинакова на верхних и нижних конечностях.

9. При изучении билатеральной и гомолатеральной асимметрии *всех* типов узоров на отдельных пальцах верхних или нижних конечностей численность каждой из сравниваемых групп не должна быть ниже 220 человек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гладкова, Т. Д. Корреляционный анализ пальцевой дерматоглифики в семьях русских Архангельской и Вологодской областей / Т. Д. Гладкова, Е. В. Яцук // Вопросы антропологии. – М., 1982. – Вып. 70. – С. 77–86.
2. Гусева, И. С. Модифицирующее влияние половых хромосом на генетический комплекс папиллярного узора / И. С. Гусева // Генетика. – 1968. – Т. IV. – № 10. – С. 129–133.
3. Гусева, И. С. Некоторые вопросы распространенных ошибок, допускаемых при использовании в медицине / И. С. Гусева / Новое прогрессивное – в практику здравоохранения: Тезисы XVI науч.-практ. конф. врачей. – Ульяновск, 1981. – С. 277–278.
4. Полохов, А. М. «Сцепление пальцев» и «скрещивание рук»: популяционные, наследственные и нейрофизиологические аспекты / А. М. Полохов // Генетика. – 1980. – Т. XVI. – № 7. – С. 1294–1301.
5. Семеновский, П. С. К вопросу о наследственности тактильных узоров / П. С. Семеновский // Труды II Всесоюз. съезда судебно-мед. экспертов. – Ульяновск, 1926. – С. 99–103.
6. Трубников, В. И. Многомерный генетический анализ / В. И. Трубников [и др.] // Тезисы докл. III съезда Всесоюз. об-ва генетиков и селекционеров им. Вавилова. – М., 1977. – С. 76–85.
7. Ennenbach, S. Fingerabdrücke bei ein und zweieiigen Zwillingen / S. Ennenbach // Ztschr. f. menschl. – 1939. – Bd. 23. – P. 555–586.
8. Holt, S. The Genetics of dermal ridges / S. Holt. – Illinois: Springfield, 1968. – 195 p.

9. Holt, S. The role of Dermatoglyphics in Medical Biology / S. Holt / Ann. Hum. Genet. – 1964. – Vol. 28. – P. 87.

10. Newmann, H. H. The finger prints of twins / H. H. Newmann // J. Genetics. – 1930. – Vol. 23. – P. 415–446.

11. Okajima, M. Genetical and mathematic features of epidermal palmar patterns of the twins / M. Okajima, K. Usukura // Ann. Human Heredity. – 1984. – P. 113–124.

12. Orczykowska-Swiatkowska, Z. The probability of paternity on the basis of 70 dermatoglyphic features / Z. Orczykowska-Swiatkowska, A. Krajewska // Ann. Phys. Antropol. – 1985. – № 8. – P. 53–70.

13. Wilde, A. G. Analyse der Konkordanz der Fingerbeerenmuster. I. Der daktyloskopische Ähnlichkeit ein- und zweieiiger Zwillinge / A. G. Wilde // Homo. – 1963. – Vol. 13.

РЕЗЮМЕ

О. М. Фандеева, А. Л. Фандеев, В. Н. Звягин, Л. А. Алексина

Дерматоглифические признаки в семейных группах

Для определения целесообразности использования половой принадлежности предполагаемого родственника (отца, матери, сына или дочери) при установлении кровного родства по призна-

кам дерматоглифики изучена симметрия пальцевых узоров на руках и на ногах у родственников. Выявлены основные тенденции симметрии и асимметрии в однополых («мать – дочь», «отец – сын») и разнополых («дочь – отец», «сын – мать») группах.

Ключевые слова: дерматоглифика, симметрия, асимметрия, экспертизы кровного родства.

SUMMARY

O. M. Fandeyeva, A. L. Fandeyev, V. N. Zvyagin, L. A. Alexina

Dermatoglyphic patterns in familial groups

The significance of gender of a supposed relative in the algorithm for ascertainment of consanguinity according to dermatoglyphic patterns on the fingers and toes of the corpses remnants is discussed. The degree of symmetry on the pattern was scrutinized. Attention is paid to the main tendencies in symmetry (asymmetry of the patterns in the relatives of the same gender groups (mother – daughter, father – son) and in the heterosexual groups (father – daughter, mother – son).

Key words: dermatoglyphics, symmetry, asymmetry, consanguinity.

© С. Н. Бабаходжаев, Г. Ж. Гаипова, 2009 г.
УДК 616.211-002-053.2-08

С. Н. Бабаходжаев, Г. Ж. Гаипова

ВЛИЯНИЕ РИБОМУНИЛА НА ИММУНОЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент

В патогенезе аллергических заболеваний вообще и аллергических ринитов (АР) в частности ведущая роль отводится изменениям в функционировании различных звеньев иммунной системы [1, 2, 4]. Для коррекции выявленных нарушений применяются различные иммунокорригирующие препараты [5]. Известно, что дети, страдающие АР, особенно часто болеют острыми респираторными инфекциями, многие из которых сопровождаются ухудшением состояния и развитием приступов удушья [7]. Особенно часто эти инфекции наблюдаются у детей первых 3-х лет жизни, а также у школьников (7–11 лет) [6]. Традиционно для проведения иммунокоррекции у таких детей используют метод специфической иммунотерапии с применением различных бактериальных аллергенов, имеющих, однако, достаточное количество осложнений и побочных реакций [5]. В настоящее время особенно интересным и перспективным представляется использование препаратов нового поколения, в которых используются отдельные части бактериальных клеток, что позво-

ляет значительно снизить их аллергические свойства при остающейся без изменений иммуногенности. Примером такого препарата является рибомунил [8].

Считается, что рибомунил обладает стимулирующим противомикробным иммунокорригирующим действием, основанным на иммуногенной активности бактериальных рибосом и на иммуностимулирующей активности мембранных простогландинов клебсиеллы. Проведенные ранее работы свидетельствуют о высокой эффективности рибомунила при лечении часто болеющих детей [5, 7]. Однако в отношении детей с АР таких работ в доступной нам литературе не встретилось.

Целью исследования явилось изучение влияния рибомунила на иммуноцитокинный статус у детей с различными клиническими формами АР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 80 больных детей с АР (40 – с АР без сочетанной патологии, 40 – с сочетанными формами АР). В группе детей с АР без сочетанной патологии 20 были с сезонным аллергическим ринитом (САР) и 20 – с круглогодичным аллергическим ринитом (КАР). АР в виде сочетанных форм протекали со следующими заболеваниями: у 18 (45,0%) – с бронхиальной астмой, у 12 (30,0%) – с атопическим дерматитом, у 10 (25,0%) – с лекарственной аллергией. Возраст детей колебался от 7 до 14 лет. При диагностике АР учитывали основополагающие признаки, общепринятые в современной аллергологии: результаты тщательного сбора аллергологического анамнеза; комплексное клинико-лабораторное обследование больных детей (проведение функциональных и лабораторных исследований; постановка специфических аллергических диагностических тестов с учетом ре-

комендаций, установленных на основе Международных консенсусов) [3].

Субпопуляции Т-лимфоцитов (СД3+, СД4+, СД8+, СД20+) определяли с помощью моноклональных антител. Уровень в крови иммуноглобулинов (Ig) классов G, M, A оценивали методом радиальной иммунодиффузии (Манчини, 1964). Уровень цитокинов в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ООО «Цитокин» (РФ).

Наблюдаемые дети с АР и с сочетанными формами АР получали терапию рибомунилом по общепринятой схеме: 3 таблетки в день, утром, натощак. В течение первого месяца лечения препарат назначали 4 дня в неделю (3 недели), в последующие 5 месяцев – 4 дня в месяц. В качестве контроля использовали результаты обследования 20 здоровых детей без каких-либо клинических проявлений непереносимости пищевых, бытовых, пыльцевых и лекарственных веществ в анамнезе. Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием критериев Фишера–Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований по определению показателей клеточного и гуморального иммунитета у детей с различными формами АР, получавших лечение рибомунилом, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Влияние рибомунила на показатели клеточного иммунитета у детей с различными клиническими формами АР

Показатель	Группа больных детей с АР			
	САР (n=20)	АР (n=20)	сочетанные формы АР (n=40)	здоровые (n=20)
СД3+ (%)	$\frac{38,0 \pm 2,9}{58,0 \pm 4,1}^*$	$\frac{37,0 \pm 2,1}{55,0 \pm 4,4}^*$	$\frac{33,0 \pm 1,9}{61,0 \pm 5,3}^*$	66,60 ± 6,8
СД4+ (%)	$\frac{37,0 \pm 2,0}{44,0 \pm 2,7}^*$	$\frac{31,0 \pm 2,0}{40,0 \pm 2,9}^*$	$\frac{27,0 \pm 2,1}{45,0 \pm 1,9}^*$	43,31 ± 3,7
СД8+ (%)	$\frac{21,0 \pm 1,7}{27,0 \pm 2,0}^*$	$\frac{19,0 \pm 1,3}{27,0 \pm 1,2}^*$	$\frac{17,0 \pm 1,3}{31,0 \pm 2,0}^*$	29,15 ± 3,2
СД4+/СД8+	$\frac{1,65 \pm 0,08}{1,52 \pm 0,7}$	$\frac{1,3 \pm 0,11}{1,6 \pm 0,2}$	$\frac{1,2 \pm 0,08}{1,5 \pm 0,1}^*$	1,50 ± 0,09
СД16+ (%)	$\frac{11,1 \pm 0,9}{14,0 \pm 1,2}$	$\frac{9,0 \pm 0,8}{14,0 \pm 0,9}^*$	$\frac{8,0 \pm 0,7}{16,0 \pm 1,8}^*$	13,8 ± 1,4

Примечание: в числителе показатели до лечения, в знаменателе после; * достоверная разница показателей до и после лечения (p < 0,05).

Таблица 2

Влияние рибомунила на показатели клеточного иммунитета у детей с различными клиническими формами АР

Содержание иммуноглобулинов в крови	Группа больных детей с АР			
	САР (n=20)	АР (n=20)	сочетанные формы АР (n=40)	здоровые (n=20)
IgM (г/л)	$\frac{115,0 \pm 5,2}{105,0 \pm 3,8}$	$\frac{127,0 \pm 4,8}{100,0 \pm 3,9}$	$\frac{137,0 \pm 3,9}{112,0 \pm 4,1}^*$	95,1 ± 4,5
IgG (г/л)	$\frac{120,0 \pm 27,3}{1050,0 \pm 15,4}^*$	$\frac{134,0 \pm 22,7}{950,0 \pm 19,3}$	$\frac{1410,0 \pm 21,3}{1005,0 \pm 17,3}$	1020,0 ± 31,6
IgA (г/л)	$\frac{75,0 \pm 2,8}{145,0 \pm 3,9}^*$	$\frac{65,0 \pm 3,0}{127,0 \pm 2,9}^*$	$\frac{60,0 \pm 3,8}{140,0 \pm 4,7}^*$	110,0 ± 4,7
IgE (кЕ/л)	$\frac{95,0 \pm 4,0}{140,0 \pm 4,2}$	$\frac{107,0 \pm 3,9}{122,0 \pm 4,0}^*$	$\frac{138,0 \pm 3,1}{152,0 \pm 3,3}$	84,0 ± 4,4

Примечание: в числителе показатели до лечения, в знаменателе после; * достоверная разница показателей до и после лечения.

Как видно из данных табл. 1, практически у всех больных АР до лечения наблюдалось значительное снижение относительного количества Т-лимфоидных клеток, а также Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов. Относительное содержание цитотоксической субпопуляции Т-лимфоцитов также имело тенденцию к снижению во всех трех группах обследуемых больных детей с АР.

Дисбаланс в уровне основных иммунорегуляторных клеток проявлялся снижением иммунорегуляторного индекса у детей с КАР и сочетанной формой АР и, наоборот, значительным его повышением при САР. Уровень естественных киллеров во всех группах детей с АР практически не отличался от среднего значения нормы. Не отличалось от контрольных значений и количество В-лимфоцитов периферической крови при всех формах АР при наличии тенденции к его повышению.

Таким образом, у детей с АР были выявлены нарушения состояния иммунологической реактивности, причем у детей с сочетанными формами АР до лечения рибомунилом по сравнению с пациентами с другими клиническими формами обнаружены изначально более глубокие нарушения клеточного иммунитета: значительное снижение количества Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов, низкий индекс иммунорегуляции, снижение количества естественных киллеров. После проведения курса терапии рибомунилом (табл. 1) у детей с разными клиническими формами АР был устранен дисбаланс со стороны Т-клеточного звена иммунитета.

До лечения рибомунилом у детей, больных АР, наблюдалось изменение содержания в крови иммуноглобулинов IgG, IgM и IgA, что выражалось в снижении уровня в периферической крови IgA и повышении уровней IgM и IgG на фоне гиперпродукции IgE, причем наиболее выраженные изменения выявлены у пациентов с сочетанной формой АР (табл. 2).

На фоне терапии рибомунилом наблюдалось достоверное улучшение показателей гуморального иммунитета во всех группах детей с АР, выражающееся в повышении уровней IgA и одновременном снижении IgM и IgG.

Нами было установлено (табл. 3), что у детей с АР наблюдается угнетение процессов интерфероногенеза,

Таблица 3

Влияние рибомунила на цитокиновый статус у детей с различными клиническими формами АР

Содержание цитокинов в крови (пг/мл)	Группа больных детей с АР			
	САР (n=20)	АР (n=20)	сочетанные формы АР (n=40)	здоровые (n=20)
Интерферон	$\frac{8,0 \pm 0,8}{13,0 \pm 1,1}^*$	$\frac{6,0 \pm 0,6}{11,0 \pm 1,0}$	$\frac{5,0 \pm 0,5}{10,0 \pm 0,7}$	11,9 ± 1,3
Интерферон	$\frac{15,0 \pm 1,2}{30,0 \pm 1,4}^*$	$\frac{12,0 \pm 0,9}{25,0 \pm 1,7}$	$\frac{10,0 \pm 1,0}{2,4 \pm 1,3}$	27,0 ± 2,7
Интерлейкин 1	$\frac{90,0 \pm 3,4}{38,0 \pm 2,7}^*$	$\frac{110,0 \pm 4,4}{48,0 \pm 4,0}$	$\frac{125,0 \pm 5,2}{45,0 \pm 3,1}$	40,0 ± 2,1
Интерлейкин 4	$\frac{75,0 \pm 2,8}{48,0 \pm 4,7}^*$	$\frac{95,0 \pm 3,7}{50,0 \pm 4,7}$	$\frac{105,0 \pm 4,3}{52,0 \pm 4,4}$	45,0 ± 4,1

Примечание: в числителе показатели до лечения, в знаменателе после; * во всех случаях разница показателей до и после лечения статистически достоверна (p < 0,05 < 0,01).

что выражается в уменьшении концентрации в крови интерферонов α и γ . Одновременно у них усиливается выработка макрофагами интерлейкинов 1β и 4 с провоспалительными свойствами. На фоне лечения рибомунилом указанные изменения со стороны цитокинового статуса у детей с различными клиническими формами АР устраняются, что выражается в усилении выработки интерферонов α и γ и в уменьшении продукции интерлейкинов с провоспалительными свойствами. Указанные положительные сдвиги в иммунном и цитокиновом статусе детей с АР ассоциируются с уменьшением выраженности клинических проявлений заболевания при АР у детей.

ВЫВОДЫ

1. На фоне лечения иммуномодулятором микробного происхождения – рибомунилом – у детей с различными клиническими формами аллергического ринита происходит положительная динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета, проявляющаяся, в частности, в повышении содержания в крови общего пула Т-лимфоцитов и их субпопуляций, а также естественных киллеров.

2. После курса лечения рибомунилом у детей, больных разными клиническими формами аллергического ринита, выявлены позитивные сдвиги и показателей цитокинового статуса организма, которые характеризуются усилением выработки макрофагами интерферонов α и γ и уменьшением продукции интерлейкинов 1β и 4.

3. Изменение иммуноцитокинового статуса у детей с разными клиническими формами аллергического ринита служит патогенетическим обоснованием к применению рибомунила в лечении и способствует купированию клинических проявлений заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллахвердиева, Л. И. Состояние иммунного статуса у детей и подростков, больных аллергическим ринитом / Л. И. Аллахвердиева // Иммунология. – 2004. – № 5. – С. 284–286.
2. Бабаходжаев, С. Н. Особенности профиля цитокинов у детей, больных аллергическим ринитом / С. Н. Бабаходжаев, Г. Гаипова // Проблемы биологии и медицины. – 2008. – № 2. – С. 26–29.
3. Медицинские стандарты диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и заболеваниями иммунной системы // Аллергия, астма и клин. иммунол. – 2000. – Т. 4. – С. 38–41.
4. Митин, Ю. А. Клинико-иммунологические особенности аллергических ринитов при их сочетании с atopической бронхиальной астмой у детей / Ю. А. Митин, А. В. Нестерова // Аллергология. – 2005. – № 2. – С. 3–7.
5. Намазова, Л. С. Терапия бактериологическим иммуномодулятором детей с аллергическими заболеваниями / Л. С. Намазова, И. И. Балаболкин, В. В. Ботвинцева // Опыт применения рибомунила в российской педиатрической практике : пособие для педиатра. – М., 2002. – С. 90–98.

ва, И. И. Балаболкин, В. В. Ботвинцева // Опыт применения рибомунила в российской педиатрической практике : пособие для педиатра. – М., 2002. – С. 90–98.

6. Уханова, О. П. Исследование фенотипического синтеза лимфоцитов периферической крови у пациентов, страдающих аллергическим ринитом / О. П. Уханова, Л. П. Сизякина, В. Д. Пасечников // Аллергия. – 2005. – № 3. – С. 10–13.

7. Шамсиев, Ф. С. Часто болеющие дети: Методические рекомендации / Ф. С. Шамсиев, А. С. Дивеева, У. Алимova. – Ташкент, 2007. – 36 с.

8. Giovannini, M. Рибомунил в профилактике дыхательных путей у детей : результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования / M. Giovannini [et al] // International Journal of Immunotherapy. – 2000. – V. XVI. – № 3/4. – P. 67–65.

РЕЗЮМЕ

С. Н. Бабаходжаев, Г. Ж. Гаипова

Влияние рибомунила на иммуноцитокиновый статус у детей с аллергическим ринитом

У 80 больных с аллергическим ринитом (АР) (20 – сезонным, 20 – круглогодичным, 40 – сочетанными формами) изучено влияние рибомунила на иммуноцитокиновый статус. На фоне лечения иммуномодулятором микробного происхождения – рибомунилом – у детей с различными клиническими формами АР наблюдается улучшение показателей клеточного и гуморального иммунитета, выражающееся в повышении содержания общего пула Т-лимфоцитов и их субпопуляций, а также естественных киллеров. После курса лечения выявлены позитивные сдвиги со стороны цитокинового статуса организма, которые характеризуются усилением выработки макрофагами интерферонов α и γ и уменьшением продукции противовоспалительных интерлейкинов 1β и 4. Изменение иммуноцитокинового статуса у детей с разными клиническими формами аллергического ринита служит патогенетическим обоснованием к применению рибомунила в лечении и способствует купированию клинических проявлений заболевания.

Ключевые слова: дети, рибомунил, иммуноцитокиновый статус, аллергический ринит.

SUMMARY

S. N. Babakhodjaev, G. J. Gaipova

Influence of ribomunil on immunocytokine state of children with allergic rhinitis

Influence of ribomunil on cytokine state was studied in 80 patients with allergic rhinitis (AR) (20 patients with seasonal AR, 20 with all-the-year-round AR, and 40 with combined forms of AR). Therapy with immunomodulator ribomunil of microbial origin improves parameters of cellular and humoral immunity (increase of total pool of T-lymphocytes and their subpopulations and natural killers) The course of ribomunil was followed by positive shifts in cytokine state of the organism, that is, in intensification of α - and γ -IFN production and decrease of anti-inflammatory IL- 1β and IL-4 production. Positive changes are of pathogenetic significance for weakening of allergic manifestations.

Key words: children, ribomunil, immunocytokine state, allergic rhinitis.

© П. О. Саъдинов, Г. Б. Мустаева, 2009 г.
УДК 616-056.54-053.37:612.017.1

П. О. Саъдинов, Г. Б. Мустаева

СОСТОЯНИЕ КЛЕТЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ГИПОТРОФИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент

Известно, что недостаточное поступление пищевых ингредиентов в детский организм независимо от причины способствует развитию дистрофии по типу гипотрофии. Гипотрофия, соответственно степени ее выраженности, обуславливает нарушения нормальной деятельности различных систем, поддерживающих гомеостаз, в том числе иммунной системы [5]. Развитие и течение различных инфекционных заболеваний у таких детей напрямую зависит от фонового состояния их иммунной системы [2].

Целью исследования была оценка состояния некоторых иммунологических показателей у детей раннего возраста с различными степенями гипотрофии.

В задачи исследования входило изучение показателей Т-лимфоцитов и их субпопуляции, концентрации сывороточных иммуноглобулинов и фагоцитоза (фагоцитарное число – ФЧ, фагоцитарный индекс – ФИ, НСТ-тест) у детей раннего возраста с различными степенями нарушения питания и сопоставление их с показателями детей без нарушения питания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения цели были обследованы 44 детей с гипотрофией и 20 детей без нарушения питания (нормо-

трофия – контрольная группа) в возрасте от 4 месяцев до 3 лет. Среди обследованных детей мальчики составили 52,2% (23 человека), девочки – 47,1% (21 человек). В течение 2 месяцев, предшествующих обследованию, дети не болели какими-либо инфекционными и соматическими заболеваниями и не получали профилактических прививок.

Степень гипотрофии устанавливали согласно общепринятым критериям: дефицит массы тела до 20% – I степень, от 20 до 30% – II степень, свыше 30% – III степень [5]. Дети с гипотрофией по степеням распределялись следующим образом: 15 (34,09%) – дети с гипотрофией I степени, 16 (36,36%) – II степени и 13 (29,54%) – III степени.

Для оценки иммунологического статуса проводили исследования, включающие определение абсолютного и относительного количества общего Т-лимфоцитов (СД+3), Т-хелперов (СД+4), Т-супрессоров (СД+8) с помощью моноклональных антител методом непрямой иммунофлюоресценции (в соответствии с рекомендациями А. В. Филатова и др., 1990) [6]; показатели фагоцитоза (фагоцитарного индекса (ФИ), фагоцитарного числа (ФЧ) и НСТ-теста – согласно методическим рекомендациям Р. В. Петрова и др. (1989) [3]. Концентрацию иммуноглобулинов А, М и G (IgA, IgM, IgG) в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини (1965) [7]. Полученные результаты статистически обработаны с вычислением критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении иммунологических показателей у детей с гипотрофией по сравнению с детьми без нарушения питания выявлены значительные нарушения как факторов клеточного и гуморального звеньев иммунитета, так и показателей фагоцитоза.

Исследование показателей клеточного иммунитета позволило обнаружить существенную их депрессию у детей с гипотрофией по сравнению с контрольной группой.

Показатели клеточного и гуморального иммунитета у детей с гипотрофией различной степени

Иммунологический показатель	Нормотрофия, n = 20	Гипотрофия			p		
		I степень, n=15	II степень, n=16	III степень, n=13	1 2	1 3	1 4
Т-лимфоциты СД+3, %	64,8±4,1	54,8±3,3	48,7±4,1	40,8±2,8	>0,1	>0,1	<0,001
абс. число в 1 мкл	2,10±0,34	1,90±0,18	1,71±0,12	1,40±0,09	>0,1	>0,1	<0,02
Т-хелперы СД+4, %	36,9±3,8	32,5±2,1	27,4±1,9	21,8±0,6	>0,5	<0,05	<0,02
абс. число в 1 мкл	1,44±0,11	1,28±0,19	1,11±0,10	0,99±0,09	>0,5	<0,05	<0,002
Т-супрессоры СД+8, %	25,5±2,1	28,8±1,68	34,7±3,1	39,3±4,3	>0,5	<0,01	<0,001
абс. число в 1 мкл	0,86±0,08	0,88±0,11	11,10±0,13	1,34±0,16	>0,5	>0,1	<0,01
В-лимфоциты СД+20, %	11,3±1,3	11,8±2,1	8,2±1,2	6,1±1,4	>0,5	<0,05	<0,01
абс. число в 1 мкл	0,40±0,01	0,46±0,11	0,36±0,08	0,22±0,10	>0,5	<0,001	<0,01
IgA, г/л	1,18±0,13	0,98±0,08	0,76±0,07	0,59±0,10	>0,1	<0,02	<0,001
IgM, г/л	1,04±0,09	0,91±0,05	0,64±0,08	0,49±0,11	>0,5	<0,001	<0,001
IgG, г/л	9,10±0,47	8,47±0,68	7,10±0,47	6,00±0,81	>0,5	<0,01	<0,001
ФИ, %	58,4±3,7	50,1±1,8	44,3±1,7	36,9±2,1	<0,05	<0,01	<0,001
ФЧ, %	6,8±1,6	5,40±0,99	4,2±1,0	3,10±0,84	>0,5	>0,1	<0,05
НСТ-тест, %	7,6±0,4	6,10±0,34	3,4±0,8	2,1±0,74	>0,05	<0,05	<0,001
СД+4/СД+8	1,44	1,12	0,8	0,55			

Примечание: р – достоверность различий между нормотрофией и гипотрофией первой (1 2), второй (1 3), третьей (1 4) степени.

пой. Так, при уровне $64,8 \pm 4,1$ % Т-лимфоцитов (СД+3) у пациентов контрольной группы, у детей с гипотрофией III степени этот показатель был снижен до $40,8 \pm 2,8$ % ($p < 0,001$) (таблица). Аналогичные результаты получены и в отношении абсолютных значений содержания СД+3-клеток: при уровне $2,10 \pm 0,32$ 10^9 /л у детей с нормотрофией существенно ниже показатель при гипотрофии III степени ($1,40 \pm 0,09$ 10^9 /л, $p < 0,001$).

Анализ изучения содержания иммунорегуляторных субпопуляций Т-клеток у детей с нормотрофией и с различными степенями гипотрофии позволил установить их разнонаправленные изменения. Так, содержание хелперно/индукторных (СД+4) клеток у детей контрольной группы составило $1,44 \pm 0,11$ 10^9 /л, при этом уровень этих клеток у детей с гипотрофией I степени имел лишь тенденцию к снижению ($p > 0,5$), тогда как у детей с гипотрофией III степени этот показатель был значительно снижен ($p < 0,002$). Такое изменение содержания СД+4-клеток свидетельствует о недостаточности хелперной функции Т-клеток у детей с гипотрофией, которая связана со степенью выраженности последней.

У детей с гипотрофией III степени обнаружено увеличение уровня супрессорно/цитотоксических (СД+8) клеток до $39,3 \pm 4,3$ % (при нормотрофии – $25,5 \pm 2,1$ %, $p < 0,001$), что указывает на усиление иммуносупрессивного влияние Т-лимфоцитов.

Результаты исследований коэффициента соотношения иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов (СД+4/СД+8) как значимого признака нормальной работы иммунной системы [2] показали, что у детей с гипотрофией этот коэффициент снижен тем больше, чем тяжелее степень дистрофии (при гипотрофии I, II и III степени – соответственно 1,1; 0,8 и 0,55; при нормотрофии – 1,4).

В содержании В-лимфоцитов (СД+20-клеток) у детей с нормотрофией и гипотрофией I степени существенного различия не выявлено ($p > 0,5$), тогда как у детей с гипотрофией II и III степени отмечено существенное ($p < 0,002$) уменьшение как относительного, так и абсолютного содержания этих лимфоцитов по сравнению с контрольной группой.

В результате изучения зависимости содержания иммуноглобулинов в крови от степени гипотрофии было установлено, что показатели указанных параметров отчетливо зависели от ее степени. У детей с гипотрофией I степени содержание IgA в крови составляло $0,98 \pm 0,08$ г/л (при нормотрофии – $1,18 \pm 0,13$ г/л, $p > 0,1$). При гипотрофии III степени концентрация IgA была снижена в 2 раза и составила $0,59 \pm 0,1$ г/л ($p < 0,01$). Такое резкое уменьшение концентрации IgA при тяжелой форме гипотрофии можно объяснить повышенным катаболизмом последнего [5]. Особенно страдал синтез иммуноглобулина IgA у детей первых 6 месяцев жизни с гипотрофией III степени, у четверых из которых его уровень был ниже 0,45 г/л.

Содержание IgM тоже уменьшалось параллельно нарастанию степени тяжести гипотрофии. У детей с гипотрофией I степени концентрация IgM равнялась $0,91 \pm 0,05$ г/л. При гипотрофии II степени показатель указанного пара-

метра составлял $0,64 \pm 0,08$ г/л, а при гипотрофии III степени был снижен до $0,49 \pm 0,11$ г/л, что в два с лишним раза ниже показателей детей контрольной группы ($p < 0,05$).

Выявлена подобная закономерность изменения уровня IgG, снижение содержания которого зависело от степени гипотрофии. Если при I степени гипотрофии концентрация IgG составила с средним $8,4 \pm 0,68$ г/л (при нормотрофии – $9,1 \pm 0,47$ г/л, $p > 0,05$), то у детей с гипотрофией III степени она составила $6,1 \pm 0,31$ г/л ($p < 0,001$) – уменьшалась на 35 % от контроля. При этом следует отметить, что среди детей с гипотрофией I степени были дети с нормальным уровнем IgG, тогда как у всех детей с гипотрофией III степени показатель был снижен. Следовательно, при нарастании степени тяжести гипотрофии значительно угнетается и гуморальный иммунитет. Это проявляется преимущественным уменьшением синтеза IgA плазматическими клетками, снижением содержания IgM и IgG.

Результаты изучения факторов фагоцитоза у детей с гипотрофией указывает на аналогичную показателям клеточного и гуморального звеньев иммунитета закономерность. Если показатели ФИ и ФЧ у детей с гипотрофией I степени имели тенденции к снижению ($50,1 \pm 1,8$ % и $5,40 \pm 0,99$ %) по сравнению с показателями нормотрофиков (соответственно $58,4 \pm 3,7$ % и $6,8 \pm 1,6$ %, $p > 0,05$), то у детей с гипотрофией II–III степени величина этих параметров была снижена в 1,7 и 2,1 раза.

Отмечено резкое угнетение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у детей с гипотрофией, что выразилось в существенном уменьшении показателя спонтанного НСТ-теста. Даже у детей с гипотрофией I степени установлено достоверное ($p < 0,05$) снижение этого показателя по сравнению с данными у детей без нарушения питания, а у детей с гипотрофией II и III степени НСТ-теста был снижен в 2,2 и 3,6 раза и составил соответственно $3,40 \pm 0,84$ % ($p < 0,05$) и $2,10 \pm 0,74$ % ($p < 0,001$). Это свидетельствует о существенном нарушении всех фаз процесса фагоцитоза, но преимущественно фазы внутриклеточного переваривания.

Подытоживая изложенные факты, можно заключить, что у детей раннего возраста с гипотрофией по сравнению с детьми без нарушенного питания значительно угнетены как факторы клеточного и гуморального звеньев иммунитета, так и показатели неспецифической реактивности. Депрессия клеточного иммунитета проявилась в уменьшении общего количества Т-лимфоцитов (СД+3) и их хелперно/индукторной субпопуляции (СД+4); увеличении супрессорно/цитотоксической субпопуляции (СД+8) соответственно степени гипотрофии. Выявлено резкое угнетение иммунорегуляторного индекса (соотношение СД+4/СД+8).

Обнаружено угнетающее влияние гипотрофии на показатели гуморального иммунитета, степень которого зависит от выраженности дистрофических процессов. Выявлено преимущественное уменьшение синтеза IgA, снижение концентрации IgM и умеренное снижение концентрации IgG, которые напрямую зависели от степени нарушения питания.

Установлено также значительное нарушение всех фаз процесса фагоцитоза по показателям ФИ, ФЧ и НСТ-теста. При этом отмечено наибольшее подавление внутриклеточного метаболизма нейтрофильных гранулоцитов, что проявилось в резком снижении показателя НСТ-теста у детей с гипотрофией.

Таким образом, все изложенное свидетельствует о том, что в детском организме, страдающем той или иной степенью гипотрофии, в отличие от здоровых детей (нормотрофиков), имеет место существенное нарушение как специфической, так и неспецифической резистентности, что требует учета при лечении подобных пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У детей раннего возраста, имеющих разную степень нарушения питания, имеется уменьшение общего количества Т-лимфоцитов, с уменьшением их хелперной и нарастанием супрессорной субпопуляции соответственно степени гипотрофии.

2. При гипотрофии у детей раннего возраста отмечается преимущественное уменьшение синтеза IgA, снижение концентрации IgM и умеренная недостаточность IgG, тем больше, чем тяжелее дистрофия.

3. У детей раннего возраста с гипотрофией выявлены признаки нарушения фагоцитоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковальчук, Л. Н. Диагностика и коррекция нарушений иммунной системы / Л. Н. Ковальчук, А. Н. Череев // Казанский мед. журн. – 1984. – № 4. – С. 289–294.

2. Михайлова, З. М. Методологические аспекты иммунологических исследований в педиатрии / З. М. Михайлова // Иммунология и иммунопатологические состояния у детей. – М., 1983. – С. 4–7.

3. Петров, Р. В. Оценка иммунного статуса человека при массовых исследованиях : метод. рекомендации / Р. В. Петров [и др.]. – М., 1989. – 54 с.

4. Саскин, Р. М. Иммунологический статус организма хозяина при недостатках питания / Р. М. Саскин; пер. с англ. – М. : Мир, 1982. – 468 с.

5. Строганова, Л. А. Хронические расстройства питания у детей раннего возраста : метод. рекомендации / Л. А. Строганова, Н. И. Александрова. – СПб., 1998. – 62 с.

6. Филатов, А. В. Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов человека с помощью моноклональных антител / А. В. Филатов [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 1990. – № 4. – С. 16–19.

7. *Immunochemistry*. – 1965. – Vol. 2. – P. 235–254.

РЕЗЮМЕ

П. О. Саъдинов, Г. Б. Мустаева

Состояние клеточного и гуморального иммунитета при гипотрофии у детей раннего возраста

Проведено сравнительное изучение показателей клеточного и гуморального иммунитета у 44 детей раннего возраста с различной степенью гипотрофии и у 20 детей с нормотрофией. Исследованы уровень Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, В-лимфоцитов, содержание IgA, M, G и показатели фагоцитоза (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число и НСТ-тест). Выявлена иммунологическая недостаточность по всем параметрам, которая имела прямую корреляцию со степенью выраженности гипотрофии.

Ключевые слова: дети, иммунитет, гипотрофия.

SUMMARY

P. O. Sa'dinov, G. B. Mustaeva

Parameters of cellular and humoral immunity in hypotrophy in children of early age

A comparative study of parameters of cellular and humoral immunity in 44 children of early age with various degree of hypotrophy and 20 children with normotrophy was carried out. The number of T-lymphocytes, T-helpers, T-suppressors, B-lymphocytes, the level of serum IgM, IgG, IgA and indices of phagocytosis (phagocytic index, phagocytic number and NBT test) were determined. The survey revealed immunologic insufficiency in all parameters and its correlation with the hypotrophy degree.

Key words: children, immunity, hypotrophy.

© Е. А. Тришкина, Р. В. Орлова, 2009 г.
УДК 618.19-006.6-08.357

Е. А. Тришкина, Р. В. Орлова

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГОРМОНОТЕРАПИИ I–II ЛИНИЙ У БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ленинградский областной онкологический диспансер, ФГУ НИИ онкологии имени профессора Н. Н. Петрова

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) остается основной причиной онкологической смертности среди женщин. От-

мечается неуклонный рост показателей заболеваемости этой патологией во всем мире, преимущественно в развитых странах. Пик заболеваемости приходится на 45–50 лет [1]. Кроме того, учитывая, что в некоторых странах отсутствуют программы раннего выявления, увеличивается частота диссеминированных форм РМЖ. У половины больных РМЖ, получивших радикальное лечение, рано или поздно возникают отдаленные метастазы, и на этом этапе заболевания излечение уже невозможно. Средняя продолжительность жизни таких больных составляет 24–36 месяцев, и только 15 % из них живут более 5 лет [5]. И если целью лечения больных на ранних стадиях заболевания является излечение, то при метастатическом раке возможно лишь достижение клинической ремиссии. Цель терапии в настоящее время – это не только увеличение показателей выживаемости, но и повышение показателей качества жизни (КЖ) больных [2, 3]. Современная медицина рассматривает КЖ как конечную цель реали-

зации сложного комплекса медицинских, психологических, духовных и социальных программ помощи больным [3, 4]. В связи с этим оценка КЖ больных со злокачественными опухолями молочной железы в большинстве цивилизованных стран мира относится к числу приоритетных, наиболее важных и перспективных направлений современной онкологии [7]. Задачей данной работы стала оценка эффективности ГТ I–II линий у больных диссеминированным РМЖ (ДРМЖ) с точки зрения частоты ОО, времени до прогрессирования и КЖ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для реализации поставленной задачи проводилось наблюдение за 247 больными с ДРМЖ, получавшими ГТ. Все пациентки, включенные в исследование, находились в постменопаузе, средний возраст составил 66,9 года, у всех определялась экспрессия рецепторов эстрогена и/или прогестерона в опухоли. В качестве ГТ I линии использовались тамоксифен, летрозол или анастрозол, в качестве II линии – эксеместан или фулвестрант. Все препараты использовались в стандартных дозовых режимах. Пациентки обследовались в динамике: до лечения и на фоне терапии – через 3, 6, 9 и 12 месяцев. КЖ пациенток оценивалось в баллах при помощи опросника FACT-B, который состоит из общего опросника FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy) и шкалы функциональной оценки лечения, специфичной для РМЖ (Breast Cancer Subscale).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На каждом из этапов исследования проводилось комплексное обследование больных с оценкой основных показателей эффективности лечения. Данные результаты обобщены с учетом изменений показателей КЖ в табл. 1.

Анализ результатов показал, что при ГТ I линии частота ОО в группе пациенток, получающих летрозол, достигается в 33,3%, в то время как при приеме анастрозола и тамоксифена полный и частичный ответы наблюдаются только в 25,0% и 10,2% случаев соответственно. Медиана времени до прогрессирования выше в группах больных, получающих летрозол (более 1 года) и анастрозол (11,6 мес) по сравнению с группой, получающей тамоксифен (8,8 мес). Полученные данные соответствуют результатам рандомизированных исследований [6, 9]. При оценке относительного изменения показателя КЖ выявилось его повышение при всех режимах ГТ, однако более высокие результаты вновь оказались в группе больных, получающих ГТ летрозолом. Прирост показателя уровня КЖ в этой группе составил 27,1%, а в группах ана-

строзола и тамоксифена – 25,3% и 17,1% соответственно. Таким образом, с учетом всех показателей эффективности ГТ, лидирующей оказывается группа летрозола. Она превосходит группы анастрозола и тамоксифена и по времени до прогрессирования, и по частоте ОО (на 12,8% и на 20,0% соответственно), и по относительному увеличению показателей уровня КЖ (на 1,8% и на 10,0% соответственно). Однако необходимо учитывать статистически достоверную эффективность тамоксифена с точки зрения частоты ОО и частоты стабилизаций опухолевого процесса, а также с точки зрения времени до прогрессирования. Эти данные свидетельствуют о том, что и тамоксифен остается препаратом выбора при ГТ I линии, при недоступности препаратов группы ингибиторов ароматазы. При ГТ II линии ОО в группе эксеместана составил 27,9%, в то время как в группе фулвестранта данный показатель составил 25,0%. По времени до прогрессирования показатели в группе фулвестранта несколько уступают группе эксеместана (10,5 мес против 11,8 мес). Данные результаты несколько противоречат данным, полученным в ходе многоцентрового рандомизированного исследования. По данным работы 1997 г., целью которой было сопоставление эффективности фазлодекса и эксеместана во II линии ГТ [8], с точки зрения частоты ОО и времени до прогрессирования лидирующим оказался фулвестрант. Зато в нашей работе по увеличению показателя КЖ годовой итог в группе антиэстрогена в 1,5 раза выше результата, полученного в группе ингибитора ароматазы (38,4% против 23,3%). Таким образом, полученные результаты доказывают, что не всегда препараты, лидирующие по основным показателям эффективности лечения, оказываются столь же действенными с точки зрения КЖ.

В ходе работы проведен анализ динамики показателей уровня КЖ больных с прогрессированием опухолевого

Таблица 1

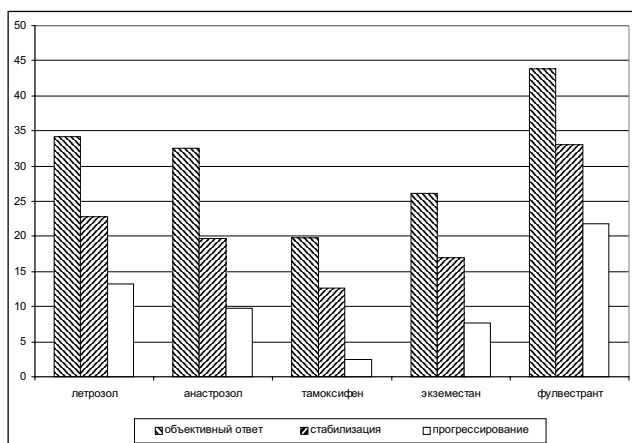
Оценка эффективности ГТ I–II линий у больных ДРМЖ с учетом относительного изменения показателя уровня КЖ

Препарат	ГТ I линии			ГТ II линии	
	летрозол (n=51)	анастрозол (n=52)	тамоксифен (n=49)	эксеместан (n=43)	фулвестрант (n=52)
Эффект					
Полный эффект	8 (15,7 %)	6 (11,5 %)	1 (2,0 %)	4 (9,3 %)	5 (9,6 %)
Частичный эффект	9 (17,6 %)	7 (13,5 %)	4 (8,2 %)	8 (18,6 %)	8 (15,4 %)
Стабилизация	14 (27,5 %)	12 (23,0 %)	15 (30,6 %)	9 (20,9 %)	10 (19,2 %)
Прогрессия	20 (39,2 %)	27 (52 %)	29 (59,2 %)	22 (51,2 %)	29 (55,8 %)
Время до прогрессирования	> 1 года	11,6 мес.	8,8 мес.	11,8 мес.	10,5 мес.
Относительное изменение КЖ	+27,1 %	+25,3 %	+17,1 %	+23,3 %	+38,4 %

Таблица 2

Изменение показателей КЖ (FACT-B) у больных ДРМЖ с зарегистрированным прогрессированием процесса в зависимости от получаемого режима ГТ

Этап обследования		Ингибиторы ароматазы			Антиэстрогены	
		летрозол (n=31)	анастрозол (n=25)	экземестан (n=21)	тамоксифен (n=20)	фулвестрант (n=23)
Исходный показатель КЖ	1	52,8±4,31	54,4±3,89	51,9±4,06	53,6±3,92	50,3±3,83
Показатель Ж на момент прогрессии	2	59,8±5,26	59,7±5,13	55,9±4,97	54,9±4,76	63,2±5,18
p		p _{1,2} >0,05	p _{1,2} >0,05	p _{1,2} >0,05	p _{1,2} >0,05	p _{1,2} <0,05



Относительное повышение уровня КЖ за период наблюдения в зависимости от режима ГТ и эффекта лечения

процесса (табл. 2). При ретроспективном анализе 127 опросников таких пациенток выявилось повышение показателей КЖ во всех группах ГТ в среднем от 1,3 до 12,9 балла.

Наименьший результат отмечается у больных, получающих ГТ тамоксифеном (рост показателя от $53,6 \pm 3,92$ до $54,9 \pm 4,76$ балла), максимальный – в группе получающих фулвестрант (рост показателя от $50,3 \pm 3,83$ до $63,2 \pm 5,18$ балла), при этом статистической достоверности достигают только показатели последней группы. Наиболее показательным является сравнительный анализ между результатами, зарегистрированными у пациентов с объективным ответом, стабилизацией и прогрессированием (рисунок).

Выявлена четкая зависимость уровня КЖ от эффекта лечения. Во всех наблюдаемых группах относительное повышение показателей КЖ оказалось выше у больных с объективным ответом. У пациенток, имевших стабилизацию процесса на фоне ГТ, показатели КЖ несколько ниже. Однако наибольший интерес представляют данные, свидетельствующие о повышении относительного показателя уровня КЖ у больных, результатом лечения которых явилась прогрессия опухолевого процесса.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что больных с генерализацией опухолевого процесса необходимо лечить, даже если прогностически они бесперспективны.

ВЫВОДЫ

1. При ГТ I линии наилучшие результаты по всем показателям эффективности лечения (частота ОО – 33,3%, медиана времени до прогрессирования более года) и по изменению уровня КЖ (прирост показателя КЖ за год – 27,1%) имеют пациенты, получающие терапию летрозолом.

2. Получены данные, подтверждающие, что с точки зрения КЖ проведение ГТ I линии тамоксифеном у больных ДРМЖ малоэффективно (прирост показателя КЖ за год не достигает статистической достоверности и составляет 17,1%). Однако учитывая наличие статистически достоверной частоты ОО (10,2%) и времени до прогресси-

рования (8,8 месяца) при терапии тамоксифеном, он остается препаратом выбора при ГТ I линии.

3. При ГТ II линии, по частоте ОО (27,9%) и времени до прогрессирования (11,8 месяца) лидирует экземестан. А по увеличению показателя КЖ годовой итог в 1,5 раза выше в группе фулвестранта (38,4%). Полученные данные доказывают, что не всегда препараты, лидирующие по основным показателям эффективности лечения, оказываются столь же действенными с точки зрения КЖ.

4. Оценка показателей уровня КЖ у больных ДРМЖ, получающих ГТ, показала четкую зависимость данного результата от эффекта лечения – чем лучше эффект лечения, тем выше показатели уровня КЖ.

5. Наиболее значимым результатом нашей работы явились данные, отражающие повышение показателей уровня КЖ у больных ДРМЖ с зарегистрированным прогрессированием опухолевого процесса на фоне ГТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин, А. М. Справочное руководство по лекарственной терапии солидных опухолей / А. М. Гарин, И. С. Базин. – М.: ЧеРо, 2007. – 299 с.
2. Горбунова, В. А. Качество жизни онкологических больных / В. А. Горбунова // Материалы IV рос. онкол. конф. – М., 2000. – С. 54–56.
3. Ионова Т. И. Качество жизни онкологических больных / Т. И. Ионова, А. А. Новик, Ю. А. Сухонос // Вопросы онкол. – 1998. – Т. 44. – № 6. – С. 297–299.
4. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. – СПб.: Нева, 2002. – 320 с.
5. Современная онкология. – 2004. – Т. 2. – № 4.
6. Bonnetere, J. Preliminary results of a large comparative multi-center clinical trial comparing the efficacy and tolerability of Arimidex (anastrozole) and Tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer / J. Bonnetere [et al] // Eur. J. Cancer. – 1999. – № 35. – P. 313.
7. Cella, D. F. The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Scale: development and validation of the general version / D. F. Cella [et al] // J. Clin. Oncol. – 1993. – Vol. 11. – P. 570–579.
8. Robertson, J. F. On behalf of the Arimidex study group. Statistic disease of long duration (>24 weeks) is an important remission criteria in breast cancer patients with the aromatase inhibitor anastrozole / J. F. Robertson, D. Lee D // Europ. J. Cancer. – 1997. – Vol. 33. – Suppl. 8. – P. 150.
9. Thuerlimann, B. Preliminary results of two comparative multi-center clinical trials comparing the efficacy and tolerability of Arimidex and Tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer / B. Thuerlimann [et al] // Breast. – 1999. – № 8 (4). – P. 214.

РЕЗЮМЕ

Е. А. Тришкина, Р. В. Орлова

Оценка эффективности гормонотерапии I–II линий у больных диссеминированным раком молочной железы

На протяжении года проводилось наблюдение за 247 больными с диссеминированным раком молочной железы, получающими гормонотерапию. В качестве терапии I линии использовались тамоксифен, летрозол или анастрозол, в качестве II линии – экземестан или фулвестрант. Качество жизни оценивалось по опроснику FACT-B. Установлено, что при гормонотерапии I линии явное преимущество имеют пациенты, получающие терапию летрозолом. Данная группа больных лидирует как по основным показателям эффективности лечения, так и по пока-

зателям качества жизни. При оценке эффективности гормонотерапии II линии по частоте объективного ответа и по времени до прогрессирования лидирует ингибитор ароматазы. В то же время по показателям уровня качества жизни годовой итог в группе фулвестранта более чем в 1,5 раза превышает результат, полученный в группе эксеместана. Наиболее значимыми явились данные, доказывающие повышение показателей качества жизни у больных при прогрессировании опухолевого процесса на фоне гормонотерапии.

Ключевые слова: диссеминированный рак молочной железы, гормонотерапия, качество жизни.

SUMMARY

E. A. Trishkina, R. V. Orlova

Assessment of hormone therapy line I-II efficacy in patients with disseminated breast cancer

During one year 247 patients under hormone therapy for disseminated breast cancer were under medical supervision. In hormone therapy line I either tamoxifen, letrozole or anastrozole was used, with exemestan or fulvestrant being used for hormone therapy line II. Quality of life (QL) was estimated according to the FACT-B questionnaire. In the group of hormone therapy line I the patients on letrozole showed better results in the indices of the treatment efficacy as well as in those of QL. Assessment of efficacy of hormone therapy line II demonstrated that in the indices of objective answer frequency and of the time period preceding progression the leading role belong to aromatase inhibitor anastrozole. The total indices of the QL level in the fulvestran group were one and a half times higher than those in the exemestan group. The most significant were the findings that demonstrated increase of the QL indices in the patients under therapy with progressing tumors.

Key words: disseminated breast cancer, hormone therapy, quality of life.

© Коллектив авторов, 2009 г.
УДК 616.62-006.6-036.8

**Е. С. Завьялова, И. А. Корнеев,
О. Д. Ягмуров, В. В. Козлов,
А. С. Аль-Шукри**

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ КЛИ- НИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПЕРЕ- ХОДНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Кафедры урологии и патологической анатомии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Рак мочевого пузыря относится к распространенным злокачественным новообразованиям и составляет 2–5% от всех злокачественных опухолей человека. В структуре онкологической заболеваемости он занимает 11-е место и достигает 10–15 случаев на 100 000 человек в год [12]. Выбор метода лечения больных переходно-клеточным раком мочевого пузыря в настоящее время базируется на традиционных прогностических факторах: глубине инвазии и степени дифференцировки. Известно, что результаты лечения больных, принадлежащих к одной и той же классификационной подгруппе, существенно различаются, поэтому очевидно, что эти признаки не могут полноценно предсказать дальнейшее течение болезни. В настоящее время ведется поиск клинико-морфологического критерия, который позволил бы получить дополнительную прогностическую информацию и более точно прогнозировать биологическое поведение карцином.

Одним из перспективных направлений также является компьютерная кариометрия. Она позволяет получить представление о пролиферативной активности опухоли на основании количественной оценки параметров ядер опухолевых

клеток. Так как с увеличением степени дифференцировки карцином увеличивается степень анеуплоидии, то по изменению размера и параметров ядра можно судить о злокачественном потенциале новообразования. Ряд авторов отмечают ценность морфометрии как метода, позволяющего уточнить степень дифференцировки, судить о глубине инвазии опухоли, прогнозировать жизнь пациента и риск рецидивирования переходно-клеточного рака [8, 14]. При этом мнения исследователей о возможности использования компьютерной морфометрии для прогнозирования течения рака мочевого пузыря противоречивы [6, 9].

Другим методом, отражающим пролиферативную активность опухолей, является определение белка Ki-67. Этот протеин – часть репликативного комплекса ДНК, его гиперэкспрессия является свидетельством активного деления клеток. Прогностическая ценность Ki-67 была изучена для различных локализаций рака, в том числе в отношении рака мочевого пузыря. Большинство исследователей, изучавших прогностическую ценность этого антигена, установили ценность этого маркера для прогнозирования рецидивирования, прогрессии, выживаемости больных и эффективности иммунотерапии переходно-клеточных опухолей мочевого пузыря [7, 13]. Несмотря на это, некоторые ученые не обнаружили связи Ki-67 с прогнозом заболевания [16].

Для оценки состояния апоптоза используется подсчет клеток, в которых произошла мутация гена bcl-2. Функцией этого белка является блокирование механизма клеточной смерти. Поскольку регуляция апоптоза в этих клетках нарушена в пользу сохранения жизни клетки, они получают возможность дальнейшего роста и развития. Установлена связь гиперэкспрессии bcl-2 с неблагоприятным прогнозом заболевания [1, 11]. Тем не менее до настоящего времени роль bcl-2 в злокачественном потенциале рака мочевого пузыря до конца не изучена и требует продолжения исследований.

Мутация гена p53 также играет важную роль в развитии опухоли. Его продукт – белок-антионкоген – регули-

рует клеточный цикл, останавливая его при переходе из пресинтетической в синтетическую стадию, если произошло повреждение генетической информации, а при невозможности починки ДНК белок p53 запускает механизм апоптоза. В результате мутации образуется продукция дефектного белка и возникает возможность передачи поврежденного ДНК в дальнейшем. Известно, что гиперэкспрессия p53 связана с повышенным риском рецидивирования рака мочевого пузыря и низкой выживаемостью больных, однако эти данные подтверждают не все исследователи, изучавшие этот вопрос [2, 10, 15]. В связи с этим возникает необходимость проведения исследования, посвященного изучению прогностических возможностей этого метода.

Прогноз течения заболевания зависит от опухолевой прогрессии и вероятности появления метастазов. Эти характеристики тесно связаны с ангиогенезом опухоли, который необходим для ее дальнейшего роста и развития. Установлено, что одним из ключевых этапов инвазии и метастазирования злокачественных образований является активация ангиогенеза опухоли. Количественным отражением интенсивности ангиогенеза является плотность микрососудов стромы опухоли. Большинство авторов, исследовавших кровоснабжение переходного-клеточных карцином, пришли к выводу, что пациенты с высокой плотностью микрососудов имеют достоверно худший прогноз жизни по сравнению с теми, у кого этот показатель меньше [2, 3]. Однако в литературе существуют разногласия относительно прогностической ценности факторов, характеризующих ангиогенез опухолей [4].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных прогностической ценности описанных методик, их роль в определении исхода заболевания оспаривается. В связи с этим **целью** нашего исследования явилось комплексное изучение этих параметров и их связей с клинико-морфологическими характеристиками опухоли, а также клиническим течением болезни и ее прогнозом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу материала легли данные клинического обследования 28 больных переходно-клеточным раком мочевого пузыря, по поводу которого им было произведено 30 оперативных вмешательств в урологических клиниках СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова и ВМА им. С. М. Кирова, находившихся на диспансерном наблюдении. 22 (78 %) пациентам была произведена трансуретральная резекция, 3 (11 %) выполнена радикальная цистэктомия, у 3 (11 %) больных опухоль мочевого пузыря была неоперабельной, им была взята ТУР-биопсия. 2-м пациентам в связи с рецидивными опухолями были выполнены повторные ТУР мочевого пузыря. Соотношение мужчин и женщин составило 8:1, средний возраст пациентов – $63 \pm 1,9$ года. По макроскопическим данным минимальный размер опухоли составил 1 см, максимальный – 8 см, средние размеры новообразования были $2,8 \pm 2,6$ см. В 15 (50 %) случаях карциномы были одиночными, а в 15 (50 %) – множественными. У 6 (20 %) пациен-

тов оперативные вмешательства выполняли по поводу рецидивных, а у 24 (80 %) – по поводу первичных карцином.

В основу исследования был положен принцип комплексного морфологического, морфометрического и иммуногистохимического анализа стромально-паренхиматозных взаимоотношений опухолевой ткани при обязательной стандартизации изучаемых структур в одних и тех же окрасках, препаратах и полях зрения.

Обзорное гистологическое исследование структурной организации опухоли проводилось на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином и по ван Гизону с выявлением глубины инвазии и степени дифференцировки рака. При этом было выявлено, что глубина инвазии рака Tis, Ta, T1, T2, T3 T4 и TX была выявлена в 1 (4 %), 7 (23 %), 3 (10 %), 7 (23 %), 3 (10 %), 3 (10 %), 6 (20 %) случаях соответственно, а степень дифференцировки G1, G2 и G3 – в 15 (50 %), 7 (23 %) и 8 (27 %) соответственно.

Средний срок наблюдения за больными составил 51 ± 32 месяца. За это время наблюдения рецидивы были выявлены у 7 (44 %) больных, средний срок безрецидивного промежутка составил 7 ± 6 месяцев, 7 (44 %) пациентов умерли вследствие опухолевой прогрессии и рецидивирования.

Кариометрия проводилась при помощи программы «Видео Тест Морфо 4.0». Была разработана методика, позволяющая на основе сравнения контрастности ядра и цитоплазмы клетки определить границу между ними. После выбора поля зрения и трансформации его изображения в цифровой формат производилось автоматическое выделение контуров ядер. В случае неверного их определения вручную уточняли контуры ядер опухолевых клеток. В препарате оценивали 10 полей зрения. Для каждого ядра определяли параметры, характеризующие их размер и форму. С учетом характеристик распределения общее количество кариометрических признаков составило 162.

Иммуногистохимические реакции проводились у 16 больных с антителами к CD34, Ki-67, p53 и bcl-2 фирмы *Dako*, Дания. Подсчет позитивных клеток производился в 10 полях зрения полуколичественным методом при увеличении $\times 600$. В тех же 10 полях зрения подсчитывалось абсолютное количество микрососудов. Положительным результатом при этом считалось контрастирование стенок микрососудов коричневым цветом на всем протяжении, интенсивно-коричневое окрашивание ядер в случае Ki-67 и p53 и коричневое окрашивание цитоплазмы и/или ядерной оболочки в случае bcl-2.

Полученные данные обзорного гистологического и иммуногистохимического исследования сопоставлялись с результатами диспансерного наблюдения за пациентами в течение 5 лет. При статистической обработке результатов учитывались характеристики распределения, которые были определены для каждого из исследованных параметров ядра, антигенов и плотности микрососудов. Анализировались корреляционные связи между признаками, также применялся однофакторный дисперсионный анализ, сравнение средних величин.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе клинических признаков было установлено, что с увеличением глубины инвазии опухоли и уменьшением степени ее дифференцировки вероятность возникновения рецидива увеличивается ($r=0,59$; $p=0,005$ и $r=0,41$; $p=0,04$ соответственно). Пациенты с поверхностными опухолями имели большую продолжительность жизни ($t=1,97$; $p=0,062$). Вторичные опухоли чаще приводили к смерти, чем первичные ($r=0,54$; $p=0,005$).

По результатам компьютерной кариометрии были выявлены различия размеров и формы ядер в зависимости от клинических характеристик новообразований и морфологических признаков опухоли (рис. 1). У пациентов старшего возраста ядра имели меньший размер ($r=0,43$; $p=0,018$). Для вторичных опухолей были характерными большие значения средней хорды ($r=0,52$; $p=0,006$), ширины ($r=0,46$; $p=0,15$), диаметра ($r=0,46$; $p=0,016$) и габаритов ядер ($r=0,61$; $p=0,046$), ядра имели более округлую форму ($r=0,49$; $p=0,08$). Нарастанию анаплазии соответствовало увеличение размеров средней хорды ядра ($r=0,45$; $p=0,0013$), проекции ядер на ось X ($r=0,48$; $p=0,008$) и большей неоднородности (SD) этого показателя ($r=0,47$; $p=0,009$). Поверхностные раки по сравнению с инвазивными характеризовались меньшими размерами опухоли ($t=2,85$; $p=0,015$) и имели меньшую площадь ядер ($t=2,42$; $p=0,030$). При сравнении образцов тканей со степенью дифференцировки G1 и G3 выявлено, что максимальные значения площади, периметра, максимального и среднего диаметров Фере, максимальной средней оси эллипса, размеров проекции ядер на ось X, средней хорды, эквивалентного диаметра, габаритов, удлиненности были больше у G3-опухолей ($t=2,13$;

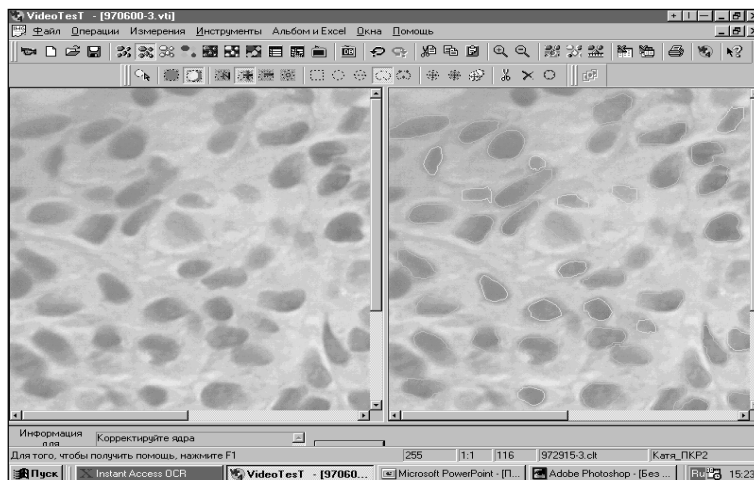


Рис. 1. Окно программы «ВидеоТест Морфо 4.0» с полем зрения в цифровом формате и выделенными контурами ядер

$p=0,045$; $t=2,62$; $p=0,016$; $t=2,57$; $p=0,018$; $t=2,17$; $p=0,13$; $t=2,58$; $p=0,018$; $t=2,79$; $p=0,011$; $t=2,50$; $p=0,021$; $t=2,12$; $p=0,046$; $t=2,60$; $p=0,017$; $t=2,50$; $p=0,021$ соответственно).

Не было выявлено корреляционных взаимосвязей между клиническими данными пациентов, наличием и быстротой рецидива, выживаемостью больных и плотностью микрососудов опухолей (рис. 2). Зависимость между глубиной инвазии рака и плотностью микрососудов оказалась ниже порога достоверности ($p=0,083$). Обнаружена связь числа микрососудов в поле зрения и степени дифференцировки опухолевой ткани, с ее понижением число микрососудов в поле зрения возрастало ($F=9,41$; $p=0,003$). Однако при сопоставлении этого признака между подгруппами в соответствии со степенью дифференцировки оказалось, что достоверно различались только образцы опухоли с G2 и G3 ($t=2,94$; $p=0,019$) и G1 и G3 ($t=4,34$; $p=0,002$; $U=0,00$; $p=0,011$) (рис. 3).

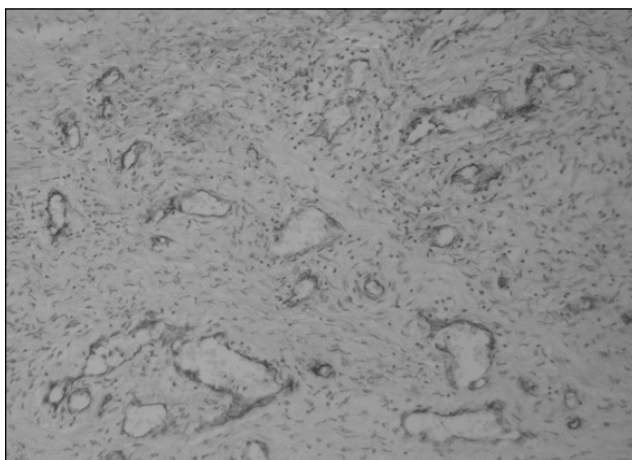


Рис. 2. Микрофотография. Окраска гематоксилин-эозин и иммуногистохимическая окраска к фактору CD34-эндотелия, увеличение $\times 400$. Переходно-клеточный рак мочевого пузыря, контрастированы микрососуды

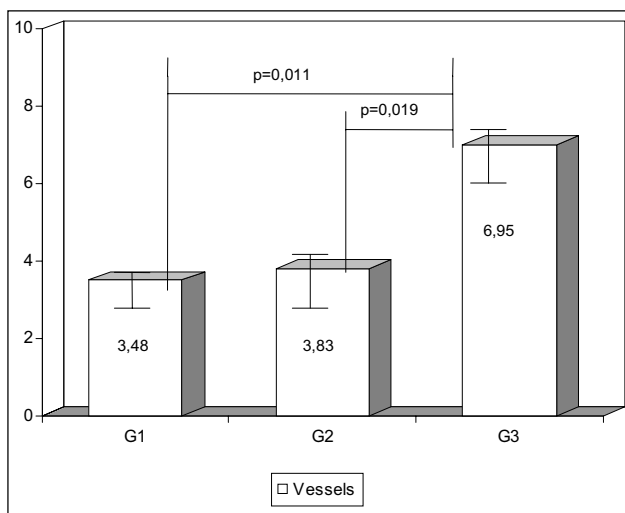


Рис. 3. Зависимость плотности микрососудов от степени дифференцировки опухолевой ткани

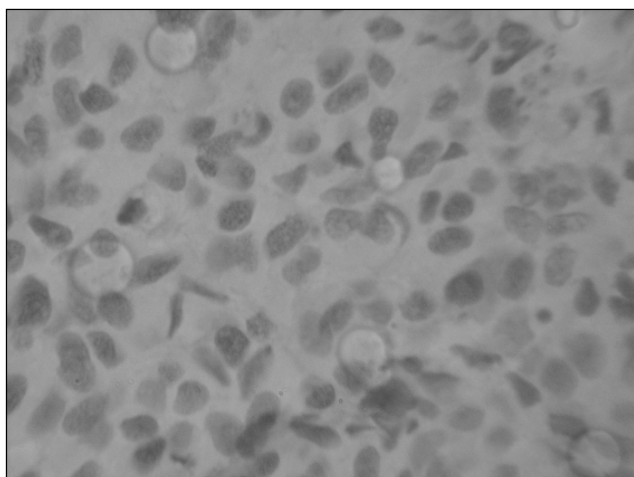


Рис. 4. Микрофотография. Окраска гематоксилин-эозин и иммуногистохимическая окраска к белку Ki-67, увеличение $\times 600$. Переходно-клеточный рак мочевого пузыря, контрастированы ядра клеток

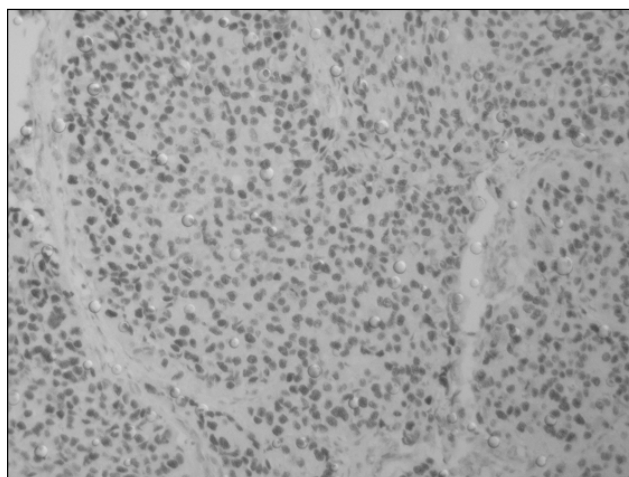


Рис. 6. Микрофотография. Окраска гематоксилин-эозин и иммуногистохимическая окраска к белку p53, увеличение $\times 400$. Переходно-клеточный рак мочевого пузыря, контрастированы ядра клеток

Высокой степени пролиферативной активности переходо-клеточных карцином соответствовала меньшая степень дифференцировки опухолевой ткани ($r=0,70$; $p=0,003$; $r_s=0,69$; $p=0,003$; $F=6,86$; $p=0,009$) и меньшая продолжительность безрецидивного периода ($r=0,67$; $p=0,078$) (рис. 4, 5). Среди подгрупп с различной степенью дифференцировки экспрессия Ki-67 была менее значительной в образцах ткани с G1 при сравнении с G2 и G3 ($t=2,53$; $p=0,030$; $U=6,0$; $p=0,050$; $t=6,93$; $p<0,0001$; $U=6,0$; $p=0,011$ соответственно).

Для карцином с большим числом p53-позитивных ядер была характерна меньшая степень дифференцировки ($r=0,47$; $p=0,067$; $r_s=0,51$; $p=0,042$), быстрое наступление рецидива ($r=0,72$; $p=0,068$) и меньшая продолжительность жизни больных ($r=0,72$; $p=0,087$). Низкодифференцированные опухоли демонстрировали большее количество клеток с потерей контроля над клеточным циклом по сравнению с высокодифференцированными новообразованиями ($U=2,0$; $p=0,033$) (рис. 6, 7).

Активность апоптоза увеличивалась с понижением степени дифференцировки опухоли ($r=0,67$; $p=0,04$;

$r_s=0,70$; $p=0,003$; $F=9,69$; $p=0,03$). По сравнению с высоко- и умереннодифференцированными карциномами, G3-опухоли имели более высокую степень экспрессии bcl-2 ($t=2,96$; $p=0,018$; $U=2,00$; $p=0,033$; $t=2,94$; $p=0,019$; $U=0,00$; $p=0,011$ соответственно) (рис. 8, 9).

При оценке результатов исследования обнаружена взаимосвязь анализируемых опухолевых маркеров. Так, выявлена положительная корреляционная связь между числом микрососудов в поле зрения и экспрессией белка bcl-2 ($r=0,71$; $p=0,02$; $r_s=0,61$; $p=0,012$), а также маркерами Ki-67 и bcl-2 ($r=0,67$; $p=0,04$; $r_s=0,68$; $p=0,003$ соответственно). Также определялась положительная тенденция во взаимоотношениях числа микрососудов и Ki-67, а также Ki-67 и p53 ($r=0,45$; $p=0,078$; $r=0,44$; $p=0,086$ соответственно).

Прогнозирование клинического течения остается одной из самых актуальных проблем лечения переходо-клеточного рака мочевого пузыря. Учеными предложено значительное количество методов, которые потенциально могут быть полезными для определения дальнейшего течения болезни. Однако до сих пор не обнаружено

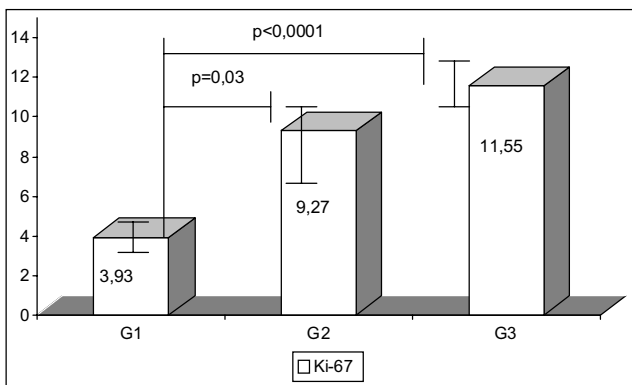


Рис. 5. Зависимость экспрессии индекса пролиферации Ki-67 от степени дифференцировки опухолевой ткани

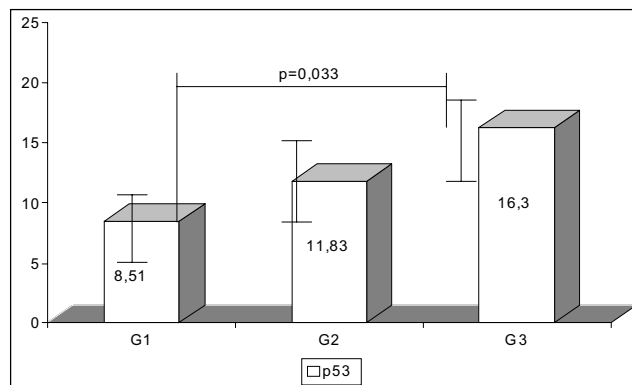


Рис. 7. Зависимость экспрессии белка p53 от степени дифференцировки опухолевой ткани

универсального критерия, который позволил бы получить дополнительную информацию о злокачественном потенциале опухоли. Наиболее часто используются методы, характеризующие изменения, типичные для раковой трансформации переходного эпителия: увеличение плоидности ядра, повышение пролиферативной активности, генетические мутации, активация ангиогенеза.

В нашей работе проведено комплексное исследование различных аспектов канцерогенеза. Было установлено, что все примененные методы могут быть полезны для прогнозирования клинического течения переходноклеточного рака, так как они были связаны со степенью анаплазии опухолевой ткани.

Использованная нами методика компьютерной морфометрии дает возможность получить объективную информацию о морфологических особенностях новообразований. Выявленные на нашем материале особенности изменения клеточных ядер переходноклеточных карцином, сопровождающие увеличение глубины инвазии и утрату дифференцировки, подтверждают представление о более агрессивном поведении новообразований с большим числом делящихся клеток. Нами не были установлены связи между параметрами ядер опухолевых клеток и экспрессией белков Ki-67, p53, bcl-2, а также плотностью микрососудов опухоли. Это свидетельствует в пользу независимой прогностической ценности такого подхода к определению дальнейшего течения заболевания. В то же время экспрессия Ki-67 и bcl-2, а также Ki-67 и плотность микрососудов были тесно взаимосвязаны друг с другом. Это взаимодействие биомаркеров отражает фенотипическую экспрессию злокачественности карцином и позволяет точнее оценить агрессивность опухоли. Следует отметить, что комбинация нескольких антигенов может повысить степень надежности результатов.

Одним из наиболее спорных вопросов, касающихся переходноклеточного рака мочевого пузыря, является гистологическая классификация карцином. В настоящий момент принято деление переходноклеточных опухолей мочевого пузыря на папиллярные новообразования с низким злокачественным потенциалом, высокодифференцированные и низкодифференцированные папиллярные карциномы уротелия. Однако, несмотря на это, единого мнения относительно используемой классификации у урологов нет. Причиной, по которой происходят изменения классификационных групп переходноклеточных карцином, является вариабельность результатов вследствие субъективной оценки гистологом степени дифференцировки карцином. Один из возможных путей решения этой проблемы – количественные методы оценки степени анаплазии опухолевой ткани и стандартизации методик, реактивов и подходов к интерпретации результатов. Учитывая тесную взаимосвязь степени дифференцировки и параметров опухолевых клеток, ангиогенеза опухоли, гиперэкспрессии Ki-67, bcl-2 и менее выраженную зависимость с p53, можно сделать вывод, что изученные нами показатели могли бы стать одним из критериев, которые позволили бы точнее определить гистологическую градацию новообразований.

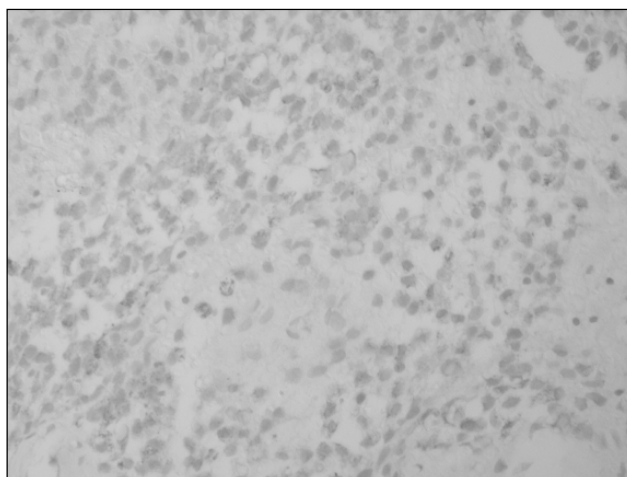


Рис. 8. Микрофотография. Окраска гематоксилин-эозин и иммуногистохимическая окраска к белку bcl-2, увеличение $\times 400$. Переходноклеточный рак мочевого пузыря, контрастирована цитоплазма клеток

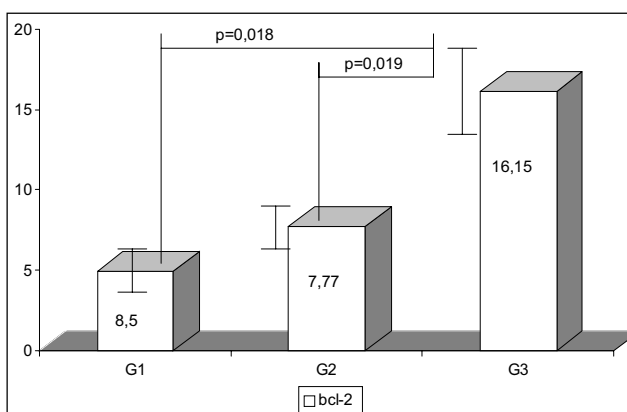


Рис. 9. Зависимость экспрессии белка bcl-2 от степени дифференцировки опухолевой ткани

ВЫВОДЫ

В результате проведенного нами исследования было установлено, что анализируемые признаки тесно взаимосвязаны со степенью дифференцировки опухоли и могут быть использованы для прогнозирования течения переходноклеточного рака, а также для уточнения принадлежности карцином к той или иной степени дифференцировки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Atug, F. Bcl-2 and p53 overexpression as risk factors in transitional cell carcinoma of the bladder / F. Atug, L. Turkeri, M. Ozyurek, A. Akdas // *Int. Urol. Nephrol.* – 1998. – Vol. 30. – № 4. – P. 455–461.
2. Dahse, R. TP alterations as a potential diagnostic marker in superficial bladder carcinoma and in patients serum, plasma and urine / R. Dahse [et al] // *Int. J. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – № 1. – P. 107–115.
3. Dickinson, A. J. Quantification of angiogenesis as an independent predictor of prognosis in invasive bladder carcinomas / A. J. Dickinson, S. B. Fox, R. A. Persad // *Br. J. Urol.* – 1994. – Vol. 74. – P. 762–766.

4. *Dinney, C. P.* Relationship among cystectomy, microvessel density and prognosis in stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder / C. P. Dinney [et al] // *J. Urol.* – 1998. – Vol. 160. – № 4. – P. 1285–1290.
5. *Jaeger, T. M.* Tumor angiogenesis correlates with lymph node metastases in invasive bladder cancer / T. M. Jaeger [et al] // *J. Urol.* – 1995. – Vol. 154. – № 1. – P. 69–71.
6. *Kruger, S.* Correlation of morphometry, nucleolar organizer regions, proliferating cell nuclear antigen and Ki67 antigen expression with grading and staging in urinary bladder carcinomas / S. Kruger, H. Muller // *Br. J. Urol.* – 1995. – Vol. 75. – № 4. – P. 480–484.
7. *Lebret, T.* Prognostic value of MIB-1 antibody labeling index to predict response to Bacillus Calmette-Guerin therapy in a high-risk selected population of patients with stage T1 grade G3 bladder cancer / T. Lebret, V. Becette, J. M. Herve // *Eur. Urol.* – 2000. – Vol. 37. – P. 654–659.
8. *Lipponen, P. K.* Prediction of superficial bladder cancer by nuclear image analysis / P. K. Lipponen [et al] // *Eur. J. Cancer.* – 1992. – Vol. 29A. – № 1. – P. 61–65.
9. *Lipponen, P. K.* Prognostic factors in nodular transitional cell bladder tumors / K. Lipponen [et al] // *Scand. J. Urol. Nephrol.* – 1993. – Vol. 27. – № 2. – P. 205–210.
10. *Lipponen, P. K.* Overexpression of p53 nuclear oncoprotein in transitional cell bladder cancer and its prognostic value // *Int. J. Cancer.* – 1993. – Vol. 53. – № 3. – P. 365–370.
11. *Ong, F.* Prognostic factors in transitional cell cancer of the bladder : an emerging role for bcl-2 and p53 / F. Ong [et al] // *Radiother. Oncol.* – 2001. – Vol. 61. – № 2. – P. 169–175.
12. *Parkin, D. M.* Estimates of the worldwide incidence of major cancers in 1985 / D. M. Parkin, P. Pisani, J. Ferlay // *Int. J. Cancer.* – 1993. – Vol. 54. – P. 594–606.
13. *Pich, A.* Proliferative activity is the most significant predictor of recurrence in noninvasive papillary urothelial neoplasms of low malignant potential and grade 1 papillary carcinomas of the bladder / A. Pich, L. Chiusa, A. Formiconi // *Cancer.* – 2002. – Vol. 95. – P. 784–790.
14. *Ramos, D.* Prognostic value of morphometry in low grade papillary urothelial bladder neoplasms / D. Ramos [et al] // *Anal. Quant. Cytol. Histol.* – 2004. – Vol. 26. – № 5. – P. 285–294.
15. *Shiina, H.* Immunohistochemical analysis of proliferating cell nuclear antigen, p53 protein and nm23 protein, and nuclear DNA content in transitional cell carcinoma of the bladder / H. Shiina [et al] // *Cancer.* – 1996. – Vol. 15. – № 8. – P. 1762–1774.
16. *Zlotta, A. R.* Correlation and prognostic significance of p53, p21WAF1/CIP1 and Ki-67 expression in patients with superficial bladder tumors treated with bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy / A. R. Zlotta [et al] // *J. Urol.* – 1999. – Vol. 161. – № 3. – P. 792.

РЕЗЮМЕ

Е. С. Завьялова, И. А. Корнеев, О. Д. Ягмуров, В. В. Козлов, А. С. Аль-Шукри

Комплексный подход к прогнозированию клинического течения переходно-клеточного рака мочевого пузыря

В работе представлены результаты компьютерного кариометрического и иммуногистохимического анализа, а также оценки ангиогенеза переходно-клеточного рака мочевого пузыря, которые свидетельствуют о том, что эти признаки связаны с клиническим течением заболевания и могут быть использованы для уточнения течения рака мочевого пузыря.

Ключевые слова: переходно-клеточный рак, прогноз, кариометрия, иммуногистохимия.

SUMMARY

E. S. Zaviyalova, I. A. Korneev, O. D. Jagmurov, V. V. Kozlov, A. S. Al-Shukri

Complex prognosis of clinical course of transitional cell carcinomas

We studied karyometric features of the cells of transitional cell carcinomas of the urinary bladder and expression of immunohistochemistry markers. The estimation of tumor angiogenesis was performed. Our results suggests that these features can be applicable to more precise prognosis of the disease.

Key words: transitional cell carcinomas, prognosis, karyometry, immunohistochemistry.

© Е. М. Каулина, М. Д. Дидур, 2009 г.
УДК 616.12-008.331.1-036.865-039.57

Е. М. Каулина, М. Д. Дидур

ПРОБЛЕМА НИЗКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ВРАЧЕЙ АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКИ К ПРОВЕДЕНИЮ КОМПЛЕКСНЫХ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Филиал Сочинского государственного университета туризма и курортного дела в г. Нижний Новгород

Одним из барьеров успешного лечения артериальной гипертензии (АГ) сегодня по-прежнему остается недостаточная приверженность врачей к существующим Национальным клиническим рекомендациям диагностики и лечения АГ. Назначение и проведение неадекватных реабилитационных мероприятий зачастую является результатом отсутствия четких представлений у врачей амбулаторного звена о диагностических критериях, целях и возможностях комплексной реабилитации больных АГ. Именно поэтому изучение приверженности врачей к назначению реабилитационных мероприятий (включая как медикаментозную, так и немедикаментозную терапию) имеет большое практическое значение.

Проводилось анкетирование врачей общей практики (случайная выборка из списка участковых терапевтов). Параллельно проводилась оценка реальной практической деятельности включенных в исследование врачей по амбулаторным картам (АК) их пациентов с АГ старше 55 лет (случайная выборка). В исследовании приняли участие 10 врачей общей практики, проанализировано 100 АК пациентов АГ. Полученные данные представлены в динамике за период 2000–2008 гг.

В ходе исследования была выявлена недостаточная информированность врачей о значимости тех или иных факторов для прогноза АГ, а также о современных стандартах ведения больных АГ. Так, была отмечена низкая частота регистрации в АК сведений об имеющихся факторах риска АГ, о поражении органов-мишеней, о сопутствующих заболеваниях, что ведет к недостаточной оценке суммарного риска и, как следствие, к назначению неадекватных реабилитационных мероприятий.

Важность медикаментозной АГТ была отмечена всеми опрошенными врачами, но в ходе оценки их реальной практической деятельности были получены следующие результаты.

В реальной практике больным АГ преимущественно назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и β -адреноблокаторы (β -АБ). Хотя, в соответствии с международными и национальными рекомендациями по лечению АГ у пожилых больных, препаратами первого выбора являются диуретики, антагонисты кальция и блокаторов АТ₁ (БРА), так как в отношении именно этих классов препаратов наиболее доказана способность снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [3].

Так, в ходе исследования, была отмечена следующая динамика назначения медикаментозной АГТ. Частота назначения диуретиков увеличилась с 40 % в 2000 г. до 92,1 % в 2008 г.; антагонистов кальция – с 10 до 49,3 %; β -АБ – с 75 до 65,9 %; ИАПФ – с 76 до 92,6 %; БРА – с 0 в 2000 г. до 7,4 % в 2008 г.

Важность немедикаментозной АГТ была отмечена в начале исследования только 40 % врачей, участвующих в исследовании. Но, к сожалению, ни в одной АК за период с 2000 по 2003 гг. не были отмечены рекомендованные пациенту немедикаментозные реабилитационные мероприятия. С 2004 г. все врачи (100 %), участвующие в исследовании, стали отмечать важность немедикаментозной АГТ, но в реальной практической деятельности частота назначений немедикаментозных мероприятий была невысокой. С 2003 г. в АК стали появляться рекомендации об изменении режима питания, с 2004 г. – рекомендации об изменении режима двигательной активности. Частота назначения немедикаментозных мероприятий увеличилась с 0 % в 2000 г. до 10,3 % к 2003 г., 59 % достигла в 2007 г. и в 2008 г. достигла уровня 85,2 %. Полученные результаты могут свидетельствовать о клинической инертности врачей амбулаторного звена, так как при проведении кардиореабилитации делался акцент только на медикаментозную АГТ и игнорировались мероприятия по изменению образа жизни, необходимость которых представлена в Национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии.

Анализ приверженности в ходе исследования свидетельствует, что у врачей амбулаторной практики приоритетным является назначение медикаментозной АГТ, что ведет к недостаточной эффективности кардиореабилитации у пациентов АГ в выбранной возрастной группе. Данный факт необходимо учитывать при проведении образовательных программ (семинаров, конференций и др.) с врачами амбулаторного звена.

© Е. М. Каулина, Л. А. Киселева, М. Д. Дидур, 2009 г.
УДК 616.12-008.331.1:613.735]-039.57

**Л. А. Киселева, Е. М. Каулина,
М. Д. Дидур**

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК УМЕРЕННОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Филиал Сочинского государственного университета туризма и курортного дела в г. Нижний Новгород

С целью определения оптимальных параметров программ систематических физических аэробных тренировок умеренной интенсивности у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в амбулаторных условиях нами в течение 3 месяцев на базе районной поликлиники г. Нижнего Новгорода были обследованы 38 человек (17 мужчин и 21 женщина), среднего возраста (49,7 года). Пациенты были разделены на две группы. В основную группу (10 мужчин и 9 женщин) вошли пациенты, согласившиеся пройти курс физических аэробных тренировок. В группу сравнения (7 мужчин и 12 женщин) – пациенты, отказавшиеся от немедикаментозной АГТ и получавшие только медикаментозную АГТ. У всех пациентов, включенных в исследование, проводилась адекватная медикаментозная АГТ. В основной группе среднегрупповое значение систолического АД (САД) на начало исследования составил 131,4 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – 83,5 мм рт. ст. В группе сравнения (на начало исследования) уровень среднего по группе САД составил 132,1 мм рт. ст., ДАД – 83,1 мм рт. ст.

Пациентам основной группы рекомендовался следующий режим занятий физическими упражнениями (ФУ): частота занятий: ежедневно или с перерывом в один день; интенсивность занятий ФУ умеренная (40–60% от максимальной физической толерантности); длительность непрерывных занятий ФУ минимум 30 мин; вид ФУ по механизму энергообеспечения – аэробные физические упражнения.

Ходьба дозировалась по времени и интенсивности, изменяя частоту шагов и скорость передвижения. Режим

ходьбы – длительная ходьба (начинали с дистанции 1,6 км за 17 мин, 1 месяц – 2,4 км за 22 мин, 2 месяц – 3,2 км за 29 мин, 3 месяц – 4 км за 35–36 мин с частотой занятий 5 раз в неделю). В основной группе пациентам АГ также был рекомендован бег. Режим бега – бег трусцой (начинали с 1,6 км за 8–9 мин, увеличивая дистанцию через 1 месяц до 2,4 км за 15–17 мин).

Пациентам основной группы и группы сравнения рекомендовалось ежедневное трехкратное измерение АД и ЧСС с регистрацией полученных данных в «дневник наблюдений».

Как в основной группе, так и в группе сравнения в начале исследования и через 3 месяца проводилось электрокардиографическое исследование и суточное мониторирование АД.

У пациентов АГ основной группы на фоне систематических физических аэробных тренировок умеренной интенсивности в течение 3 месяцев были получены следующие результаты.

Через 1 месяц занятий произошло снижение САД в среднем по группе на 2,1 мм рт. ст. (1,6%), ДАД – на 2,4 мм рт. ст. (2,4%).

Через 2 месяца занятий САД (в среднем по группе) уменьшилось еще на 2,9 мм рт. ст. (2,2%), ДАД – на 1,8 мм рт. ст. (2,2%).

Через 3 месяца САД в среднем по группе уменьшилось еще на 1,3 мм рт. ст. (1%), ДАД – на 7,7 мм рт. ст. (9,7%). Таким образом, за период исследования произошло снижение средних по группе показателей САД на 6,3 мм рт. ст. (4,8%), ДАД – на 11,9 мм рт. ст. (14,2%).

По данным электрокардиографического исследования за период наблюдения как в основной группе, так и в группе сравнения динамики отмечено не было.

У 6 пациентов основной группы (2 мужчин и 4 женщин) через 3 месяца систематических занятий физическими аэробными тренировками было зафиксировано снижение ДАД ниже 70 мм рт. ст., что привело к необходимости снижения суточной дозы антигипертензивных препаратов.

У пациентов группы сравнения, получающих только медикаментозную АГТ, значимых изменений показателей АД в ходе исследования выявлено не было.

Результаты исследования показали эффективность физических аэробных тренировок умеренной интенсивности на фоне адекватной медикаментозной АГТ у пациентов АГ в амбулаторных условиях.

© В. Н. Лебедев, 2009 г.
УДК 613.72:616-001

В. Н. Лебедев

К ВОПРОСУ О МЕТОДОЛОГИИ УЧЕТА СПОРТИВНОГО ТРАВМАТИЗМА

Кафедра судебной медицины Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Спортивный травматизм (СТ) составляет 2–5% от общего травматизма (бытового, уличного, производственного и др.). Разногласия в цифрах связаны с тем, что спортивный травматизм зависит как от травматичности спорта, так и от степени вовлеченности опрашиваемых людей в занятия спортом. Частота повреждений в различных видах спорта неодинакова. Естественно, что чем больше людей занимается тем или иным видом спорта, тем относительно больше в нем травм. Чтобы нивелировать различия в количестве занимающихся, можно рассчитывать число травм на 1000 занимающихся – это так называемый интенсивный показатель травматичности. Он составляет в регби 188, а в бодибилдинге – 18.

В зарубежных исследованиях с целью выявления степени риска получения травмы часто рассчитывают количество полученных травм на 1000 тренировок или соревнований (athlete-exposures), когда одна тренировка или соревнование расценивается как одно «спортивное воздействие». Здесь лидируют бокс (5,2) и регби (3,8), а теннис и верховая езда показывают низкие цифры (1,1). Это результаты американского исследования, которое было обнародовано в 2003 г. Были обработаны данные обследования 20,1 миллиона спортсменов за 2002 г.

В 2007 Национальная Университетская Спортивная Ассоциация (NCAA) представила данные о 182 000 повреждений – это более чем 1 миллион спортивных отчетов за 16-летний период времени (с 1988/1989 по 2003/2004). Эта ассоциация начиная с 1982 г. собирает стандартизированные данные о повреждениях на университетских спортивных состязаниях и тренировках через Систему Наблюдений за Травмами (ISS). Данные со всех спортивных состязаний того периода продемонстрировали, что показатели травм были статистически значимо более высокими на соревнованиях (13,8 повреждения на 1000 со-

ревнований), чем на тренировках (4,0 повреждения в 1000 тренировок). За эти 16 лет не было отмечено существенных изменений в этих показателях.

Больше чем 50% всех повреждений приходились на нижние конечности. Растяжения связок лодыжки были наиболее частой травмой из всех рассмотренных видов спорта и составляли 15% от всех травм. Показатели ушибов и повреждений передней крестообразной связки значительно увеличились по сравнению с прежними годами (среднегодовые приросты 7,0% и 1,3% соответственно). Американский футбол имел самые высокие показатели повреждения, как на тренировках (9,6 повреждения на 1000 тренировок), на и на соревнованиях (35,9 повреждения на 1000 соревнований). Тогда как в мужском бейсболе был самый низкий показатель травм на тренировках (1,9 повреждения на 1000 тренировок), а самый низкий показатель – на соревнованиях у женского софтбола (4,3 повреждения на 1000 соревнований).

Это два очень больших исследования, результаты которых имеют большую статистическую достоверность. Но недостаток их в том, что в США культивируются определенные виды спорта. В Америке существуют виды спорта, которых нет у нас, – это бейсбол, софтбоул или гимнастические представления групп поддержки.

Российских исследований недавнего времени, да еще и такого масштаба, найти не удалось. По всей видимости, они не проводилось, так как в российской литературе по спортивной медицине 2000–2006 гг. приводятся данные 60-х гг. Среднее число спортивных травм на 1000 занимающихся составляло 4,7. Частота травм во время тренировок, соревнований и на учебно-тренировочных сборах неодинакова. Во время соревнований интенсивный показатель равен 8,3, на тренировках – 2,1, а на учебно-тренировочных сборах – 2,0. Естественно, среди разных видов спорта этот показатель сильно различается.

На занятиях, на которых по каким-либо причинам отсутствует тренер или преподаватель, спортивные травмы встречаются в 4 раза чаще, чем в его присутствии, что подтверждает их активную роль в профилактике спортивного травматизма.

Безусловно, данные 1965 г. представляют интерес, однако с тех пор кардинально изменилось техническое и методическое обеспечение спорта, и отсутствие системных исследований на данную тему в России не позволяет создать адекватно работающую систему профилактики СТ.

© А. В. Яковлева, 2009 г.
УДК 331.7:410.31]-82

А. В. Яковлева

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СПОСОБА СЛОЖЕНИЯ ПРИ ОБРАЗОВАНИИ НАИМЕНОВАНИЙ ЛИЦ ПО ПРОФЕССИИ В СОВРЕМЕННОМ РУССКОМ ЯЗЫКЕ

Кафедра русского языка Ярославского государственного педагогического университета имени К. Д. Ушинского

В ходе исследования современных наименований профессий, включенных в официальные перечни (Единый тарифно-квалификационный справочник работ и профессий рабочих. М., 2006 г.; Приказ Министерства образования и науки РФ от 12 апреля 2005 г. № 112 «Об утверждении перечня специальностей среднего профессионального образования» и т. д.) обнаружены слова, для образования которых используются различные разновидности способа сложения с опорным компонентом, равным самостоятельному слову. В «Русской грамматике-80» по семантическому соотношению мотивирующих основ среди таких слов выделяется два подтипа: сложные слова с сочинительным отношением основ и сложные слова с подчинительным отношением основ.

Словообразовательное значение лексем сводится к объединению значений основ мотивирующих слов в одно сложное значение. Но сложное слово отличается от синтаксической конструкции тем, что обозначает понятие более обобщенно и охватывает более широкий и разнообразный круг значений. Связь между компонентами композита определяется носителями языка на основе лингвистического и экстралингвистического опыта.

Семантическим каркасом сложных слов является обозначение двух понятий, между которыми, «благодаря их непосредственному соположению друг с другом, постулируется наличие определенной связи: каким конкретно образом происходит приписывание этого признака объекту остается неопределенным». Словообразовательное значение выводится не только в результате простого сложения значений мотивирующих слов, но и оказывается тесно связанным с порядком следования элементов в композите.

Всего было обнаружено 198 наименований профессий, образованных способом сложения различных типов. Это составляет около 34% от общего числа производных наименований исследуемой тематической группы.

Среди наименований лиц по профессии наиболее широко представлен **подтип сложных слов с сочинительным отношением слов-компонентов**: *врач-бактериолог, врач-биофизик, лаборант-полярографист, мармеладчик-пастильщик, матрос-спасатель, облицовщик-плиточник, секретарь-стенографистка, станочник-распи-*

ловщик, токарь-универсал, фельдшер-акушерка, фельдшер-лаборант, химик-фармацевт, ювелир-модельер и пр. Всего обнаружено 176 таких образований.

Данные слова называют лицо по профессии, обобщая значения своих частей. Части обладают значительной семантической и фонетической самостоятельностью. На основе семантических отношений между компонентами слова можно разделить на группы.

Первую группу образуют наименования, первая часть которых является семантическим центром названия, определяя сферу занятости специалиста, вторая – конкретизирует первую, сужает ее значение, указывая на род деятельности: *вышкомонтажник-сварщик, информатик-экономист, машинист-крановщик, облицовщик-мозаичник, ювелир-модельер* и пр. Это самая крупная группа сложных наименований с сочинительным отношением основ. В нее входят 119 слов.

Вторую группу образуют 4 слова, первый компонент которых также является семантическим центром названия, определяя сферу занятости специалиста, второй указывает на квалификацию специалиста: *маслодел-мастер, пекарь-мастер, сыродел-мастер, художник-мастер*.

Третью группу образуют 35 слов; первый компонент этих наименований называет квалификацию специалиста, второй указывает на сферу деятельности, специализацию: *врач-аллерголог, врач-физиотерапевт, врач-энтомолог, врач-эпидемиолог, врач-педиатр, врач-радиолог, врач-статистик, мастер-наладчик, техник-оптик, фельдшер-акушерка* и т. д.

Четвертая группа объединяет 9 слов, компоненты которых находятся в абсолютно равноправных отношениях, называя две узкие специальности, которые совмещает специалист: *мармеладчик-пастильщик, плотник-бетонщик, укладчик-упаковщик* и подобные.

Обнаружено одно наименование, первая часть которого указывает на должность специалиста, второе слово – на сферу деятельности: *руководитель-фармацевт*.

Также в исследуемых перечнях присутствует наименование, первый компонент которого называет сферу деятельности лица, второй содержит информацию о должности: *механик-бригадир*.

Кроме того, найдено одно сложное наименование, первый компонент которого указывает на квалификацию лица, второй – на должность: *врач-руководитель*.

В подавляющем большинстве случаев рассматриваемые наименования являются двухкомпонентными (*художник-скульптор, слесарь-электрик* и пр.). Но присутствуют шесть лексем, состоящие из трех компонентов: *артист-солист-инструменталист, врач-анестезиолог-реаниматолог, врач-дезинфекционист-руководитель, врач-статистик-руководитель, врач-эксперт-заведующий, заведующий-врач-лаборант*. В большинстве таких слов семантическим центром наименования служат первые основы, последующие основы конкретизируют сферу деятельности специалиста. В первых двух словах второй и третий компоненты абсо-

лютно равноправные, они несут информацию о специализации лица (*солист* и *инструменталист*, *анестезиолог* и *реаниматолог*), сужая значение первой основы (*артист*, *врач*). В словах *врач-дезинфекционист-руководитель*, *врач-статистик-руководитель*, *врач-эксперт-заведующий* первый компонент называет квалификацию работника (*врач*), второй – специализацию (*дезинфекционист*, *статистик*, *эксперт*), третий компонент конкретизирует степень квалификации, поясняя семантический комплекс предшествующих основ, ограничивает круг должностей, которые может занимать специалист (*руководитель*, *заведующий*). Наименование *заведующий-врач-лаборант* построено по иной модели. Сведения о квалификации специалиста содержатся во втором компоненте (*врач*), первый компонент ограничивает круг должностей (*заведующий*), которые может занимать данное лицо, третий компонент конкретизирует сферу деятельности (*лаборант*).

Мотивирующими для сложных наименований данного типа являются субстантивные непроизводные основы (*бармен-официант* и пр.), аффиксальные образования (*склеищик-окрасчик*, *токарь-карусельщик* и пр.), а также двухкомпонентные основы сложных слов (*техник-землеустроитель*, *лаборант-рентгеноконструкторщик* и пр.).

Рассмотренный подтип продуктивен в исследуемой группе слов. Нельзя не обратить внимание на то, что среди примеров сложений данного типа присутствует большое количество терминов профессиональной деятельности человека, принадлежащих медицинской сфере. Вероятно, это объясняется обширностью и особой социальной значимостью этой сферы и, следовательно, необходимостью одновременного указания при наименовании не только степени квалификации, но и специализации лица, круга его обязанностей. Такими номинативными возможностями обладают слова, образованные способом сложения с сочинительным отношением компонентов.

Сложные слова с подчинительным отношением основ в современных перечнях профессий представлены 22 лексемами: *вышко.монтажник*, *газосварщик*, *горнорабочий*, *землеустроитель*, *звукооператор*, *зубошлифовщик*, *культурорганизатор*, *рентгенолаборант*, *рентгенотехник* и т. д.

Такие наименования содержат опорный компонент – существительное глагольного или именного происхождения – и предшествующую субстантивную основу со значением объекта действия (*вышко.монтажник*), средства, способа действия (*газосварщик*, *светокопировщик*). Также опорному компоненту может предшествовать адъективная основа, обладающая функцией уточнения, конкретизации (*горнорабочий* (*горный*)).

В 16 примерах содержится материально выраженный интерфикс *-о-*: *вышко.монтажник*, *горнорабочий*, *судоводитель*, *фильмпроверщик*. В словах *землеустроитель*, *кварцеплавильщик*, *стале.плавильщик*, *фаршемесильщик* используется интерфикс *-е-*. В остальных двух случаях происходит интерференция морфем: *борт.оператор*, *культурорганизатор*.

Опорные компоненты представлены иноязычными основами с суффиксами *-атор-* (*звукооператор*, *культурорганизатор*), *-ант-* (*рентгенлаборант*), *-ер-* (*звуко.режиссер*), отсубстантивными основами с суффиксами *-ник-* (*горномонтажник*), *-ик-* (*рентгенотехник*), отглагольными основами с суффиксами *-чик-/щик-* (*газосварщик*, *зуборезчик*), *-тель-* (*звукооформитель*, *судоводитель*). В слове *горнорабочий* опорный компонент представлен основой субстантивированного прилагательного *рабочий*.

Таким образом, наиболее продуктивным, прежде всего среди наименований медицинской сферы, является сложение с опорным компонентом, равным самостоятельному слову с сочинительным отношением основ, что отражает тенденцию современного русского словообразования к аналитизму.

ПАМЯТКА ДЛЯ АВТОРОВ

«Ученые записки» Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова – официальный научный журнал СПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

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, иллюстрации, обсуждение результатов, список литературы. Аналогичную структуру имеют и краткие сообщения.

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 Редакционной коллегии рукопись принимается к печати, высылается автору (авторам) на доработку или отклоняется. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

Статьи, посвященные диссертационным исследованиям, публикуются в журнале бесплатно.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в такой последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статьи представляются в редакцию на дискетах, подготовленных на любом IBM-совместимом компьютере в текстовом редакторе «Word 2.0, 6.0, 7.0» (дискета 1,44 МВ или CD) с распечаткой текста на бумаге **в двух экземплярах**. Работы должны быть напечатаны через два интервала с полями сверху – 20 мм, слева – 30 мм, справа – 10 мм, снизу – 25 мм.

Таблицы. Каждая таблица должна быть напечатана на отдельной странице, иметь номер и название. Все графы в таблице должны иметь заголовки, сокращения слов в таблице допускаются только в соответствии с требованиями ГОСТ-1-5-68.

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 представлять ее **в виде отдельного файла в форматах *.tif, *.psx, *.bmp, *.xls** и т. п. на дискетах.

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 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 ФИО автора (соавторов), место (места) выполнения работы, служебный адрес (адреса) и подпись автора (соавторов). 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.

Список литературы (печатается с новой страницы) составляется в алфавитном порядке: сначала работы отечественных авторов, затем иностранных. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке – среди работ отечественных авторов.

Фамилии иностранных авторов, упоминаемые в тексте статьи, даются в оригинальной транскрипции.

Литература, цитируемая в статье, дается нумерацией в квадратных скобках (например, [1]).

Резюме, объемом не более 200 слов, включающее ФИО авторов, название работы и место ее выполнения; *ключевые слова* (не более 6) **на русском и английском языках**.

РАЗНОЕ

1. Титульный лист в общий объем оригинальной статьи или краткого сообщения не включается.
2. В материалах, направленных в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.
3. Все сокращения, используемые в статье, должны быть расшифрованы, кроме символов химических элементов и сокращенных названий метрических единиц.
4. Исправленные автором после рецензирования и перепечатанные рукописи возвращаются в редакцию не позднее одного месяца, а исправленные гранки – через одну неделю.
5. Авторский гонорар и оплата труда по рецензированию рукописей не предусмотрены.
6. Рукописи, не принятые к печати, авторам не возвращаются.

Оформленные в соответствии с настоящими Правилами рукописи следует направлять по адресу:

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8,
Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Редакция журнала «Ученые записки СПбГМУ».

телефоны: 234-27-28, 499-70-81
факс: 8(812) 233-45-88
e-mail publicher1@mail.ru
www.spbmedu.ru

Главный редактор – академик РАМН, профессор *Н. А. Яцикий*.

Зам. главного редактора – профессор *Е. В. Соколовский*

Отв. секретарь – проф. *Л. А. Алексина*; телефон 499-70-81 (634 местный).

REGULATIONS FOR AUTHORS

The Record of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University (IPP-SPSMU Record), is the official journal of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University (IPP-SPSMU). It publishes reports on a broad spectrum of medical and related issues, either fundamental or applied, as well as reviews and tutorials. The general criteria for publication of a manuscript submitted to the IPP-SPSMU Record, is novelty and significance in theoretical and/or practical aspects. High priority is given to a manuscript that had not been published elsewhere other than as an abstract. A usual type of the manuscript is a Regular Article, which incorporates Introduction, Materials & Methods, Results, Discussion, and List of References. The analogous sections should be presented in a Short Communication type of an article. Review Articles, Lectures, and History of Medicine Articles should be agreed with the Editorial Office beforehand unless requested by the Editorial Board itself, or reported on and approved for publication at a regular meeting of the Scientific Board of the IPP-SPSMU.

The Editorial Board assigns manuscripts to two external experts for reviewing. On the basis of the written reviews and the decision of the Editorial Board, a manuscript is to be either accepted or rejected; it can be also sent to the author (authors) for alterations in accordance with the reviewers comments.

The Editorial Board is authorized to publish the accepted manuscripts in such journal issues and contents sequences that are considered optimal for the Journal.

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 manuscript submission.

Manuscripts not conforming to the Regulations will be returned to the authors without assessment.

Title page

The title page bears name(s) of author(s), title of the manuscript, 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 address, phone, facsimile, and e-mail coordinates are placed as to the author to whom the Journal should communicate.

Summary

On a separate sheet summary should be prepared, in 200 words or less, followed by up to six key words, in italics, on a separate line.

Disk Submission

The disk (1.44 MB) 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.

MISCELLANEOUS

1. 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.
2. It is advisable for the contributors to return the revised and re-printed versions of the manuscripts, and also the approved galley proofs within two months and two weeks after receipt, respectively. Otherwise, publishing of the manuscripts can be delayed.
3. Author and reviewer royalties for papers published and revised in the IPP-SPSMU Record are not provided for.
4. The manuscripts rejected by the IPP-SPSMU Record are not to be returned to the contributors.

Submission Address:

IPP-SPSMU Record
I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University
6/8 Leo Tolstoy Str., 197022,
St. Petersburg, Russian Federation

Tel.: 7(812) 234-27-28 or 7(812) 499-70-81
Fax: 7(812) 233-45-88
E-Mail publicher1@mail.ru
www.spbmedu.ru