

# ВЕСТНИК

## СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА

**HERALD**  
of the Northwestern State  
Medical University named after I.I. Mechnikov

Научно-практический журнал

**Том 7 • № 2 • 2015**

Основан в феврале 2009 года

Учредитель  
Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова



Санкт-Петербург  
2015

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.И. Мазуров (засл. деят. науки РФ, академик РАН,  
профессор, д-р мед. наук)

### ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

В.И. Симаненков (д-р мед. наук, проф.)

### ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Л.А. Аликбаева (д-р мед. наук, проф.)  
Н.И. Глушков (д-р мед. наук, проф.)  
В.П. Земляной (д-р мед. наук, проф.)  
О.Ю. Кузнецова (д-р мед. наук, проф.)  
А.М. Лиля (д-р мед. наук, проф.)  
С.В. Лобзин (д-р мед. наук, проф.)  
Ю.В. Лобзин (д-р мед. наук, проф.)  
В.П. Медведев (д-р мед. наук, проф.)  
Е.С. Мишин (д-р мед. наук, проф.)  
В.И. Новиков (д-р мед. наук, проф.)  
С.Л. Плавинский (д-р мед. наук, проф.)  
Ф.П. Романюк (д-р мед. наук, проф.)  
М.М. Сафронова (д-р мед. наук, проф.)  
С.А. Сайганов (д-р мед. наук)  
С.В. Столов (отв. секретарь, д-р мед. наук)  
Э.Э. Топузов (д-р мед. наук, проф.)  
А.И. Тюкавин (д-р мед. наук, проф.)  
В.Н. Филатов (д-р мед. наук, проф.)  
С.Б. Шустов (д-р мед. наук, проф.)

### Редакционный совет

#### Председатель совета

О.Г. Хурцилава (д-р мед. наук)

#### Члены совета

Н.М. Аничков (Санкт-Петербург)  
С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург)  
А.Г. Баиндурашвили (Санкт-Петербург)  
А.Ю. Барановский (Санкт-Петербург)  
Н.Н. Клишко (Санкт-Петербург)  
В.А. Козлов (Санкт-Петербург)  
И.В. Маев (Москва)  
Е.Л. Насонов (Москва)  
В.А. Неверов (Санкт-Петербург)  
М.М. Одинак (Санкт-Петербург)  
В.Г. Радченко (Санкт-Петербург)  
С.А. Симбирцев (Санкт-Петербург)  
В.Н. Смирнов (Санкт-Петербург)  
Г.Б. Федосеев (Санкт-Петербург)  
И.С. Фрейдлин (Санкт-Петербург)  
Е.В. Шлякто (Санкт-Петербург)  
Ф. Шерперель (Франция)  
Ю. Ямашита (Япония)

## EDITORIAL BOARD

### EDITOR-IN-CHIEF

V.I. Mazurov. Honoured Science Worker member of  
Academy of Sciences, professor, doctor of medicine

### VICE-EDITOR-IN-CHIEF

V.I. Simanenkova (professor, doctor of medicine)

### EDITORIAL BOARD

L.A. Alikbayeva (professor, doctor of medicine)  
N.I. Glushkov (professor, doctor of medicine)  
V.P. Zemlyanoy (professor, doctor of medicine)  
O.Yu. Kouznetzova (professor, doctor of medicine)  
A.M. Lila (professor, doctor of medicine)  
S.V. Lobzin (professor, doctor of medicine)  
Yu.V. Lobzin (professor, doctor of medicine)  
V.P. Medvedev (professor, doctor of medicine)  
E.S. Mishin (professor, doctor of medicine)  
V.I. Novikov (professor, doctor of medicine)  
S.L. Plavinsky (professor, doctor of medicine)  
F.P. Romanyuk (professor, doctor of medicine)  
M.M. Safronova (professor, doctor of medicine)  
S.A. Sayganov (doctor of medicine)  
S.V. Stolov (executive secretary, doctor of medicine)  
E.E. Topouzov (professor, doctor of medicine)  
A.I. Tyukavin (professor, doctor of medicine)  
V.N. Filatov (professor, doctor of medicine)  
S.B. Shustov (professor, doctor of medicine)

### Editorial staff

#### Chairman

O.G. Hourzilava (professor, doctor of medicine)

#### Editorial staff

N.M. Anitchkov (St. Petersburg)  
S.F. Bagnenko (St. Petersburg)  
A.G. Baindurashvili (St. Petersburg)  
A.Yu. Baranovsky (St. Petersburg)  
N.N. Klimko (St. Petersburg)  
V.A. Kozlov (St. Petersburg)  
I.V. Mayev (Moscow)  
E.L. Nasonov (Moscow)  
V.A. Neverov (St. Petersburg)  
M.M. Odinak (St. Petersburg)  
V.G. Radchenko (St. Petersburg)  
S.A. Simbirtsev (St. Petersburg)  
V.N. Smirnov (St. Petersburg)  
G.B. Fedoseyev (St. Petersburg)  
I.S. Freidlin (St. Petersburg)  
E.V. Shlyachto (St. Petersburg)  
P. Scherpereel (France)  
Y. Yamashita (Japan)

ISSN 2075-8839

Индекс издания 66021

Федеральная служба по надзору в сфере связи, информационных технологий  
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-48465

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы  
основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук  
Журнал включен в Российский индекс научного цитирования [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

### АДРЕС РЕДАКЦИИ

191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41.  
Телефоны: 273-93-98 Факс: 273-93-98 E-mail: [vestnik@spbmapo.ru](mailto:vestnik@spbmapo.ru)  
Архив журнала «Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова» в сети Интернет ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), [spbmapo.ru](http://spbmapo.ru)).  
Компьютерная верстка: Гнездилова А.В.  
Подписано в печать 16.06.2015 Формат 60x84/8. Объем 16,5 п.л.  
Тираж 500 экз. Печать офсетная. Заказ №00000

Отпечатано в соответствии с представленным оригинал-макетом в типографии

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>В.И. Егоров, П.М. Ионов, Ю.В. Юркевич, А.Б. Смолянинов, Н.К. Беседина, А.Л. Акопов</i> ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ.....	7
<i>А.А. Айзенштадт, Н.И. Енукашвили, Т.Л. Золина, Л.В. Александрова, А.Б. Смолянинов</i> СРАВНЕНИЕ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ И ФЕНОТИПА МСК, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ КОСТНОГО МОЗГА, ЖИРОВОЙ ТКАНИ И ПУПОЧНОГО КАНАТИКА .....	14
<i>А.В. Печерский, В.И. Печерский, А.Б. Смолянинов, В.Н. Вильянинов, Ш.Ф. Адылов, А.Ю. Шмелёв, О.В. Печерская, В.Ф. Семиглазов</i> МИТОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ И РЕГЕНЕРАЦИЯ.....	23
<i>С.В. Лобзин, Н.Б. Серебряная, А.М. Ищенко, В.И. Головкин, М.В. Фоминцева, И.И. Кула</i> РОЛЬ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА И ЦИТОКИНОВ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА.....	40
<i>Т.В. Захматова, В.В. Щедренко, О.В. Могучая</i> ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ИЗВИТОСТЕЙ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ШЕИ .....	45
<i>А.Г. Манасян, А.Л. Добкес, С.Г. Манасян, С.Ю. Ермолов, С.В. Сердюков, С.А. Болдуева, А.С. Липунова, Т.В. Ермолова, О.В. Захарова, Д.Н. Никитин</i> ИССЛЕДОВАНИЕ РЕГУЛЯЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ .....	52
<i>Е.Ю. Ковальчук, В.В. Сорока, А.В. Рысев</i> ПОСТИНФАРКТНЫЕ РАЗРЫВЫ СЕРДЦА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛИНИКА (ПО МАТЕРИАЛАМ НИИ СП ИМ. И.И. ДЖАНЕЛИДЗЕ) .....	63
<i>С.Н. Поспелова, С.А. Собченко, В.Ю. Кравцов</i> ВОЗМОЖНОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЫ В ОЦЕНКЕ ВОСПАЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ РАЗНЫХ УРОВНЯХ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ... ..	68
<i>А.В. Фролова, Т.И. Родионова</i> РОЛЬ АКТИВАЦИИ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДИФфузным ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ .....	74
<i>В.П. Земляной, А.Б. Сингаевский, Р.С. Сидоров, Ю.В. Летина, В.М. Лабазанов</i> МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ .....	78
<i>М.М. Матлубов, А.А. Семенухин, С.А. Рузибаев, Н.И. Закирова, О.В. Ким</i> СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ У БЕРЕМЕННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ.....	86
<i>В.И. Николаев, Н.П. Денисенко, М.Д. Денисенко, А.В. Исакова</i> ХАРАКТЕР ГЕМОДИНАМИКИ И ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ У ЛЮДЕЙ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО БАЛАНСА .....	91
<i>О.С. Булгакова, В.И. Николаев, Н.П. Денисенко, О.П. Сибилев</i> ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА КОПИНГ-СТРАТЕГИЙ У РАЗВЕДЕННЫХ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН, НАХОДЯЩИХСЯ В СОСТОЯНИИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА .....	97
<i>И.В. Октябрьская, В.А. Ташлыков, И.Б. Беляева</i> ОСОБЕННОСТИ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ У БОЛЬНЫХ АКТИВНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ.....	102

<i>А.С. Парцерняк, Г.А. Прощай, С.А. Парцерняк, М.А. Афлитонов, А.Н. Мироненко, А.А. Топанова</i> ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ (FGF) 21 ПРИ ПОЛИМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ С ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ У МУЖЧИН МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА.....	108
<b>ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ</b>	
<i>А.С. Иова, Ю.А. Гармашов, Е.Ю. Крюков, Д.А. Иова</i> ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ НЕЙРОХИРУРГИИ (НЕЙРОХИРУРГИИ ПЛОДА) .....	114
<b>ВОПРОСЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ</b>	
<i>О.Г. Хурицлава, В.С. Лучкевич, М.В. Авдеева, В.Н. Филатов, И.Л. Самодова</i> ОБЩЕМИРОВЫЕ И РОССИЙСКИЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ КАДРОВОЙ ПОЛИТИКИ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.....	123
<b>НЕКРОЛОГ ОЛЕГА ЛЕОНИДОВИЧА ТИКТИНСКОГО (1928–2015) .....</b>	<b>133</b>
<b>ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ.....</b>	<b>135</b>

## CONTENTS

### ORIGINAL ARTICLES

<i>V.I. Egorov, P.M. Ionov, Y.V. Jurkiewicz, A.B. Smolyaninov, N.K. Besedina, A.L. Akopov</i> FIRST EXPERIENCE OF CELL TECHNOLOGIES IN THORACIC SURGERY .....	13
<i>A.A. Aisenstadt, N.I. Enukashvili, T.L. Zolina, L.V. Alexandrov, A.B. Smoljaninov</i> COMPARISON OF PROLIFERATION AND IMMUNOPHENOTYPE OF MSC, OBTAINED FROM BONE MARROW, ADIPOSE TISSUE AND UMBILICAL CORD .....	22
<i>A.V. Pechersky, V.I. Pechersky, A.B. Smolyaninov, V.N. Velyaninov, S.F. Adylov, A.Yu. Shmelev, O.V. Pecherskaya, V.F. Semiglazov</i> MITOGENIC ACTIVITY AND REGENERATION .....	39
<i>S.V. Lobzin, N.B. Serebryanaya, A.M. Ischenko, V.I. Golovkin, M.V. Fomintseva, I.I. Kula</i> ROLE OF THE COMPLEMENT AND CYTOKINES IN THE EARLY DIAGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS .....	44
<i>T.V. Zakhmatova, V.V. Shchedrenok, O.V. Moguchaya</i> ORTHOSTATIC TORTUOSITIS TRANSFORMATION OF THE NECK'S MAIN ARTERIES.....	50
<i>A.G. Manasyan, A.L. Dobkes, S.G. Manasyan, S.U. Ermolov, S.V. Serdyukov, S.A. Boldueva, A.S. Lipunova, T.V. Ermolova, O.V. Zaxarova, D.N. Nikitin</i> STUDY THE REGULATION OF PERIPHERAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISORDERS.....	62
<i>E. Kovalchuk, V. Soroka, A. Ryse</i> POST-INFARCTION CARDIAC RUPTURE: EPIDIMIOLOGIC AND CLINICAL (BASED ON MATERIALS «ST.-PETERSBURG SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE FOR EMERGENCY CARE» NAMED I.I. DZHANELIDZE).....	67
<i>S. Pospelova, S. Sobchenko, V. Kravtsov</i> POSSIBILITIES OF CYTOLOGICAL AND IMMUNOCYTOCHEMICAL MARKERS OF INDUCED SPUTUM IN THE EVALUATION OF AIRWAY INFLAMMATION IN PATIENTS WITH DIFFERENT LEVELS OF ASTHMA CONTROL.....	73
<i>A.V. Frolova, T.I. Rodionova</i> ROLE OF CYTOKINE ACTIVATION IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISORDERS IN PATIENT WITH GRAVES DISEASE AND CHRONIC HEART FAILURE .....	77
<i>V.P. Zemlanoy, A.B. Syngaevskiy, R.S. Sidorov, U.V. Letina, V.M. Labazanov</i> MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF THE PANCREAS DISEASES IN PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS.....	85
<i>M.M. Matlubov, A.A. Semenixin, S.A. Ruzibaev, N.I. Zakirova, O.V. Kim</i> HEMODYNAMIC STATUS OF PREGNANT WOMEN WITH OBESITY .....	89
<i>V.I. Nikolaev, N.P. Denisenko, M.D. Denisenko, A.V. Isakova</i> FEATURES OF HEMODYNAMICS AND PECULIARITIES OF ADAPTATION IN INDIVIDUALS WITH DIFFERENT TYPES OF EMOTIONAL BALANCE .....	95
<i>O.S. Bulgakova, V.I. Nikolaev, N.P. Denisenko, O.P. Sibilev</i> THE COPING STRATEGIES CHOICE IN THE PSYCHO-EMOTIONAL STRESS AMONG MEN AND WOMEN OUTSIDE OF MARRIAGE .....	100
<i>I.V. Octiaborskaya, V.A. Tashlykov, I.B. Belyaeva</i> PARTICULAR QUALITIES OF PSYCHOSOMATIC RELATIONSHIPS IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS.....	107

*A.S. Partsernyak, G.A. Proshyai, S.A. Partsernyak, M.A. Aflitonov, A.N. Mironenko, A.A. Topanova*  
FIBROBLAST GROWTH FACTOR (FGF) 21 AT MULTIMORBID CARDIOVASCULAR PATHOLOGY  
WITH ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDERS IN YOUNG AND MIDDLE-AGED MEN.....112

**TREATMENT**

*A.S. Iova, Y.A. Garmachov, E.Y. Crukov, D.A. Iova*  
CAPABILITIES AND PERSPECTIVES OF THE PRENATAL NEUROSURGERY  
(FETAL NEUROSURGERY) .....122

**HEALTH CARE OR PUBLIC HEALTH ORGANIZATION**

*O.G. Hurtsilava, V.S. Luchkevich, M.V. Avdeeva, V.N. Filatov, I.L. Samodova*  
GLOBAL AND RUSSIAN TENDENCIES IN THE HUMAN RESOURCE MANAGEMENT  
IN HEALTH CARE.....132

**OBITUARY O.L. TIKTINSKY (1928–2015)..... 133**

**INSTRUCTION TO AUTOR.....135**

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

*В.И. Егоров<sup>1</sup>, П.М. Ионов<sup>1</sup>, Ю.В. Юркевич<sup>2,3</sup>, А.Б. Смолянинов<sup>2,3</sup>, Н.К. Беседина<sup>1</sup>, А.Л. Акопов<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>Отделение торакальной хирургии ГБУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>НИЛ клеточных технологий ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>ООО «Покровский банк стволовых клеток», Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Бронхоскопическая тактика закрытия бронхиальных свищей, несмотря на достоинства, остается недостаточно разработанной и имеет ограниченное применение. Один из новых путей совершенствования данного направления может заключаться в эндобронхиальной окклюзии свища бронха с использованием клеточных технологий. В данной работе проведено обоснование возможности укоренной репарации послеоперационных бронхиальных свищей путем введения *in situ* суспензии культивированных аллогенных фибробластов человека.

В исследование включено 10 пациентов с бронхоплевральными свищами после перенесенной пневмонэктомии по поводу рака легкого и инфекционно-деструктивного процесса. Диаметр дефекта культи бронха составлял в среднем 5 мм. Эндобронхиальное вмешательство заключалось в подслизистой инъекции суспензии аллофибробластов человека в зону фистулы культи бронха. Введение клеточной суспензии осуществлялось в изотоническом солевом растворе в подслизистый слой бронха в зону свища в 2–5 точках общим объемом 1,5 мл. Концентрация аллофибробластов –  $3 \times 10^6$  клеток/мл. Состояние культи бронха и остаточной плевральной полости контролировалось выполнением бронхоскопии, рентгенографии легких, КТ исследования.

Показано, что после эндобронхиального введения суспензии фибробластов просвет свищей не определялся в 6 наблюдениях из 10. Обтурация просвета бронха наступала через 7–9 суток после пересадки клеток. У остальных больных свищевой ход сохранялся, что потребовало повторной клеточной инфильтрации. При контрольной бронхоскопии в двух случаях свищ слепо заканчивался и не сообщался с плевральной полостью, диаметр свищевого отверстия у двух пациентов существенно уменьшился, но полностью не закрылся. Таким образом, бронхоэндоскопическое субмукозное введение суспензии аллофибробластов в проекцию бронхиального свища следует рассматривать в качестве перспективного способа консервативного лечения несостоятельности культи бронха после радикальных операций на легких, позволяющего в 60–80% случаев избежать повторного открытого хирургического вмешательства.

**Ключевые слова:** аллогенные фибробласты, клеточные технологии, бронхиальный свищ, эндоскопическое лечение, заживление.

### Введение

В структуре торакальных операций пневмонэктомии занимают значительное место [1, 2]. Однако, несмотря на разработку современных шовных материалов, новых способов ушивания и пластики культи бронха, совершенствование хирургической техники, число бронхиальных осложнений после удаления легкого остается высоким [3, 4]. Из них наиболее грозными являются бронхиальные свищи, частота развития которых составляет 3–16% [5, 6], а летальность достигает 20–75% [7].

Существующие консервативные способы лечения пострезекционных бронхиальных свищей являются длительными и, зачастую, малоэффективными. Положительные результаты

при использовании этих методов, по данным исследователей, не превышают 30–40% [8]. Эффективность хирургических методов закрытия бронхиальных свищей после пневмонэктомии несколько выше по сравнению с консервативными методами [9]. Тем не менее, выполняемые с этой целью операции, отличаются травматичностью, сопряжены с риском осложнений и летальностью, достигающей 20–40%, а также высокой частотой повторной несостоятельности культи бронха [10, 11]. Попытки применения малоинвазивных эндобронхиальных и торакоскопических вмешательств (прижигание свища, электрокоагуляция, применение клеевых композиций и др.) для лечения несостоятельности культи бронха также оказались малоуспешны-

ми, эффективность их ограничена обычно единичными наблюдениями [12].

В последнее время в нашей стране и за рубежом большое внимание уделяется инновационным клеточным технологиям [13]. Современное развитие представлений о заживлении ран основывается на изучении клеточных и молекулярно-генетических основ репарации тканей [14]. Одним из перспективных направлений является использование для лечения ран культивированных *in vitro* клеток – фибробластов, являющихся основными клетками соединительной ткани [15, 16]. Состояние основных внеклеточных компонентов соединительной ткани, коллагеновых, эластических и ретикулярных волокон и межклеточного матрикса зависят от функциональной активности фибробластов [17]. Ускорение заживления ран при трансплантации культивированных фибробластов обусловлено также продукцией различных иммунологически активных факторов, влияющих на рост всех типов клеток в зоне повреждения [18]. К настоящему времени получены многочисленные экспериментальные и клинические доказательства индуцирующего влияния данного типа культивированных клеток на течение репаративных процессов [19]. Тем не менее, несмотря на реальные перспективы использования культивированных фибробластов в торакальной хирургии, должного практического опыта в этом направлении к настоящему времени не накоплено.

**Цель исследования** – изучение эффективности эндоскопического лечения послеоперационных бронхиальных свищей с применением культивированных аллогенных фибробластов.

**Материал и методы.** Материал исследования составили 10 больных (6 мужчин и 4 женщины). Возраст пациентов варьировал от 56 до 74 лет. Девяти пациентам была выполнена пневмонэктомия по поводу рака легкого (7 пациентов) и неспецифического острого инфекционно-деструктивного процесса (2 пациента). Еще в одном наблюдении произведено удаление нижней доли правого легкого по поводу рака. В послеоперационном периоде в сроки от 6 до 22 суток у всех пациентов развилась несостоятельность культы главного бронха и эмпиема плевры. Диаметр дефекта культы бронха не превышал 5 мм. Всем пациентам производилось дренирование плевральной полости с ее ежедневными санациями антисептическими препаратами, назначалась внутривенная антибактериальная и дезин-

токсикационная терапия. Осуществлялся курс санационных бронхоскопий.

После купирования острой фазы воспаления больным под местной анестезией и седацией выполняли эндобронхиальное вмешательство, заключающееся в подслизистой инъекции суспензии аллогенных фибробластов человека в зону фистулы культы бронха. Процедура выполнялась с использованием видеоэндоскопа фирмы «Olympus». Диаметр рабочего канала – 5 мм. Введение клеточной суспензии осуществлялось с помощью бронхоскопической канюли MTW в подслизистый слой бронха в зону свища в 2–5 точках общим объемом 1,5 мл. Концентрация аллофибробластов составляла  $3 \cdot 10^6$  клеток/мл. В дальнейшем состояние культы бронха и остаточной плевральной полости контролировалось выполнением бронхоскопии, рентгенографии легких, КТ-исследования. В среднем, бронхоскопическое введение суспензии фибробластов производилось через 7–10 суток после развития несостоятельности вследствие резекционной операции. Состояние всех пациентов на момент выполнения лечебной бронхоскопии расценивалось как удовлетворительное, признаки дыхательной недостаточности имели место у 2 из 10 пациентов. Длительность эндоскопической операции составляла в среднем от 5 до 15 минут. Технических сложностей не наблюдалось. Интраоперационных осложнений не отмечали. Больные переносили бронхоскопию с дискомфортом, характерным обычной диагностической процедуре.

В исследовании использовали культивированные аллогенные фибробласты человека, имеющие полную паспортную характеристику [20]. Культуры клеток получали из послеоперационных фрагментов кожи пациентов мужского пола в возрасте 2–5 лет при выполнении плановых хирургических вмешательств. Культивирование фибробластов осуществляли с использованием общепринятых методических приемов [21]. Проведены контроль вирусной и бактериальной контаминации, а также цитогенетический анализ хромосом для подтверждения нормального кариотипа культур клеток. Культуры, удовлетворяющие критериям контроля качества, помещали на длительное криогенное хранение. Последующее субкультивирование осуществляли при достижении 80% конфлюентности. Культуры поддерживали в среде альфа-МЕМ с добавлением 20% фетальной бычьей сыворотки (Gibco, США) при периодическом пассировании с частотой один раз в 3–4 дня с использованием трипсина (Invitrogen,

США) и раствора Версена (Биолот, Россия) в соотношении 1:3 для снятия клеток со стенок культурального флакона и получения суспензии [22]. Антибиотики на этом этапе не применяли для предупреждения развития аллергических реакций, обусловленных индивидуальной непереносимостью антибиотика [23].

### Результаты исследования и обсуждение.

При бронхоскопии, выполненной через 3 недели после эндобронхиального введения суспензии фибробластов, просвет свищей не определялся в 6 наблюдениях из 10. Обтурация просвета бронха наступала через 7–9 суток после пересадки клеток. У остальных больных свищевой ход сохранялся, что потребовало повторной клеточной инфильтрации. При контрольной бронхоскопии в двух случаях свищ слепо заканчивался и не сообщался с плевральной полостью, диаметр свищевого отверстия у двух остальных пациентов существенно уменьшился, но полностью не закрылся.

Следовательно, в 6 из 10 наблюдений клинические признаки бронхиального свища отсутствовали полностью, явления эмпиемы купированы, что позволило удалить дренаж из плевральной полости. Данная процедура позволила избежать открытого хирургического вмешательства. Остальным пациентам (40%) потребовалось повторное введение культивированных клеток, что обеспечивало у 20% больных полное закрытие свищевого хода. В двух случаях сохранялось поступление воздуха из плевральной полости через дренаж при кашле.

Показательными являются следующие клинические наблюдения.

Пациент С. поступил в апреле 2013 г. с правосторонней послеоперационной эмпиемой плевры. В марте 2013 г. выполнена правосторонняя пневмонэктомия по поводу рака легкого. Спустя 10 суток после операции развились явления эмпиемы плевры, плевральная полость дренирована. При поступлении рентгенологически определялась свободная плевральная полость после правосторонней пульмонэктомии с уровнем жидкости. При бронхоскопии в дистальной части культы правого главного бронха имелся дефект диаметром около 5 мм (рис. 1).

Больному начато проведение антибактериальной, симптоматической терапии, проводились ежедневные санации плевральной полости. После купирования острой фазы воспаления выполнено обкалывание зоны свища суспензией аллофибробластов в 3-х точках (рис. 2).

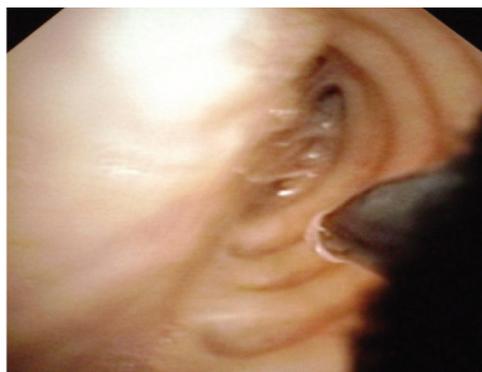


Рис. 1. Эндоскопическая картина культы правого главного бронха

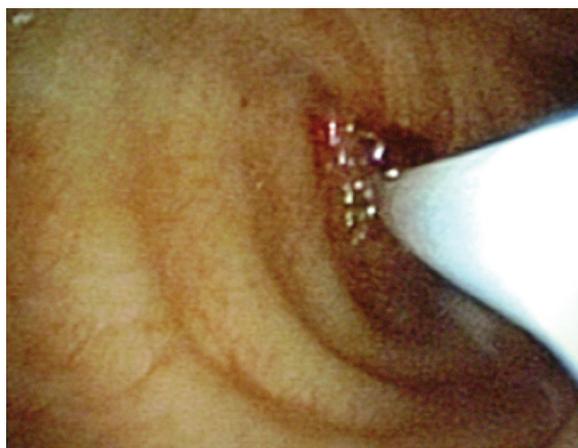


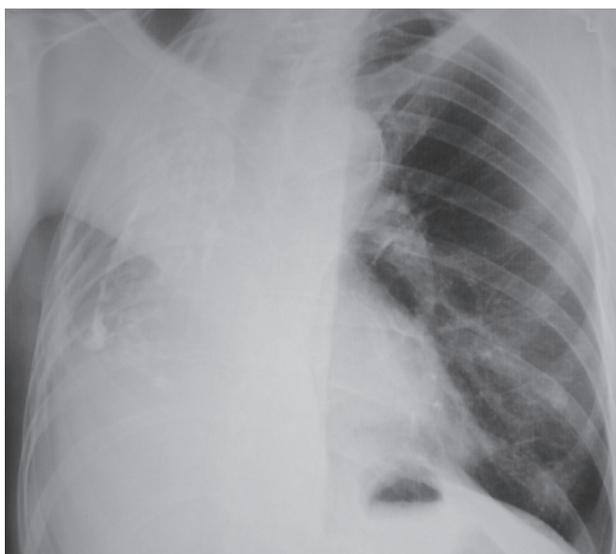
Рис. 2. Эндоскопическое обкалывание зоны дефекта культы бронха

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии через 14 суток. При контрольном бронхоскопическом обследовании спустя 4 недели дефект культы бронха не определялся (рис. 3).



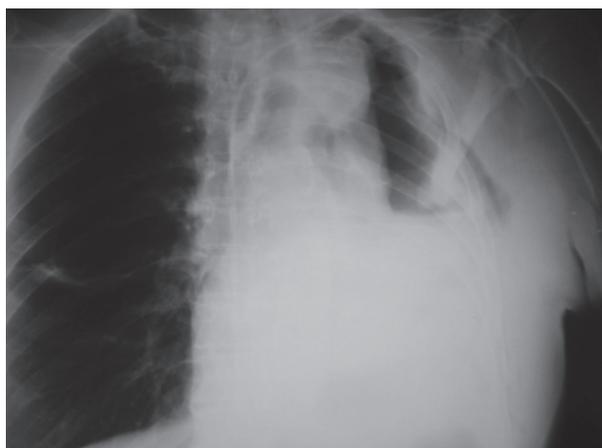
Рис. 3. Контрольная бронхоскопия через 4 недели после вмешательства

При рентгенологическом исследовании определялся формирующийся правосторонний фиброторакс без признаков эмпиемы (рис. 4).



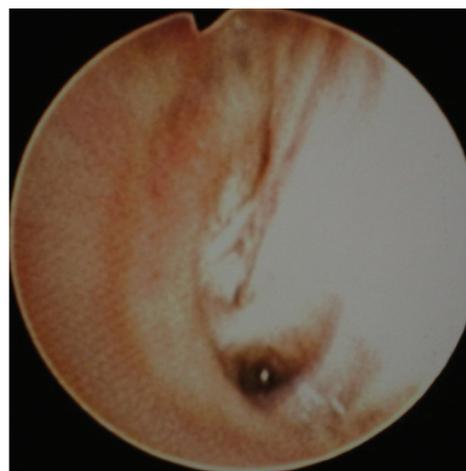
**Рис. 4.** Правосторонний фиброторакс после пневмонэктомии

Следующее наблюдение связано с дефектом культи левого главного бронха. Пациентка В., 63 года, была госпитализирована с левосторонней послеоперационной эмпиемой плевры. Больной выполнена левосторонняя пневмонэктомия по поводу рака легкого в онкологическом стационаре. На второй неделе послеоперационного периода появились жалобы на слабость, озноб, отмечалась лихорадка до 38 °С. При поступлении в отделение выявлена эмпиема плевральной полости (рис. 5). Установлен дренаж в левую плевральную полость.



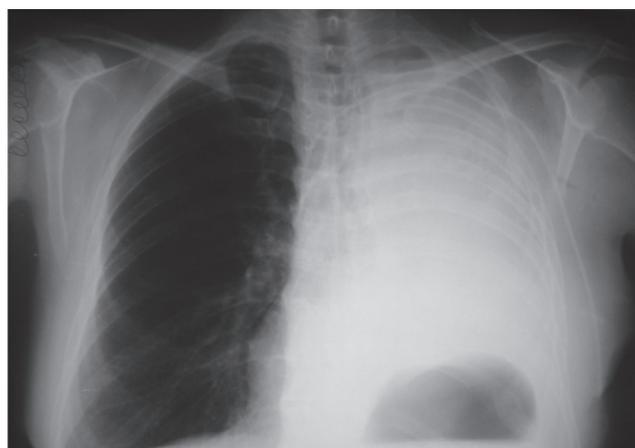
**Рис. 5.** Эмпиема левой плевральной полости после пневмонэктомии

При бронхоскопическом исследовании в дистальной части культи бронха выявлен дефект стенки диаметром 5 мм (рис. 6).



**Рис. 6.** Фистула культи левого главного бронха

После проведения санационной, антибактериальной терапии через 20 дней выполнено эндоскопическое обкалывание зоны свища суспензией аллофибробластов (1,5 мл) в 3-х точках. При контрольном обследовании через 3 месяца на рентгенограммах грудной клетки определялся левосторонний фиброторакс (рис. 7).



**Рис. 7.** Левосторонний фиброторакс после пневмонэктомии

При культиграфии поступления контраста в плевральную полость не выявлено, что доказывало закрытие бронхиального свища.

В современной литературе имеется ограниченное количество работ, посвященных обоснованию применения клеточных технологий в торакальной хирургии с целью заживления бронхиальной культи после пневмонэктомий. Почти все такие исследования выполнены на экспериментальных животных и не могут, в полной мере экстраполироваться на челове-

ка. В то же время данное направление вселяет оптимизм. К примеру, в опытах на козах авторы применяли аутологичные костномозговые мононуклеары для заживления бронхиальных фистул и получили положительные результаты усиления пролиферации фибробластов и ускоренное развитие коллагеновой матрицы в зоне введения клеточной суспензии [24]. Другими исследователями также показано, что использование аллогенных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга позволило добиться лучшего заживления культи бронха у крыс за счет уменьшения воспалительных явлений, ускорения регенерации тканей, снижения выраженности спаечного процесса [25]. Отечественные авторы [26] опубликовали результаты аутологичного применения мезенхимальных стволовых клеток костного мозга у 5 больных с хроническими бронхиальными свищами. Во всех наблюдениях свищи закрылись в течение 5 месяцев после лечения.

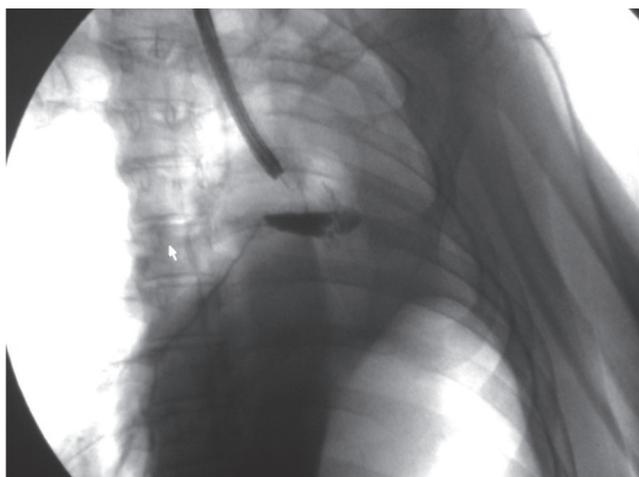


Рис. 8. Фистулограмма культи левого главного бронха

### Заключение

Результаты первого опыта применения клеточных технологий у больных с послеоперационными бронхиальными свищами небольших размеров свидетельствуют о том, что при использовании суспензии аллофибробластов человека в 60% отмечается отчетливый окклюзионный эффект. В 20% случаев при наличии эндоскопической картины дефекта в культе бронха происходит закрытие свища путем развития соединительной ткани вокруг дистального отверстия (со стороны плевральной полости). Такое рубцевание свищевого хода подтверждается дополнительными методами исследования (компьютерной томографией, культиграфией).

### Литература

1. Колесников, И.С. Хирургия легких и плевры [Текст] / И.С. Колесников, М.И. Лыткин. – Л.: Медицина, 1988. – 384 с.
2. Cariatì, A. Postpneumonectomy bronchial stump recurrence and bronchopleural fistula [Текст] / A. Cariatì, E. Piromalli // Asian Cardiovascular. Thoracic. Ann. – 2012. – Vol. 20, №4. – P. 439–442.
3. Левченко, Е.В. Бронхиальная фистула – факторы риска, пути профилактики и лечения в онкопульмонологии [Текст] / Е.В. Левченко, В.А. Шутов, А.А. Тришин и др. // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. – 2005. – № 3. – С. 15–22.
4. Javadpour, H. Bronchopleural fistula after pneumonectomy [Текст] / H. Javadpour, P. Sidhu, D.A. Luke // Ir. J. Med. Sci. – 2003. – Vol. 172, № 1. – P. 13–15.
5. Порханов, В.А. Свищ главного бронха старая проблема в новых условиях [Текст] / В.А. Порханов // Материалы 2-й междунар. конф. по торакальной хирургии, посв. 40-летию профильных отделений РНЦХ РАМН. – М., 2003. – С. 212–223.
6. Llewellyn-Bennett, R. Prophylactic flap coverage and the incidence of bronchopleural fistulae after pneumonectomy [Текст] / R. Llewellyn-Bennett, R. Wotton, D. West // Int. Cardiovascular Thoracic. Surg. – 2013. – Vol. 16, № 5. – P. 681–685.
7. Бисенков, Л.Н. Профилактика и лечение первичной несостоятельности культи бронха после пневмонэктомии [Текст] / Л.Н. Бисенков, Р.Ш. Биходжин // Хирургия. – 2007. – №1. – С. 59–62.
8. Вагнер, Е.А. Лечение бронхиальных свищей [Текст] / Е.А. Вагнер, А.Н. Кабанов, К.К. Козлов, В.В. Павлов. – Пермь: Изд-во Перм. ун-та, 1993. – 194 с.
9. Deschamps, C. Empyema and bronchopleural fistula after pneumonectomy: factors affecting incidence [Текст] / C. Deschamps, A. Bernard, F.C. Nichols III et al. // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 72, № 1. – P. 243–247.
10. Проценко, А.В. Профилактики и лечение бронхиальных свищей после пульмонэктомии по поводу рака лёгкого [Текст] / А.В. Проценко, Ю.Б. Ивченко, В.И. Лукьянов // Вопр. онкологии. – 1991. – № 11–12. – С. 1082–1086.
11. Suzuki, M. Bronchopleural fistula after lung cancer surgery: multivariate analysis of risk factors [Текст] / M. Suzuki, M. Otsuji, M. Baba et al. // J. Cardiovasc. Surg. (Torino). – 2002. – Vol. 43. – P. 263–267.

12. Чичеватов, Д.А. Хирургическая профилактика бронхоплевральных свищей после резекции легких и пневмонэктомий [Текст] / Д.А. Чичеватов, А.Н. Горшенев, Е.Н. Синев // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. – 2004. – Т. 163, №5. – С.125–127.
13. Abbott, S. Twenty years of the International Society for Cellular Therapies: the past, present and future of cellular therapy clinical development [Текст] / S. Abbott, G. Mackay, Durdy M., S. Solomon, C. Zylberberg // Cytotherapy. – 2014. – Vol. 16, № 4. – S. 112–119.
14. Helary, C. Fibroblasts within concentrated collagen hydrogels favour chronic skin wound healing [Текст] / C. Helary, M. Zarka, M.M. Giraud-Guille // J. Tissue Eng. Regen. Med. – 2012. – Vol. 6, № 3. – P. 225–237.
15. Седов, В.М. Использование биотрансплантата в виде фибробластов, включенных в коллагеновый гель, для пластики грыжевых дефектов брюшной стенки [Текст] / В.М. Седов, С.Д. Тарбаев, Г.П. Пинаев, А.Х. Хамид // Цитология. – 2004. – Т. 46, № 10. – С. 939.
16. Price, R.D. The role of allogenic fibroblasts in an acute wound healing model [Текст] / R.D. Price, V. Das-Gupta, P.A. Harris // Plast. Reconstr. Surg. – 2004. – Vol. 113, № 6. – P. 1719–1729.
17. Manzar, G.S. Skin deep: from dermal fibroblasts to pancreatic beta cells [Текст] / G.S. Manzar, E.M. Kim, P. Rotti, N. Zavazava // Immunol. Res. – 2014. – Vol. 59, № 1–3. – P. 279–286.
18. Kazemi-Darabadi, S. Allogeneous skin fibroblast transplantation enhances excisional wound healing following alloxan diabetes in sheep, a randomized controlled trial [Текст] / S. Kazemi-Darabadi, F. Sarrafzadeh-Rezaei, A.A. Farshid, B. Dalir-Naghadeh // Int. J. Surg. – 2014. – Vol. 12, № 8. – P. 751–756.
19. Klar, A.S. Differential expression of granulocyte, macrophage, and hypoxia markers during early and late wound healing stages following transplantation of tissue-engineered skin substitutes of human origin [Текст] // A.S. Klar, S. Böttcher-Haberzeth, T. Biedermann et al. // Pediatr. Surg. Int. – 2014. – Vol. 30, № 12. – P. 1257–1264.
20. Применение культивированных фибробластов в комбустиологии: пособие для врачей / Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. – СПб., 2014. – 28 с.
21. Адамс, Р. Методы культуры клеток для биохимиков [Текст] / Р. Адамс. – М.: Мир, 1983. – 263 с.
22. Пат. 23207200 Российская Федерация, МПК51 С12N 5/08 А61L/27/38. Способ культивирования фибробластов для заместительной терапии [Текст] / Е.В. Парфенова, В.А. Ткачук, Н.И. Калинина [и др.]; № 2006102043/15; заявл. 25.01.06; опубл. 27.03.08, Бюл. № 9. – 13 с.: ил.
23. Туманов, В.П. Способ получения трансплантата из культивированных фибробластов человека для лечения обожженных [Текст] / В.П. Туманов // Тез. докл. межд. симп. «Новые методы лечения ожогов с использованием культивированных клеток кожи». – Тула, 1996. – С. 11–12.
24. Petrella, F. Stem Cell Transplantation Effectively Occludes Bronchopleural Fistula in an Animal Model [Текст] / F. Petrella, F. Toffalori, S. Brizzola. et al. // Ann Thorac Surg. – 2014. – Vol. 97, № 2. – P. 480–483.
25. Gomez-de-Antonio, D. Stem cells and bronchial stump healing [Текст] / D. Gomez-de-Antonio, M. Zurita, J.M. Santos et al. // Thorac Cardiovasc Surg. – 2010. – Vol. 140, № 6. – P. 1397–1401.
26. Polyakov, I. Mesenchymal stem cells in the treatment of chronic fistula of the main bronchus [Текст] / I. Polyakov, V. Porhanov, A. Kovalenko et al. // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2013. – Vol. 17, № 2. – P. 90.

---

Ю.В. Юркевич

Тел.: +7(962)705-38-28

E-mail: Yurkevich2@yandex.ru

В.И. Егоров<sup>1</sup>, П.М. Ионов<sup>1</sup>, Ю.В. Юркевич<sup>2,3</sup>, А.Б. Смолянинов<sup>2,3</sup>, Н.К. Беседина<sup>1</sup>, А.Л. Акопов<sup>4</sup> Первый опыт применения клеточных технологий в торакальной хирургии // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 2. – С. 7–13.

*V.I. Egorov, P.M. Ionov, Y.V. Jurkiewicz, A.B. Smolyaninov, N.K. Besedina, A.L. Akopov*

## **FIRST EXPERIENCE OF CELL TECHNOLOGIES IN THORACIC SURGERY**

Bronchoscopic bronchial fistulas closing tactics, despite the merits, is not sufficiently developed and is of limited use. One of the new ways of improving this area may consist of endobronchial bronchus occlusion of the fistula using cellular technology. The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of endoscopic treatment of postoperative bronchial fistulas using cultured allogeneic fibroblasts.

The study included 10 patients with bronchopleural fistula after pneumonectomy transferred for lung cancer and infectious and destructive process. The diameter of the defect bronchial stump averaged 5 mm. Endobronchial intervention consisted of submucosal injection of a suspension of human bronchial stump fistula zone. Introduction of cell suspension was carried out in an isotonic saline submucosal fistula bronchus area 2–5 points total volume of 1.5 ml. Concentration of cells –  $3 \times 10^6$  cells / ml. State of bronchial stump and residual pleural cavity to monitor the implementation of bronchoscopy, chest X-ray, CT scan.

It is shown that after endobronchial administration of fibroblast suspension, fistula was not detected in 6 cases out of 10. obturation of the lumen of the bronchus occurs within 7–9 days after cell transplantation. In the remaining patients, fistula persisted, requiring re-cellular infiltration. Follow-up bronchoscopy in two cases ended blindly and did not communicate with the pleural cavity, the diameter of the fistula opening in two patients decreased significantly, but not completely closed. Thus, bronchoendoscopic submucosal administration of a suspension of allogeneic fibroblasts in projection bronchial fistula should be considered as a promising method of conservative treatment of bronchial stump after radical operations on the lungs, allowing 60–80% of cases to avoid re-open surgery.

**Key words:** allogeneic fibroblasts, cell technology, bronchial fistula, endoscopic treatment, healing.

### **Authors**

Yu.V. Yurkevich

Tel.: +7(962)705-38-28

E-mail: Yurkevich2@yandex.ru

V.I. Egorov, P.M. Ionov, Y.V. Jurkiewicz, A.B. Smolyaninov, N.K. Besedina, A.L. Akopov First experience of cell technologies in thoracic surgery // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 7–13.

## СРАВНЕНИЕ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ И ФЕНОТИПА МСК, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ КОСТНОГО МОЗГА, ЖИРОВОЙ ТКАНИ И ПУПОЧНОГО КАНАТИКА

А.А. Айзенштадт<sup>1,3</sup>, Н.И. Енукашвили<sup>2</sup>, Т.Л. Золина<sup>3</sup>, Л.В. Александрова<sup>3</sup>, А.Б. Смолянинов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, НИЛ клеточных технологий, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Институт Цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ООО «Покровский банк стволовых клеток», Санкт-Петербург, Россия

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) успешно применяются при лечении и профилактике различных заболеваний. При этом все больше внимания уделяется перспективам использования МСК пупочного канатика (МСК ПК), получаемым неинвазивным, нетравматичным методом из относительно доступного биоматериала. Однако неясно, насколько МСК ПК по иммунофенотипу, дифференцировочному потенциалу, пролиферативной активности и другим свойствам близки к МСК жировой ткани (МСК ЖТ) или традиционно используемым МСК костного мозга (МСК КМ). Целью исследования являлось сравнение МСК ПК с МСК ЖТ и КМ по иммунофенотипическим признакам и пролиферативной активности. Показано, что МСК, полученные из разных источников, имеют в целом сходные морфологические и иммунофенотипические характеристики. МСК ПК отличаются от других культур постоянным уровнем экспрессии CD105, наличием минорных популяций, не экспрессирующих CD10 и CD13, а также более высокой пролиферативной активностью. МСК КМ характеризуются сниженным уровнем экспрессии CD90, по сравнению с МСК ПК и ЖТ. Полученные данные подтверждают сходство МСК ПК с МСК из других источников и подтверждают возможность их использования в медицине вместо труднодоступных МСК КМ.

**Ключевые слова:** мезенхимальные стволовые клетки, CD90, CD105, CD10, CD13, иммунофенотипирование.

### Введение

Мезенхимные стромальные клетки (МСК) – мультипотентные клетки, обладающие высокой пролиферативной активностью, способностью дифференцироваться в клетки мезенхимного ряда (например, в остециты и хондроциты). Широкий спектр биологически активного действия МСК сделал их востребованным источником для клеточной терапии различных заболеваний.

Впервые МСК были выделены из костного мозга [3], поэтому исторически сложилось, что большинство исследований посвящено изучению свойств МСК, полученных из этого источника. Однако МСК могут быть выделены также из других тканей, например жировой ткани, периваскулярного пространства пупочного канатика, плаценты, пульпы зуба, периферической крови и др [4–7].

Все большее внимание исследователей привлекают МСК, которые могут быть получены из тканей человека в ходе неинвазивных или малоинвазивных процедур, например, из жировой ткани или пупочного канатика.

Высокая пролиферативная активность и медленное старение культуры – являются одними из важнейших характеристик МСК для клини-

ческого применения. Возможность получения достаточной дозы клеток, а значит и успешность клинического применения, напрямую зависят от пролиферативной активности МСК *in vitro*.

Согласно определению Международного общества по клеточной терапии, МСК обладают следующим иммунофенотипом: CD90+, CD105+, CD44+, CD29+, CD105+, CD73+, CD166+, CD45-, CD34 – (8). При этом даже для общепринятых маркеров идентификации МСК показана вариабельность экспрессии [1, 9–10]. С другой стороны, уровень экспрессии какого-либо одного антигена на МСК может иметь существенное значение при их потенциальном терапевтическом применении [11].

Таким образом, учитывая отсутствие однозначного ответа на вопрос о сходстве или различии характеристик МСК, полученных из разных источников или от разных доноров, при выборе клеточного материала для клинического применения необходим подробный сравнительный анализ характеристик МСК.

В настоящей работе на большой выборке образцов было проведено сравнение пролиферативной активности и особенностей иммунофенотипа МСК, выделенных из костного мозга, жировой ткани и пупочного канатика. Было

показано, что МСК, полученные из разных источников, имеют в целом, сходные морфологические и иммунофенотипические характеристики, за исключением экспрессии уровня CD10, CD13, CD90 и CD105. МСК пупочного канатика обладают более высокой пролиферативной активностью по сравнению с МСК, полученными из костного мозга и жировой ткани.

**Цель:** сравнение МСК ПК с МСК ЖТ и КМ по иммунофенотипическим признакам и пролиферативной активности.

## Материалы и методы

### *Получение и культивирование МСК*

МСК выделяли из костного мозга, жировой ткани и пупочного канатика как было описано ранее [1]. Необходимым условием получения биологического материала было наличие информированного согласия доноров.

Костный мозг получали в ходе пункции подвздошной кости у здоровых доноров (20 человек). Аспират костного мозга разделяли центрифугированием (400 g, 30 мин) на градиенте фиколла (Биолот, Россия). Фракцию лейкоцитов собирали на границе фаз, промывали раствором фосфатно-солевого буфера (ФСР), после чего вносили в полную питательную среду (Advanced Mesenchymal Stem Cells Media, NuClone, Новая Зеландия) с добавлением 20% заменителя сыворотки (Nuclone, Новая Зеландия), 50 ед/мл пенициллина и 50 мкг/мл стрептомицина и высевали во флаконы (площадь 75 см<sup>2</sup>, плотность 100 тыс. кл/см<sup>2</sup>). Возраст доноров костного мозга составлял от 21 года до 80 лет (46,2 ± 15,8), жировой ткани – от 37 до 90 лет (59 ± 20,4).

Образцы подкожной жировой ткани были получены от 20 здоровых доноров. Ткань механически измельчали, затем инкубировали при 37°C в 0,2 % растворе коллагеназы (тип I, Sigma-Aldrich, США) в ФСР. Диссоциированные клетки отмывали от фермента центрифугированием (400 G, 10 мин) и высевали во флаконы при плотности 100–400 тыс. кл/см<sup>2</sup>.

Пупочный канатик был получен при неосложненных родах. Транспортировку из родильных домов г.Санкт-Петербурга осуществляли в стерильном контейнере с 1% раствором смеси пенициллина, стрептомицина и фунгицида в физиологическом растворе. Сосуды канатика промывали PBS, заполняли 0,2 % раствором коллагеназы IV типа в том же буфере, промывали и повторно заполняли раствором коллагеназы, затем клеммировали с двух сторон и инку-

бировали в течение 1 ч при 37°C. Полученную взвесь клеток отмывали от фермента центрифугированием (400 g, 10 мин) и высевали во флаконы при плотности 100–400 тыс. кл/см<sup>2</sup>. Всего было проанализировано 20 культур МСК, полученных из пупочного канатика.

Смену среды проводили через 3 суток после эксплантации. При достижении 70–80 % конfluenceности монослоя МСК, вне зависимости от источника их получения, пересеивали при плотности 1000 кл/см<sup>2</sup> и культивировали в полной питательной среде с добавлением 10 % заменителя сыворотки и антибиотиков пенициллина и стрептомицина.

МСК культивировали при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> и 20% (условия нормоксии) или 5% (условия гипоксии) O<sub>2</sub> с использованием мультигазовых инкубаторов (BBD 6220, Thermo Scientific, США) с возможностью подачи азота.

### *Иммунофенотипирование культур МСК*

Поверхностные маркеры МСК выявляли с помощью меченных флуорохромами антител против CD34, CD45, CD90, CD105, CD73, CD13, CD10, CD44, CD14, CD117 на проточном цитофлуориметре FC500 (Beckman Coulter, США) в соответствии с инструкцией производителя. Для этого культуры МСК обрабатывали 0,02% раствором Версена (Биолот) и 0,25% раствором трипсина (NuClone, Новая Зеландия). Действие раствора трипсина останавливали внесением ФСР с 10% заменителя сыворотки. Полученную суспензию дважды отмывали ФСР и суспендировали в 200 мкл ФСР для последующего анализа на проточном цитофлуориметре. Анализ полученных данных проводили с помощью программного обеспечения СХР. Уровень экспрессии оценивали по показателю средней интенсивности флуоресценции (MFI – mean fluorescence intensity), зависящий от плотности изучаемого антигена на поверхности клеток.

### *Морфологическая характеристика МСК*

Морфологическую характеристику МСК проводили с помощью программы CapturePro v2.8.8. при анализе фотографий случайно выбранных полей зрения, полученных с использованием светового инвертированного микроскопа Axiovert 40C, оснащенного системой анализа изображения Progress CT3 (Zeiss, Германия). Морфологию клеток оценивали на 2–7 пассаже при степени конfluenceности 60–75%. Определение среднего размера клеток проводили для МСК, снятых с подложки во время пассирования культуры, с помощью автоматического клеточного счетчика Beckman Coulter.

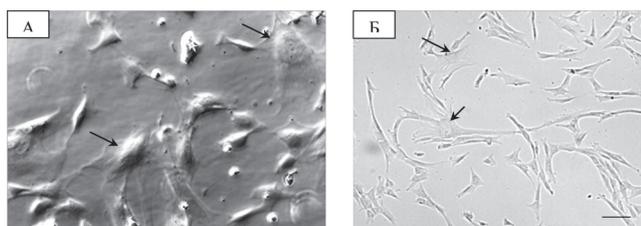
### Определение пролиферативной активности МСК

Количество и жизнеспособность МСК определяли с помощью автоматического клеточного счетчика Beckman Coulter. Среднее время удвоения популяции  $T_d$  считали по формуле  $T_d = (\log 22) * t / [\log 2(Nt/N0)]$ , где  $t$  – время прироста популяции,  $Nt$  – количество клеток через время  $t$ ,  $N0$  – исходное количество клеток.

### Результаты и их обсуждение

МСК, выделенные из разных источников, обладают сходными морфологическими характеристиками (рис. 1).

В начале культивирования в популяции присутствуют только фибробласто-подобные клетки размером 25–60 мкм и вытянутые веретеновидные клетки с линейными размерами 50–100 мкм. После 3 пассажа в популяции появляются более крупные клетки (100–250 мкм) полигональной формы с большим количеством отростков (рис. 2).



**Рис. 2.** МСК полигональной формы с отростками (отмечены стрелками) в культурах, полученных из жировой ткани (А, интерференционно-контрастная микроскопия) и костного мозга (Б, световая микроскопия). Шкала – 50 мкм.

Средние размеры обработанных трипсином и ресуспендированных МСК, полученных из костного мозга, достоверно выше по сравнению с МСК ( $18,5 \pm 1,1$  мкм), полученными из жировой ткани ( $15,1 \pm 1,3$  мкм) и пупочного канатика ( $16,1 \pm 1,25$  мкм), ( $P < 0,05$ ). Пролиферация 8 из 20 культур МСК костного мозга сохранялась в течение 6 пассажей, остальные культуры пролиферировали 12 пассажей. После этого не происходило прироста популяции, при этом большинство клеток в культуре были крупными (более 250 мкм) и имели полигональную форму с «рваными» краями и множеством отростков. В течение 7–10 дней после прекращения пролиферации наблюдали массовое открепление клеток от культурального пластика и значительное увеличение доли погибших клеток. На данной стадии отмечали гибель культуры и ее утилизировали.

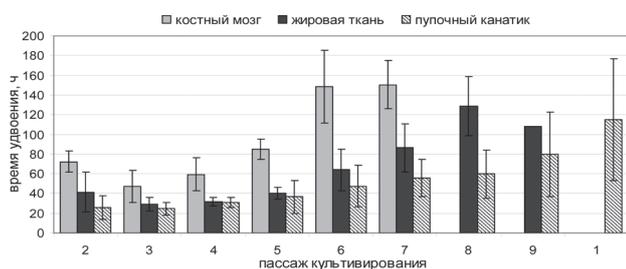
Время удвоения популяции МСК костного мозга было достоверно выше на всех пассажах по сравнению с МСК, полученными из других источников ( $P < 0,05$ ). Время удвоения популяции МСК, полученных из жировой ткани и пупочного канатика, было схожим до 6 пассажа, но при дальнейшем культивировании (после 7 пассажа включительно) было достоверно выше ( $P < 0,05$ ) для МСК жировой ткани сравнению с МСК пупочного канатика. Пролиферативная активность МСК пупочного канатика сохранялась в течение максимального количества пассажей, по сравнению с МСК, полученными из костного мозга и жировой ткани. 13 культур МСК пупочного канатика пролиферировали до 8 пассажа включительно, 4 культур – до 9 и



**Рис. 1.** Общий вид культур МСК, полученных из костного мозга (1), жировой ткани (2) и пупочного канатика (3) при культивировании в условиях гипоксии. Темные округленные клетки – МСК, находящиеся на стадии митотического деления. Шкала – 100 мкм

3 культуры – до 10 пассаж (рис. 3). Время удвоения популяции МСК пупочного канатика для проанализированных культур было практически одинаковым на 3-5 пассажах, но с 6 пассажа существенно различалось между культурами, полученными от различных доноров (от 52 до 194 часов).

Минимальное (относительно других пассажей для одной культуры) время удвоения для МСК вне зависимости от источника их получения наблюдали на 3 пассаже (рис. 3). В связи с этим, в последующих экспериментах использовали культуры на 2–4 пассажах.



**Рис. 3.** Среднее время удвоения популяций МСК, полученных из костного мозга, жировой ткани и пупочного канатика. Указано стандартное отклонение

При иммунофенотипировании культур МСК на 2 пассаже показано, что процентное содержание клеток, положительных по экспрессии поверхностных антигенов CD90, CD44, CD73, и отрицательных по экспрессии CD45, CD34, CD117, CD14, в культурах МСК, полученных из разных источников, было схожим и превышало 95%. Наибольшая вариабельность наблюдалась по экспрессии поверхностных антигенов CD13 (аминопептидаза N) и CD10 (нейтральная эндопептидаза) в культурах МСК пупочного канатика (табл. 1). При дальнейшем культивировании (начиная с 3 пассажа) CD10 и CD13 экспрессировали  $83 \pm 10\%$  и  $71 \pm 12,5\%$  клеток, соответственно. Кроме того, в части культур МСК пупочного канатика и костного мозга присутствовали минорные популяции клеток, не экспрессирующие CD105.

В культурах, полученных из разных источников, все клетки (более 99%) экспрессировали антиген CD90, при этом уровень экспрессии существенно различался. Средняя интенсивность флуоресценции в культурах МСК, полученных из пупочного канатика, составляла  $123,5 \pm 51$ , костного мозга –  $48,3 \pm 26$ , жировой ткани –  $109 \pm 48$ . (рис. 5). Максимальные значения были получены для двух культур МСК пупоч-

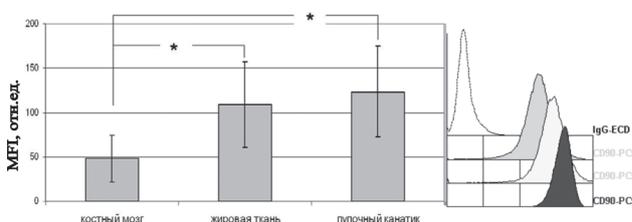
ного канатика ( $X_{\text{средн}} = 238$  и  $254$ ), в то время как минимальные – для культуры МСК костного мозга ( $X_{\text{средн}} = 13,4$ ).

Таблица 1

**Доля клеток, экспрессирующих указанные поверхностные антигены в культурах МСК (2 пассаж), полученных из разных источников\***

Источник МСК Антиген	Пупочный канатик	Жировая ткань	Костный мозг
CD90+	$99,2 \pm 0,5$	$99,3 \pm 0,4$	$99 \pm 0,4$
CD 105+	$89,7 \pm 6,9$	$99 \pm 0,8$	$93,3 \pm 6,5$
CD 73+	$99,3 \pm 0,7$	$98,2 \pm 0,6$	$95 \pm 3,2$
CD 10+	$37,8 \pm 19,3$	$81 \pm 13,5$	$98 \pm 0,9$
CD 13+	$34,6 \pm 15,7$	$97,3 \pm 2,1$	$96,1 \pm 1,9$
CD 44+	$99 \pm 0,9$	$99,8 \pm 0,05$	$97,5 \pm 2,3$
HLA-ABC	$99,5 \pm 0,2$	$99,8 \pm 0,1$	$99,2 \pm 0,1$
CD 45-	$3 \pm 2,4$	$2,5 \pm 1,2$	$1,9 \pm 1,6$
CD14-	$3,8 \pm 3,5$	$2,4 \pm 1,6$	$1,5 \pm 0,8$
CD117-	$4,2 \pm 3,8$	$1,8 \pm 0,5$	$1,1 \pm 0,4$
CD34-	$2,1 \pm 1,8$	$3,4 \pm 2,1$	$3,1 \pm 2,8$

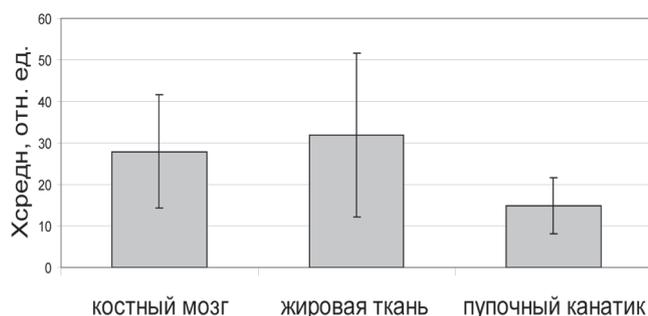
**Примечание:** \* Полужирным шрифтом выделены маркеры, по которым выявлены достоверные различия между МСК из разных источников



**Рис. 5.** А. Средняя интенсивность флуоресценции МСК из разных источников, экспрессирующих антиген CD90. Указаны стандартные отклонения. \* – достоверные различия при  $p < 0,05$ . Б. Пример гистограмм интенсивности флуоресценции МСК, экспрессирующих антиген CD90, в трех первичных культурах, полученных из костного мозга (зеленый цвет), жировой ткани (желтый цвет) и пупочного канатика (синий цвет). Пунктирная линия – изотипический контроль.

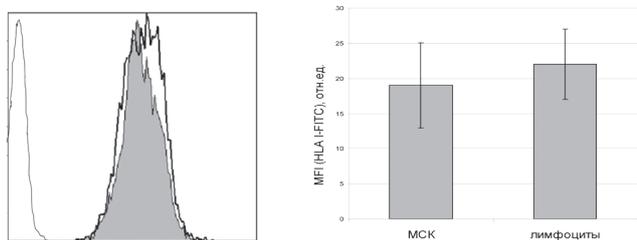
Аналогично, для МСК, полученных из разных источников, существенные различия были показаны в уровне экспрессии CD105. Средняя интенсивность флуоресценции МСК, полученных из пупочного канатика, является достаточно постоянной в различных культурах и, в среднем, составляет  $14,9 \pm 6,8$ . В тоже время была показана значительная разнородность культур

МСК жировой ткани и костного мозга, полученных от разных доноров (рис. 6).



**Рис. 6.** Средняя интенсивность флуоресценции МСК из разных источников, экспрессирующих антиген CD90. Указаны стандартные отклонения

МСК всех проанализированных культур экспрессировали HLA I. Уровень экспрессии HLA I был одинаковым для культур МСК, полученных из костного мозга, пупочного канатика и жировой ткани (рис. 7). Для проверки существующего в литературе мнения о низком уровне экспрессии HLA I (Newman et al., 2009; Franquesa et al., 2012; Климович В.Б., 2014) было проведено сравнение данного показателя между культурами МСК жировой ткани и лимфоцитами периферической крови, полученными от одних и тех же доноров (3 здоровых донора). Эксперименты были поставлены в двух повторностях для каждого донора с использованием МСК на 2 и 3 пассажах. Было показано, что средняя интенсивность флуоресценции МСК и лимфоцитов периферической крови, экспрессирующих HLA I, практически не отличается (рис. 7.).



**Рис. 7.** Уровень экспрессии HLA I на МСК и лимфоцитах периферической крови.

А – Гистограмма интенсивности флуоресценции МСК жировой ткани (гистограмма с серым фоном) и лимфоцитов периферической крови (черная линия), экспрессирующих HLA I. Пунктирная линия – изотипический контроль. Б – Средняя интенсивность флуоресценции МСК и лимфоцитов периферической крови. Указано стандартное отклонение

Таким образом, МСК, полученные из разных источников, практически не отличаются по морфологическим характеристикам, но имеют различную пролиферативную активность и отличия в экспрессии CD10, CD13, CD105 и CD90.

Выполненные в ходе настоящей работы эксперименты демонстрируют повышенную пролиферативную активность МСК, полученных из пупочного канатика, по сравнению с МСК костного мозга. Аналогичные результаты были получены ранее (12). Также были показаны различия между пролиферативной активностью МСК пупочного канатика и жировой ткани, которые, однако, возникали только при длительном культивировании. Вероятно, подобные отличия могут быть связаны с возрастом доноров, поскольку в случае МСК ПК он минимален относительно других типов МСК.

Несмотря на сходство МСК по экспрессии большинства анализированных антигенов, в ходе более подробной характеристики иммунофенотипа было показано, что клетки, выделенные из костного мозга, жировой ткани и пупочного канатика, могут иметь различный уровень экспрессии CD10, CD13, CD105 и CD90. Уровень экспрессии данных антигенов может влиять на их функциональную активность МСК, что в свою очередь может сказываться на эффективности их клинического применения.

CD10 вовлечен в активацию опосредованной киназой фокальных контактов клеточной адгезии, способствуя, таким образом, усилению адгезии. CD10 может снижать способность клеток к миграции [13]. Ранее на МСК жировой ткани было показано, что доля клеток, экспрессирующих CD10 сильно варьирует от образца к образцу и снижается в процессе культивирования с 2 по 10 пассаж (1). При анализе использованных в нашей работе культур МСК жировой ткани также была показана гетерогенность клеток по экспрессии CD10. По данным Siegel с соавторами, в среднем на первом пассаже, доля CD10+, клеток среди МСК костного мозга составляла  $84,2\% \pm 11,7\%$ . При этом, авторы наблюдали прямую корреляцию между уровнем экспрессии CD10 и эффективностью адипогенной дифференцировки [10]. В нашей работе доля МСК, экспрессирующих CD10+ составляла  $98 \pm 0,9\%$ , что может быть связано с культивированием в условиях гипоксии. Кроме того, ранее было показано, что в культурах МСК пупочного канатика все клетки экспрессируют данный маркер [14]. Согласно нашим результатам, содержание CD10+ клеток среди МСК, полученных из пу-

почного канатика, существенно ниже, чем МСК, полученных из костного мозга и жировой ткани.

Активация CD13, также как и CD10, может приводить к усилению клеточной адгезии [15]. В литературе существуют данные об однородности МСК костного мозга и жировой ткани относительно экспрессии CD13 [16–17]. Аналогично, согласно ряду работ, в культурах МСК пупочного канатика более 90% клеток экспрессируют CD13 [18–20]. Однако в цитируемых исследованиях иммунофенотипирование проводили для небольшого количества культур МСК. Кроме того, для анализа использовали МСК на 3, 4 или даже 8 пассаже. Согласно нашим результатам, МСК пупочного канатика гетерогенны по экспрессии CD13. На втором пассаже только  $34,6 \pm 15,7\%$  МСК пупочного канатика экспрессируют CD13, однако уже на 3 пассаже доля МСК пупочного канатика, экспрессирующих CD13 возрастает почти в два раза и составляет в среднем  $71 \pm 12,5\%$ . Стоит отметить, что доля МСК пупочного канатика, экспрессирующих CD13, сильно варьировала между разными культурами. При этом во всех культурах МСК, полученных из костного мозга и жировой ткани, вне зависимости от пассажа, CD13 экспрессируют более 90% клеток. Учитывая вовлеченность CD10 и CD13 в регуляцию процессов миграции и клеточной адгезии, это наблюдение может быть существенным при системном введении МСК, эффективность которого во многом зависит от способности МСК к миграции.

CD90 также участвует в регуляции межклеточной адгезии, усиливая ее. Экспрессия CD90 была показана для всех клеток (более 98–99%) во всех культурах МСК, но ее уровень зависел от источника получения МСК. МСК костного мозга характеризовались более низкими значениями средней интенсивности флуоресценции МСК, экспрессирующих CD90, по сравнению с МСК пупочного канатика и жировой ткани. Это свидетельствует о различной плотности изучаемого антигена на поверхности клеток, полученных из разных источников. Существуют данные, свидетельствующие о том, что низкая экспрессия CD90 на поверхности МСК коррелирует со снижением их иммуносупрессорной активности [21], что опосредовано, как предполагают авторы, снижением продукции неклассического антигена HLA-G и IL-10. Кроме того, в более ранней работе той же группы авторов на МСК, полученных из костного мозга пациентов с онкогематологическими заболеваниями, была показана обратная корреляция между

уровнем экспрессии CD90 и пролиферативной активностью [22]. Приведенные выше результаты, наоборот, свидетельствуют, о большей пролиферативной активности МСК, характеризующихся более высоким уровнем экспрессии CD90 – МСК пупочного канатика. Некоторое расхождение, возможно, обусловлено тем, что Campioni D. с соавторами в исследовании использовали МСК, полученные не от здоровых доноров. Кроме того, МСК культивировали в присутствии ангиогенных факторов. Высокий уровень экспрессии CD90 в МСК пупочного канатика может быть частично связан с возрастом донора биологического материала. Так, в работе Siegel с соавторами была показана обратная зависимость уровня экспрессии CD90 от возраста донора [10]. Однако данное объяснение не подходит для МСК жировой ткани, поскольку возраст доноров жировой ткани составлял от 46 до 90 лет. Кроме того, культуры МСК пупочного канатика характеризовались максимальной внутрigrupповая дисперсия показателей интенсивности флуоресценции CD90. При этом не удалось выявить корреляции уровня экспрессии с каким-либо параметром в анамнезе роженицы (возраст, срок гестации, наличие гипоксии плода и т.д.) либо в процедуре выделения клеток (время между родами и выделением клеток, свойства пупочного канатика).

МСК пупочного канатика, в отличие от МСК костного мозга и жировой ткани были однородны по экспрессии CD105. Ранее различия в уровне экспрессии CD105 также были показаны для МСК костного мозга и жировой ткани [23–25]. МСК пупочного канатика при этом характеризуются постоянным, но достаточно низким уровнем экспрессии CD105. Одним из важных факторов, влияющих на долю клеток, несущих на своей поверхности CD105, является срок культивирования *in vitro*. Так, на МСК жировой ткани человека продемонстрировали, что экспрессия антигена CD105 отличается в образцах клеток от разных индивидов и в процессе пассирования, снижаясь после 2 пассажа до 7 [1]. CD105 (эндоглин) – это мембранный гликопротеин I типа, который функционирует в качестве дополнительного рецептора для лигандов TGF-бета-суперсемейства. CD105 участвует в регуляции миграции и организации цитоскелета. Кроме того, на МСК, полученных из пуповинной крови человека, показано, что снижение экспрессии CD105 наблюдается в ходе дифференцировки клеток в остеогенном, хондрогенном и адипогенном направлениях

[26]. Per Anderson с соавторами (2013) разделили МСК жировой ткани мыши на CD105+ и CD105 – клетки, которые, по мнению авторов, представляют собой не отражение стадии дифференцировки МСК, а являются отдельными субпопуляциями, обладающими различными свойствами. CD105– МСК обладают большей способностью дифференцироваться в адипогенном и остеогенном направлениях по сравнению с CD105+. Кроме того, CD105– МСК обладали более выраженным иммуносупрессивным действием по отношению к пролиферации Т-лимфоцитов *in vitro*. При этом CD105– и CD105+ МСК характеризуются одинаковым пролиферативным потенциалом, способностью к колониобразованию и уровнем экспрессии остальных поверхностных антигенов [27].

При иммунофенотипировании культур МСК также анализировали уровень экспрессии HLA I класса. Ранее показано, что МСК экспрессируют HLA I класса [28], но в ряде статей упоминается низкий уровень экспрессии HLA I в качестве одной из характеристик фенотипа МСК [2, 29–31]. Однако экспериментального подтверждения данному факту найти не удалось. Напротив, наши результаты свидетельствуют о том, что МСК, полученные из костного мозга, жировой ткани и пупочного канатика, экспрессируют HLA I класса практически на том же уровне, что и лимфоциты периферической крови. Это согласуется с работой Стор с соавторами, в которой высокий по сравнению с другими типами клеток уровень экспрессии HLA I был продемонстрирован с помощью микрочипов [32]. Как известно, HLA I класса необходимы для защиты клеток от лизиса естественными киллерами, одной из основных функций которых является разрушение опухолевых клеток, у которых снижена или отсутствует экспрессия HLA I («положительное» распознавание) [33]. Наши данные были получены с использованием поликлональных антител к белкам, кодируемым генами системы HLA I класса всех трех локусов – А, В и С.

Таким образом, на большой выборке образцов было показано, что МСК пупочного канатика обладают значительно более высокой пролиферативной активностью по сравнению с МСК костного мозга. Различия в пролиферативной активности между МСК пупочного канатика и жировой ткани не так существенны и наблюдаются только на поздних пассажах. При этом сравнение иммунофенотипа МСК, полученных из костного мозга, жировой ткани и пупочного

канатика, проведенное в данной работе, свидетельствует о сходстве между клетками, полученными из разных источников, за исключением экспрессии CD10, CD13, CD90 и CD105.

### Литература

1. Пиневиц, А.А. Характеристика мезенхимальных стромальных клеток при раке молочной железы / А.А. Пиневиц, М. П. Самойлови., О.А. Шашкова, Н.Л. Вартанян, В.Н. Польшалов, Л.Н. Киселева, А.В. Каргашев, А.А. Айзенштадт, В.Б. Климович // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2014. – N 2. – С. 84–91.
2. Климович, В. Б. Иммуномодулирующая активность мезенхимальных стромальных (стволовых) клеток / В.Б. Климович // Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 107–126.
3. Friedenstein, A. J., Chailakhjan R. K., Lalykina K. S. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea pig bone marrow and spleen cells // Cell Proliferation. – 1970. – Т. 3. – №. 4. – С. 393–403.
4. Erices, A., Conget P., Minguell J. J. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood // British journal of haematology. – 2000. – Т. 109. – №. 1. – С. 235–242.
5. Fukuchi, Y., Nakajima H., Sugiyama D., Hirose I., Kitamura T., Tsuji K. Human placenta-derived cells have mesenchymal stem/progenitor cell potential // Stem cells. – 2004. – Т. 22. – №. 5. – С. 649–658.
6. Zvaifler, N.J., Marinova-Mutafchieva L., Adams G., Edwards C.J., Moss J., Burger J.A. Mesenchymal precursor cells in the blood of normal individuals. Arthritis Res 2000 V.2. P. 477 – 488.
7. Nagatomo, K., Komaki M., Sekiya I., Sakaguchi Y., Noguchi K., Oda S. Stem cell properties of human periodontal ligament cells. J Periodontal Res. Arthritis research. – 2000. – Т. 2. – №. 6. – С. 477–488.
8. Dominici, M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. // Cytotherapy. – 2006. – Т. 8. – №. 4. – С. 315–317.
9. Rada, T, Reis RL, Gomes ME. 2011. Distinct stem cells subpopulations isolated from human adipose tissue exhibit different chondrogenic and osteogenic differentiation potential // Stem Cell Reviews and Reports. – 2011. – Т. 7. – №. 1. – С. 64–76.
10. Siegel, G, Kluba T, Hermanutz-Klein U, Bieback K, Northoff H, Schäfer R. Phenotype, donor

age and gender affect function of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells // BMC medicine. – 2013. – Т. 11. – №. 1. – С. 146.

11. *Campioni, D., Rizzo R., Stignani M., Melchiorri L., Ferrari L., Moretti S., Russo A., Bagnara GP, Bonsi L., Alviano F, Lanzoni G, Cuneo A, Baricordi OR, Lanza F.* 2009. A decreased positivity for CD90 on human mesenchymal stromal cells (MSCs) is associated with a loss of immunosuppressive activity by MSCs // Cytometry Part B: Clinical Cytometry. – 2009. – Т. 76. – №. 3. – С. 225–230.

12. *Baksh, D., Yao R., Tuan R.S.* Comparison of proliferative and multilineage differentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from umbilical cord and bone marrow // Stem cells. – 2007. – Т. 25. – №. 6. – С. 1384–1392.

13. *Sumitomo, M., Shen R., Walburg M., Dai J., Geng Y., Navarro D., Boileau G., Papandreou C.N., Giancotti F.G., Knudsen B., Nanus D.M.* Neutral endopeptidase inhibits prostate cancer cell migration by blocking focal adhesion kinase signaling. // Journal of Clinical Investigation. – 2000. – Т. 106. – №. 11. – С. 1399–1407.

14. *Farias, V.A., Linares-Fernández J.L., Peñalver J.L., Payá Colmenero J.A., Ferrón G.O., Duran E.L., Fernández R.M., Olivares E.G., O'Valle F., Puertas A., Oliver F.J., Ruiz de Almodóvar J.M.* Human umbilical cord stromal stem cell express CD10 and exert contractile properties // Placenta. – 2011. – Т. 32. – №. 1. – С. 86–95.

15. *Mina-Osorio, P.* The moonlighting enzyme CD13: old and new functions to target // Trends in molecular medicine. – 2008. – Т. 14. – №. 8. – С. 361–371.

16. *Musina R.A., Bekchanova E.S., Sukhikh G.T.* Comparison of mesenchymal stem cells obtained from different human tissues // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2005. – Т. 139. – №. 4. – С. 504–509.

17. *Vishnubalaji R., Al-Nbaheen M., Kadalmani B., Aldahmash A., Ramesh T.* Comparative investigation of the differentiation capability of bone-marrow-and adipose-derived mesenchymal stem cells by qualitative and quantitative analysis // Cell and tissue research. – 2012. – Т. 347. – №. 2. – С. 419–427.

18. *Panepucci, R.A., Siufi J.L., Silva W.Ar, Proto-Siquiera R., Neder L., Orellana M., Rocha V., Covas D.T., Zago M.A.* Comparison of gene expression of umbilical cord vein and bone marrow-derived mesenchymal stem cells // Stem cells. – 2004. – Т. 22. – №. 7. – С. 1263–1278.

19. *Weiss, M.L., Troyer D.L.* Stem cells in the umbilical cord // Stem cell reviews. – 2006. – Т. 2. – №. 2. – С. 155–162.

20. *Ishige, I., Nagamura-Inoue T., Honda M.J., Harnprasopwat R., Kido M., Sugimoto M., Nakauchi H., Tojo A.* Comparison of mesenchymal stem cells derived from arterial, venous, and Wharton's jelly explants of human umbilical cord // International journal of hematology. – 2009. – Т. 90. – №. 2. – С. 261–269.

21. *Campioni, D., Rizzo R., Stignani M., Melchiorri L., Ferrari L., Moretti S., Russo A., Bagnara G.P., Bonsi L., Alviano F, Lanzoni G., Cuneo A., Baricordi O.R., Lanza F.* A decreased positivity for CD90 on human mesenchymal stromal cells (MSCs) is associated with a loss of immunosuppressive activity by MSCs // Cytometry Part B: Clinical Cytometry. – 2009. – Т. 76. – №. 3. – С. 225–230.

22. *Campioni, D., Moretti S., Ferrari L., Punturieri M., Castoldi G.L., Lanza F.* Immunophenotypic heterogeneity of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells from patients with hematologic disorders: correlation with bone marrow microenvironment // Haematologica. – 2006. – Т. 91. – №. 3. – С. 364–368.

23. *Rada, T., Reis R.L., Gomes M.E.* Distinct stem cells subpopulations isolated from human adipose tissue exhibit different chondrogenic and osteogenic differentiation potential // Stem Cell Reviews and Reports. – 2011. – Т. 7. – №. 1. – С. 64–76.

24. *Aslan, H., Zilberman Y., Kandel L., Liebergall M., Oskouian R.J., Gazit D., Gazit Z.* Osteogenic differentiation of noncultured immunoisolated bone marrow-derived CD105+ cells // Stem Cells. – 2006. – Т. 24. – №. 7. – С. 1728–1737.

25. *Jiang, T., Liu W., Lv X., Sun H, Zhang L, Liu Y, Zhang WJ, Cao Y, Zhou G.* Potent in vitro chondrogenesis of CD105 enriched human adipose-derived stem cells // Biomaterials. – 2010. – Т. 31. – №. 13. – С. 3564–3571.

26. *Jin H.J., Park S.K., Oh W., Yang Y.S., Kim S.W., Choi S.J.* Down-regulation of CD105 is associated with multi-lineage differentiation in human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells // Biochemical and biophysical research communications. – 2009. – Т. 381. – №. 4. – С. 676–681.

27. *Anderson, P., Carrillo-Gálvez A.B., García-Pérez A., Cobo M., Martín F.* CD105 (endoglin)-negative murine mesenchymal stromal cells define a new multipotent subpopulation with distinct differentiation and immunomodulatory capacities // PLoS one. – 2013. – Т. 8. – №. 10. – С. e76979.

28. *Le Blanc, K., Rasmuson I., Gotherstrom C.* Mesenchymal stem cells inhibit the expression of CD25 (interleukin\_2 receptor) and CD38 on phytohaemagglutinin activated lymphocytes // *Scandinavian journal of immunology.* – 2004. – Т. 60. – №. 3. – С. 307–315.
29. *Sotiropoulou, P.A., Perez S.A., Gritzapis A.D., Baxevanis C.N., Papamichail M.* Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells // *Stem cells.* – 2006. – Т. 24. – №. 1. – С. 74–85.
30. *Newman, R.E., Yoo D., LeRoux M.A., Danilkovitch-Miagkova A.* Treatment of inflammatory diseases with mesenchymal stem cells // *Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy).* – 2009. – Т. 8. – №. 2. – С. 110–123.
31. *Franquesa, M., Herrero E., Torras J., Ripoll E., Flaquer M., Gomà M. Lloberas N., Anegon I., Cruzado J.M., Grinyó J.M., Herrero-Fresneda I.* Mesenchymal stem cell therapy prevents interstitial fibrosis and tubular atrophy in a rat kidney allograft model // *Stem cells and development.* – 2012. – Т. 21. – №. 17. – С. 3125–3135.
32. *Crop, M.J., Baan C.C., Korevaar S.S., Ijzermans J.N., Pescatori M., Stubbs A.P., van Ijcken W.F., Dahlke M.H., Eggenhofer E., Weimar W., Hoogduijn M.J.* Inflammatory conditions affect gene expression and function of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. // *Clinical & Experimental Immunology.* – 2010. – Т. 162. – №. 3. – С. 474–486.
33. *Ruggeri, L., Capanni M., Martelli M.F., Velardi A.* Cellular therapy: exploiting NK cell alloreactivity in transplantation. // *Current opinion in hematology.* – 2001. – Т. 8. – №. 6. – С. 355–359.

*A.A. Айзенштадт*

*Тел. +79217741547*

*E-mail: aizenstadt@gmail.com*

**А.А. Айзенштадт, Н.И. Енукашвили, Т.Л. Золина, Л.В. Александрова, А.Б. Смолянинов** Сравнение пролиферативной активности и фенотипа МСК, полученных из костного мозга, жировой ткани и пупочного канатика // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* – 2015. – Том 7, № 2. – С. 14–22.

## COMPARISON OF PROLIFERATION AND IMMUNOPHENOTYPE OF MSC, OBTAINED FROM BONE MARROW, ADIPOSE TISSUE AND UMBILICAL CORD

*A.A. Aisenstadt<sup>1,3</sup>, N.I. Enuashvili<sup>2,3</sup>, T.L. Zolina<sup>3</sup>, L.V. Alexandrov<sup>3</sup>, A.B. Smoljaninov<sup>1,3</sup>*

Mesenchymal stem cells (MSC) can be applied for treatment of different diseases. Human MSC have been isolated from bone marrow, adipose tissue, umbilical cord blood. Umbilical cord MSCs (UC-MSC) are obtained during birth with non-invasive, non-traumatic methods and thus seem a good candidate for clinical practice instead of bone-marrow MSC (BM-MSC). It is yet unknown whether the immunophenotype and proliferation capacity of UC-MSC are similar to adipose-derived stem cells (ADSCs) or BM-MSC. The goal of this research was to study the immunophenotype and proliferation capacity of UC-MSC, ADSCs and BM-MSC. The results indicated that MSC of different origin had similar morphological and immunophenotypic characteristics with minor differences. UC-MSC differed from other cultures by constant level of CD105 expression, the presence of minor CD10 – and CD13 – populations and higher proliferative activity. BM-MSC were characterized by reduced expression levels of CD90, compared with the UC-MSCs and ADSCs. These data confirm the similarity of UC-MSC with BM-MSCs and ADSCs and the possibility of their use in clinical practice instead of hard-to-obtain BM-MSC.

**Keywords:** mesenchymal stem cells, CD90, CD105, CD10, CD13, immunophenotyping.

### Authors

*A.A. Aisenstadt*

*Tel.: +79217741547*

*E-mail: aizenstadt@gmail.com*

**A.A. Aisenstadt, N.I. Enuashvili, T.L. Zolina, L.V. Alexandrov, A.B. Smoljaninov** Comparison of proliferation and immunophenotype of MSC, obtained from bone marrow, adipose tissue and umbilical cord // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov.* – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 14–22.

УДК 616-006.6:612.6.03

**МИТОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ И РЕГЕНЕРАЦИЯ***А.В. Печерский<sup>1</sup>, В.И. Печерский, А.Б. Смолянинов<sup>2</sup>, В.Н. Вильянинов<sup>3</sup>, Ш.Ф. Адылов<sup>2</sup>, А.Ю. Шмелёв<sup>1</sup>,  
О.В. Печерская<sup>1</sup>, В.Ф. Семиглазов<sup>4</sup>*<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup>Покровский банк стволовых клеток, Санкт-Петербург, Россия;<sup>3</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;<sup>4</sup>НИИ онкологии им. профессора Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия.

После 40 лет у людей наблюдается снижение пула плюрипотентных стволовых клеток и повышение риска развития онкологических заболеваний.

В первой части исследование проводилось у 11 больных раком почки, мочевого пузыря, предстательной железы III–IV стадии заболевания в возрасте от 54 до 76 лет. Во второй части исследование проводилось у 4-х пациентов 60–82 лет, которым в целях восстановления регенерации было проведено от 4 до 7 переливаний мононуклеарной фракции периферической крови от молодых доноров 19–23 лет.

В первой части исследования через месяц после проведения химиотерапии или таргетной терапии у всех 11 онкологических больных развивалась лейкопения, сопровождавшаяся увеличением содержания FGFb в крови в среднем в 1,74 раза. У 4-х пациентов из них наблюдалось увеличение уровня human VEGF-A в среднем в 1,25 раза, у 3-х пациентов – увеличение уровня human EGF в среднем в 1,13 раза. Во второй части исследования у 4-х пациентов через 3–6 месяцев после завершения курса из 4–7 трансфузий мононуклеарной фракции периферической крови содержание ГКП CD34+ периферической крови увеличилось в среднем в 3,25 до уровня молодых лиц, а уровень FGFb уменьшился в среднем в 1,78 раза. У 2-х пациентов из них уровень human VEGF-A уменьшился в среднем в 1,48 раза, у 3-х пациентов уровень human EGF уменьшился в среднем в 4,12 раза. В буккальном эпителии у всех 4-х пациентов экспрессия p53 снизилась в среднем в 6,02 раза, у 3-х из них – экспрессия Bcl-2 снизилась в среднем в 60,0 раз.

Нарушение обновления тканей является основной причиной развития канцерогенеза у людей старше 40 лет. Избыточную стимуляцию митотической активности у них можно снизить до нормального уровня посредством восстановления численности пула плюрипотентных стволовых клеток при переливании мононуклеарной фракции периферической крови от молодых доноров 18–23 лет одних с реципиентом группы крови и пола (патент РФ № 2350340).

**Ключевые слова:** регенерация, канцерогенез, плюрипотентные стволовые клетки, тестостерон, AR, FGFb, Bcl-2, p53.

**Введение**

После 40 лет у людей наблюдается уменьшение пула плюрипотентных стволовых клеток [1], приводящее к атрофии и фиброзным изменениям во всех тканях и органах, а также повышение риска развития онкологических заболеваний [2, 3, 4]. Изучение связи между нарушением обновления тканей и канцерогенезом представляет значительный интерес.

**Цель исследования:** изучение причин и способа нормализации повышенной митогенной стимуляции у людей старше 40 лет.

**Материалы и методы**

Изучение зависимости митогенной стимуляции от изменения обновления тканей (регенерации) у людей старше 40 лет проводилось

на примере усугубления имеющихся нарушений регенерации у онкологических пациентов, получавших химиотерапию / таргетную терапию, и на противоположном примере восстановления регенерации у пациентов старше 50 лет при проведении им трансфузий мононуклеарной фракции периферической крови от молодых доноров 19–23 лет. И в первом и во втором случае изменения митогенной стимуляции происходили за относительно короткий промежуток времени, что позволило связать их с усугублением нарушения регенерации или, напротив, с восстановлением регенерации.

В первом случае митогенные факторы – клеточные факторы роста определялись у 11 больных раком почки, мочевого пузыря,

предстательной железы III–IV стадии заболевания в возрасте от 54 до 76 лет до и через месяц после начала химиотерапии или таргетной терапии. Поскольку плюрипотентные стволовые клетки участвуют в обновлении всех тканей организма [4], то при подавлении пула стволовых клеток при проведении химиотерапии / таргетной терапии (подтвержденно развитием лейкопении) у всех у пациентов происходило нарушение обновления тканей (нарушение регенерации). Критериями включения в основную группу были: проведение пациентам химиотерапии или таргетной терапии по поводу различных онкологических заболеваний, возраст пациентов, превышающий 50 лет. Контрольную группу составили 11 практически здоровых доноров крови в возрасте от 18 до 23 лет. Критериями их отбора были: практически здоровые люди в возрасте от 18 до 25 лет.

Во втором случае митогенные факторы – клеточные факторы роста определялись у 4-х пациентов 60–82 лет, которым в целях восстановления процесса обновления тканей (восстановления регенерации) было проведено от 4 до 7 переливаний мононуклеарной фракции периферической крови от молодых доноров 19–23 лет с промежутками в 2–3 месяца.

Критериями включения в основную группу были: возраст пациентов старше 50 лет и осуществление им трансфузии аллогенной мононуклеарной фракции периферической крови в целях восстановления регенерации. Заготовка мононуклеарной фракции периферической крови для каждого из 4-х реципиентов производилась от одного молодого донора 19–23 лет. Критериями подбора доноров были: соответствие состояния здоровья требованиям Приказа МЗ РФ от 14 сентября 2001 г. № 364 «Об утверждении порядка медицинского обследования доноров крови и ее компонентов», возраст 18–23 лет, одинаковые с реципиентами пол и антигенные системы АВ0, Rh-фактор, фенотип Rh-фактора, Kell (патент РФ № 2350340). При Kell (+) переливание осуществлялось от донора с Kell (-). Контрольную группу составили 4 практически здоровых донора крови в возрасте от 19 до 22 лет. Критериями включения в контрольную группу были: практически здоровые люди в возрасте от 18 до 25 лет.

Оценка эффективности терапии, направленной на восстановление регенерации, осуществлялась на основании определения количества

гемопоэтических клеток-предшественников (ГКП) CD34+ периферической крови. Дополнительно после получения согласия больных под местной анестезией проводился забор биоптатов слизистой оболочки полости рта для гистологического и иммуногистохимического исследования. Выбор буккального эпителия был случайным, обусловленным простотой забора материала. Изменения в буккальном эпителии трактовались как отражение общих изменений в тканях у наблюдаемых пациентов, получавших трансфузии мононуклеарной фракции периферической крови.

Заготовка донорской мононуклеарной фракции периферической крови производилась на клеточном сепараторе Amicus с использованием специфической одноразовой стерильной расходной системы Amicus MNC-Kit. При первом переливании с целью формирования химеризма для минимизации антигенной нагрузки производился редуцированный забор мононуклеарной фракции периферической крови – 5 циклов сепарации (ориентировочный объем интраоперационно обработанной крови донора – 1500 мл). Для последующих переливаний, осуществляемых с целью восстановления обновления тканей (восстановления регенерации), мононуклеарная фракция периферической крови получалась путём проведения 15 циклов сепарации при аппаратной обработке  $4600 \pm 100$  мл крови донора. Осаждение эритроцитов проводилось с использованием 20 мл раствора гемокорректора «Стабизол». Перед забором мононуклеарной фракции периферической крови доноры проходили стандартное обследование. В течение 5 дней до проведения операции донорского лейкоцитозера производилась подготовка доноров. Донорам-мужчинам с массой тела в среднем 75 кг подкожно вводился филгастрим (фирменное название – нейпомакс) в дозе 78 млн ЕД / 30 + 48 млн ЕД (780 мкг / 300 + 480 мкг) один раз в день, ежедневно, в течение 5 дней. Для женщин, имевших меньшую массу тела, чем мужчины (в среднем 60 кг), доза филгастрима (нейпомакса) составляла 60 млн ЕД / 30 + 30 млн ЕД (600 мкг / 300 + 300 мкг) один раз в день, ежедневно, в течение 5 дней. Последнее введение филгастрима производилось в день сепарации. В конце переливания мононуклеарной фракции периферической крови пациентам внутривенно однократно вводился преднизолон в дозе 50 мг для уменьшения выраженно-

сти посттрансфузионных реакций. Начиная с первых часов после переливания пациентам – мужчинам с массой тела в среднем 80 кг подкожно вводился филгастрим (нейпомакс) 78 млн ЕД / 30 + 48 млн ЕД (780 мкг / 300 + 480 мкг) один раз в день, ежедневно в течение 10 дней. Для женщин с массой тела в среднем 60 кг доза филгастрима (нейпомакса) составляла 60 млн ЕД / 30 + 30 млн ЕД (600 мкг / 300 + 300 мкг) один раз в день, ежедневно в течение 10 дней. Введение колониестимулирующего фактора (филгастрима) проводилось с целью преодоления перелитыми мононуклеарными лейкоцитами точки рестрикции при их попадании в чужеродную среду крови реципиента, а также для последующей стимуляции их деления и увеличения их числа. Дополнительно с этой же целью пациенту назначался метилурацил 0,5 по 1 таблетке четыре раза в день в течение 1 месяца.

#### Методы исследования

Определение гемопоэтических клеток-предшественников (ГКП) CD34+ периферической крови проводилось методом проточной цитометрии на проточном цитометре FC500 с использованием набора Stem-Kit Reagents, Beckman Coulter Company (Франция). Чувствительность метода определения концентрации ГКП CD34+ периферической крови составила 0,5 кл/мкл. Коэффициент вариации составил 10,7%.

#### Иммуноферментные исследования

Определение человеческого фактора роста фибробластов, основной формы (FGFb) в сыворотке крови осуществлялось тест-набором фирмы R&D Systems, Inc., чувствительность метода – 3,0 пг/мл, коэффициент вариации – 5,3 %. Определение человеческого васкулоэндотелиального фактора роста А (VEGF-A) осуществлялось тест-набором фирмы Bender MedSystems, чувствительность метода – 7,9 пг/мл, коэффициент вариации – 6,2 %. Определение эпидермального фактора роста человека (human EGF) осуществлялось тест-набором фирмы Bender MedSystems, чувствительность метода – 0,26 пг/мл, коэффициент вариации – 3,5 %.

#### Морфологические исследования

Кусочки слизистой полости рта фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, проводили через спирты и заливали в парафин по стандартной методике приготовления гистологических препаратов [5]. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали обзорными красителями (гематоксилином и эозином).

#### Иммуногистохимические исследования

Определение экспрессии андрогенных рецепторов (AR), а также экспрессии p53 и Bcl-2 проводилось одноэтапным методом с демаскировкой антигена (методом высокотемпературной обработки ткани) на парафиновых срезах с использованием диагностических наборов фирмы Novocastra Laboratories Ltd (Великобритания) для AR и p53, фирмы Dako (Дания) для Bcl-2. Результаты идентификации AR оценивались полуколичественным методом Histochemical score [6]. Значения p53 и Bcl-2 представлены в виде процентного отношения числа положительных клеток к 1000 просмотренным клеткам.

#### Статистический анализ

Статистический анализ проводился методами дисперсионного анализа повторных измерений и дисперсионного анализа сравнения двух групп с использованием критерия Стьюдента. Все данные в тексте и таблицах представлены в форме средних значений и стандартных отклонений ( $M \pm \sigma$ ). Также указаны значения критерия Стьюдента ( $t$ ) [7].

#### Результаты и их обсуждение

В первой части исследования через месяц после проведения химиотерапии или таргетной терапии у всех 11 онкологических больных развивалась лейкопения, сопровождавшаяся увеличением содержания основного фактора роста фибробластов (FGFb) в крови в среднем в 1,74 раза. При этом исходный средний уровень основного фактора роста фибробластов (FGFb) до лечения у всех 11 онкологических больных был в 5,5 раз выше аналогичного значения у молодых людей контрольной группы (табл. 1, 2). Также у онкологических больных основной группы после проведения химиотерапии / таргетной терапии наблюдалась тенденция к увеличению уровней человеческого васкулоэндотелиального фактора роста А (human VEGF-A) и эпидермального фактора роста человека (human EGF). Так, у 4-х пациентов наблюдалось увеличение уровня человеческого васкулоэндотелиального фактора роста А (human VEGF-A) в среднем в 1,25 раза (с  $351,1 \pm 189,7$  пг/мл до  $439,4 \pm 161,7$  пг/мл) и у 3-х пациентов увеличение уровня эпидермального фактора роста человека (human EGF) в среднем в 1,13 раза (с  $217,8 \pm 22,9$  пг/мл до  $246,4 \pm 2,5$  пг/мл) (табл. 3, 4).

Таблица 1

**Среднее содержание основного фактора роста фибробластов (FGFb) в крови у онкологических больных до начала проведения химиотерапии / таргетной терапии и у группы молодых практически здоровых доноров крови**

Группы исследования \ Показатели	FGFb, пг/мл
Основная группа больных раком предстательной железы, мочевого пузыря и почки в III–IV стадии заболевания до начала проведения химиотерапии / таргетной терапии (n=11)	5,0 ± 2,6
Контрольная группа молодых практически здоровых доноров крови (n=11)	0,9 ± 0,8
t	4,917
p	p < 0,001

**Примечание.** FGFb – основной фактор роста фибробластов.

Таблица 2

**Среднее содержание основного фактора роста фибробластов (FGFb) в крови у онкологических больных до начала и через месяц после начала проведения химиотерапии / таргетной терапии**

Группы исследования \ Показатели	FGFb, пг/мл
Основная группа больных раком предстательной железы, мочевого пузыря и почки в III–IV стадии заболевания до начала проведения химиотерапии (n=11)	5,0 ± 2,6
Основная группа больных раком предстательной железы, мочевого пузыря и почки в III–IV стадии заболевания через месяц после начала проведения химиотерапии / таргетной терапии (n=11)	8,7 ± 4,7
t	3,607
p	p < 0,005

**Примечание.** FGFb – основной фактор роста фибробластов.

Таблица 3

**Клинический пример повышения уровней клеточных ростовых факторов в крови у пациента 57 лет, получавшего таргетную терапию по поводу рака почки T2N1M1**

Показатели \ Пациент	Пациент 57 лет, диагноз – рак почки T2N1M1 (pulm), получавший таргетную терапию	
	до начала таргетной терапии	через месяц после начала таргетной терапии
FGFb, пг/мл	5,4	17,1
human VEGF-A, пг/мл	186,4	232,4
human EGF, пг/мл	188,1	244,6

**Примечание.** FGFb – основной фактор роста фибробластов, human VEGF-A – человеческий васкуло-эндотелиальный фактор роста A, human EGF – эпидермальный фактор роста человека.

Таблица 4

**Клинический пример повышения уровней клеточных ростовых факторов в крови у пациента 54 лет, получавшего паллиативную химиотерапию по поводу рака мочевого пузыря T2N1M1**

Показатели \ Пациент	Пациент 54 лет, диагноз – рак мочевого пузыря T2N1M1, получавший паллиативную химиотерапию (ПХТ)	
	до начала ПХТ	через 1 мес после начала ПХТ
FGFb, пг/мл	7,9	15,2
human VEGF-A, пг/мл	655,6	686,4
human EGF, пг/мл	243,8	250,0

**Примечание.** ПХТ – паллиативная химиотерапия, FGFb – основной фактор роста фибробластов, human VEGF-A – человеческий васкулоэндотелиальный фактор роста A, human EGF – эпидермальный фактор роста человека.

Во второй части исследования у 4-х пациентов через 3–6 месяцев после завершения курса из 4 – 7 трансфузий моноклеарной фракции периферической крови содержание гемопоэтических клеток-предшественников (ГКП) CD34+ периферической крови увеличилось в среднем в 3, 3 раза (с 1 до 2–5 клеток в 1 мкл, в среднем до 3, 3 клеток в 1 мкл). Сравнение по-

лученного результата с данными инструкции Stem-Kit Reagents, Beckman Coulter Company (Франция) о 117 здоровых лицах разных возрастных групп с максимальным значением CD34+ периферической крови у молодых людей – 6,5 кл/мкл и минимальным значением у лиц более старшего возраста – 0,5 кл/мкл показало, что у пациентов после завершения курса переливаний моноклеарной фракции периферической крови от доноров 19 – 23 лет содержание гемопоэтических клеток-предшественников (ГКП) CD34+ периферической крови увеличилось до значения, характерного для молодых лиц. Это свидетельствует о том, что у 60–82-летних пациентов удалось восстановить пул стволовых клеток до уровня молодых лиц (табл. 5, 8). После восстановления у 4-х пациентов 60–82 лет пула стволовых клеток, а значит и процесса регенерации до уровня молодых лиц, через 3–6 месяцев после завершения курса трансфузий моноклеарной фракции периферической крови наблюдалось уменьшение уровня основного фактора роста фибробластов (FGFb) в среднем в 1,78 раза (табл. 5). Среднее содержание основного фактора роста фибробластов (FGFb) в сыворотке крови у пациентов, получавших трансфузии моноклеарной фракции периферической крови, до начала трансфузий превышало среднее значение данного показателя у группы молодых практически здоровых доноров крови в 2,7 раза (табл.

6). После завершения курса трансфузий моноклеарной фракции периферической крови сравнение средних значений основного фактора роста фибробластов (FGFb) у пациентов основной и контрольной групп было статистически незначимо (табл. 7). Также у пациентов, получавших трансфузии моноклеарной фракции периферической крови, после завершения курса из 4 – 7 трансфузий наблюдалась тенденция к уменьшению уровней человеческого васкулоэндотелиального фактора роста А (human VEGF-A) и эпидермального фактора роста человека (human EGF). Из них у 2-х пациентов уровень человеческого васкулоэндотелиального фактора роста А (human VEGF-A) уменьшился в среднем в 1,48 раза (с  $209,1 \pm 4,5$  нг/мл до  $140,8 \pm 48,6$  нг/мл), у 3-х пациентов из них уровень эпидермального фактора роста человека (human EGF) уменьшился в среднем в 4,12 раза (с  $146,6 \pm 84,3$  нг/мл до  $35,5 \pm 15,1$  нг/мл) (табл. 9). Снижение уровней клеточных ростовых факторов закономерно привело у всех 4-х пациентов в буккальном эпителии к снижению экспрессии p53 в среднем в 6,02 раза, у 3-х из них – к снижению экспрессии Bcl-2 в среднем в 60,0 раз. Восстановление количества клеток Лейдига и собственной продукции тестостерона у пациентов старше 40 лет, наблюдающееся при переливании моноклеарной фракции периферической крови от молодых доноров 18–23 лет [8], привело у пациентов основной группы

Таблица 5

**Показатели пациентов, получавших трансфузии моноклеарной фракции периферической крови, до и после трансфузий**

Группы исследования \ Показатели	ГКП CD34+, кл/мкл (n=4)	FGFb, пг/мл (n=4)	p53, % (n=4)	Bcl-2, % (n=3)	AR, Histochemical score (n=3)
Основная группа до начала трансфузий моноклеарной фракции периферической крови	1 ± 0	1,9±0,8	52,7±25,5	60,0±29,4	60±29,4
Основная группа через 3–6 мес. после завершения курса трансфузий моноклеарной фракции периферической крови	3,3±1,1	1,1±0,7	8,7±8,9	0	28,3±29,5
t	3,576	2,458	4,130	2,882	7,181
p	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,001

**Примечание.** ГКП CD34+ – гемопоэтические клетки-предшественники CD34+, FGFb – основной фактор роста фибробластов, AR – андрогенные рецепторы.

мужского пола (у 3 пациентов) к уменьшению экспрессии андрогенных рецепторов (AR) в среднем в 2,12 раза (таблица 5). У всех 4-х пациентов 60–82 лет после завершения переливаний моноклеарной фракции периферической крови от доноров 19–23 лет при гистологическом исследовании слизистой буккального эпителия наблюдалось утолщение эпителиального пласта за счёт более выраженного развития базального и парабазального слоёв, увеличение числа мелких сосудов, исчезновение явлений паракератоза, исчезновение или уменьшение дистрофически-изменённых эпителиальных клеток (клеток с оптически пустой цитоплазмой), увеличение лимфоцитарной инфильтрации.

Таблица 6

**Среднее содержание основного фактора роста фибробластов (FGFb) в крови у пациентов, получавших трансфузии моноклеарной фракции, до начала трансфузий и у группы молодых практически здоровых доноров крови**

Группы исследования \ Показатели	FGFb, пг/мл
Основная группа больных до начала трансфузий моноклеарной фракции периферической крови (n=4)	1,9 ± 0,8
Контрольная группа молодых практически здоровых доноров крови (n=4)	0,7 ± 0,6
t	2,448
p	p < 0,05

**Примечание.** FGFb – основной фактор роста фибробластов.

Таблица 7

**Среднее содержание основного фактора роста фибробластов (FGFb) в крови у пациентов, получавших трансфузии моноклеарной фракции, после их завершения и у группы молодых практически здоровых доноров крови**

Группы исследования \ Показатели	FGFb, пг/мл
Основная группа больных после завершения трансфузий моноклеарной фракции периферической крови (n=4)	1,1 ± 0,7
Контрольная группа молодых практически здоровых доноров крови (n=4)	0,7 ± 0,6
t	0,734
p	p > 0,05

**Примечание.** FGFb – основной фактор роста фибробластов.

У позвоночных популяции дифференцированных клеток подвержены обновлению, непрерывно происходит гибель старых клеток и их замещение новыми. Обновление может происходить простым делением с образованием двух дочерних клеток того же типа или за счёт клеток-предшественников камбиальных зон. Камбиальные клетки при делении образуют потомство, часть которого продолжает дифференцировку, а часть остаётся низкодифференцированным [9]. Коммитированные клетки-предшественники и дифференцированные клетки, вступив на путь дифференцировки или завершив его, могут делиться ограниченное число раз [9] и не в состоянии обеспечить регенерацию ткани на протяжении всего онтогенеза [4]. Обновление тканей на протяжении такого

Таблица 8

**Контрольные значения гемопоэтических клеток-предшественников (ГКП) CD34+ в периферической крови здоровых людей различных возрастных групп**

Ручной метод, n=117	CD34+ периферической крови здоровых людей (кл/мкл)			
	Минимальное содержание	Максимальное содержание	Среднее содержание	Стандартное отклонение
	0,50	6,50	2,36	1,14

**Примечание.** Приведены данные из инструкции Stem-Kit Reagents, Beckman Coulter Company, Франция, раздел 13.1. Диапазон нормальных значений определялся в образцах крови у здоровых испытуемых различных возрастных групп (n=117; 58 мужчин и 59 женщин).

длительного периода невозможно без участия специализированной системы, ответственной за регенерацию. Составной частью этой системы являются плюрипотентные стволовые клетки, которые способны мигрировать и дифференцироваться во все типы соматических клеток и в линию половых клеток, а также обладают способностью к самообновлению на протяжении всей жизни организма [4]. Базальная мембрана, подстилающая эпителиальный слой, не препятствует миграции через неё стволовых клеток для пополнения ими состава низкодифференцированных клеток камбиальных зон, обеспечивающих замену старых клеток [9]. Плюрипотентные стволовые клетки являются отдельной ветвью дифференцировки эмбриональных клеток [9], обеспечивающей регенерацию всех тканей организма на протяжении онтогенеза [4].

У старых клеток происходит десиалирование клеточной поверхности и нарушение защиты концевых мембранных гликопротеинов, содержащих маннозу. Появление свободной маннозы на поверхности клеток делает их доступными для распознавания макрофагами. Включается первая линия иммунной защиты – реакции естественного иммунитета, основанные на филогенетически более древнем защитном процессе – воспалении. При некрозе (апоптозе) старых клеток и развивающемся при этом воспалении макрофаги, а также окружающие эпителиальные и эндотелиальные клетки, клетки стромы кроветворных и лимфоидных органов образуют колониестимулирующие и клеточные ростовые факторы, интерлейкины [10, 11]. Колониестимулирующие факторы вызывают пролиферацию плюрипотентных стволовых клеток [9] для их последующего поступления в камбиальные зоны или непосредственно в места гибели старых клеток [4]. Клеточные ростовые факторы, действуя в различных комбинациях, избирательно стимулируют пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественниц камбиальных зон [9]. Управление процессами дифференцировки осуществляет соответствующая часть программы развития, инициирующая в строгой последовательности местное образование клеточным окружением клеточных ростовых факторов, а также появление комплиментарных им рецепторов у клеток-предшественников. Инкреция клеточных ростовых факторов продолжается до полного восстановления повреждённой ткани или образования активированными ими фибробластами фиброзной ткани на месте повреждения. При до-

статочной численности пула плюрипотентных стволовых клеток у людей молодого возраста пополнение ими клеточного состава камбиальных зон и последующее обновление тканей адекватно гибели старых клеток. После замещения погибших старых клеток новыми клетками локальная продукция клеточных ростовых и колониестимулирующих факторов прекращается. Кратковременное физиологическое образование клеточных ростовых факторов к развитию злокачественного перерождения тканей не приводит [4].

Направление миграции стволовых клеток осуществляется через образование у них в несколько этапов тканеспецифичных рецепторов. Первоначально в ответ на десиалирование и появление на поверхности старых или интенсивно пролиферирующих клеток глюкопротеинов со свободной концевой маннозой происходит связывание антиген-представляющих клеток (макрофагов и других) с тканеспецифичными антигенами. Антиген-представляющие клетки доставляют тканеспецифичные антигены погибших старых клеток в лимфатические узлы или иные лимфоидные органы Т-хелперам [4, 11]. После анализа поступивших антигенов Т-хелперы используют антиген-представляющие клетки в качестве посредников (повышающих вероятность встречи между постоянно циркулирующими клетками) для активирования плюрипотентных стволовых клеток / Т-киллеров с образованием на их поверхности тканеспецифичных рецепторов, определяющих места их миграции [4]. Презентация антигенов пораженных вирусами клеток или антигенов чужеродных тканей приводит к активации Т-киллеров [11], а презентация аутоантигенов погибших старых клеток – к активации плюрипотентных стволовых клеток с последующим их направлением на восстановление соответствующих тканей [4]. Т-хелперы прикрепляются к эндотелиальным клеткам посткапиллярных венул, протискиваются между ними, а затем мигрируют в лимфатические сосуды, по которым поступают в лимфатические узлы. Данный путь повторяют Т-киллеры [9] и плюрипотентные стволовые клетки [4]. Активирование Т-хелперами (Th1) Т-киллеров сопровождается паракринным и аутокринным образованием IL-2, инициирующим экспрессию Vcl-2 и предохраняющим активированные Т-киллеры от апоптоза [11]. Аналогичным образом после контакта с Т-хелперами через экспрессию Vcl-2 предотвращается развитие

апоптоза у высокочувствительных к неблагоприятным условиям среды стволовых клеток, мигрирующих в область повреждения или гибели старых клеток и оказывающихся под воздействием образующихся при воспалении высокоактивных продуктов (активных форм азота и кислорода, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$  и других) [4]. Дополнительно экспрессия Vcl-2 у коммитированных стволовых клеток вызывается IL-7, продуцируемым эндотелиальными клетками, между которыми мигрируют стволовые клетки. Участие Т-хелперов в процессе обновления тканей [4] определяет значительное преобладание аутоантигенов (99%) среди пептидов, представляемых Т-хелперами и анализируемых ими, а также существенное преобладание субпопуляции CD4 $^{+}$ -лимфоцитов (Т-хелперов) над CD8 $^{+}$ -лимфоцитами (Т-киллерами) в крови и в лимфе [11]. Соответственно, управление процессами регенерации является ведущей функцией иммунной системы [4]. Возрастная инволюция тимуса сопровождается снижением его массы, а также замещением эпителиального компартмента соединительной тканью и производными фибробластов адипоцитами. После 50–60 лет отмечается снижение количества Т-хелперов в крови, негативно влияющее на формирование тканеспецифичных рецепторов у стволовых клеток и на процесс регенерации. Несмотря на это, на протяжении всей жизни человека в тимус продолжают поступать стволовые клетки, и из тимуса продолжают мигрировать зрелые Т-клетки [11].

Гибель старых клеток (некроз, апоптоз) и последующая регенерация происходят на протяжении всего онтогенеза, как проявление нормальной жизнедеятельности организма [10, 11]. В организме каждую секунду происходит некроз / апоптоз миллионов старых клеток, приводящий к множеству локальных участков воспаления. Для поддержания нормального состояния организма должно образовываться такое же количество новых клеток [9]. Представление о бессмертии плюрипотентных стволовых клеток – их способности к неограниченному числу делений является условным [9]. После 35–40 лет численность пула плюрипотентных стволовых клеток и пополняемых ими камбиальных зон прогрессивно снижается [1], делая невозможным замещение погибших старых клеток адекватным количеством низкодифференцированных клеток-предшественников (или мигрировавших напрямую стволовых клеток) [4]. Образование клеточных ростовых

факторов происходит обратно пропорционально плотности клеточной популяции [9]. По этой причине в ответ на гибель старых клеток и недостаточное их восполнение молодыми клетками повышается продукция эпителиальными и эндотелиальными клетками, макрофагами клеточных ростовых факторов (для стимуляции пролиферации низкодифференцированных клеток камбиальных зон) и колониестимулирующих факторов (для стимуляции пролиферации плюрипотентных стволовых клеток) [4]. Несмотря на развитие данных компенсаторных реакций у людей после 35–40 лет пул плюрипотентных стволовых клеток и клеточный состав камбиальных зон продолжают сокращаться, всё меньше справляясь с заменой погибших старых клеток. Закономерно с увеличением возраста продукция клеточных ростовых факторов, направленных на стимуляцию пролиферации и увеличение численности клеток камбиальных зон, нарастает. Содержание клеточных ростовых факторов в крови и в тканях становится постоянно высоким. Избыточная, нарастающая пропорционально возрасту митогенная стимуляция, наблюдаемая во всех тканях у людей старше 35–40 лет, неотвратимо приводит к метаплазии, а затем – к малигнизации [4]. Риск злокачественной трансформации дополнительно повышается при наличии предрасполагающих наследственных факторов, а также при местном действии митогенных факторов (как внешних, так и внутренних, образующихся, например, при хроническом воспалении) [4].

К малигнизации может привести длительно протекающий хронический воспалительный процесс. Продолжительное действие факторов альтерации, вызванная ими гибель большого числа клеток, ответное образование клеточных ростовых факторов, направленных на стимуляцию пролиферации камбиальных клеток, а также блокирование развития апоптоза через экспрессию Vcl-2 становятся основными патогенетическими факторами злокачественной трансформации при хроническом воспалительном процессе [4]. Злокачественное перерождение хронических язв желудка, слизистой полости рта (при хроническом прикусе) и другие примеры [3] подтверждают данное заключение [4].

Риск злокачественного перерождения клеток, имеющих рецепторы половых гормонов, дополнительно повышается при возрастном снижении продукции половых гормонов, необходимых для деления и дифференцировки

данных клеток. В ответ на снижение продукции тестостерона у мужчин после 35–40 лет развиваются компенсаторно-приспособительные реакции, направленные на повышение митогенной стимуляции, их выраженность пропорциональна степени снижения продукции тестостерона [12, 13, 14, 15]. По этой причине рак предстательной железы является одним из наиболее распространённых онкологических заболеваний у мужчин старше 40 лет. Первичная опухоль чаще является андроген-зависимой [16], поскольку злокачественная трансформация клеток наступает на андроген-зависимом этапе их дифференцировки [14].

Повышение митогенной стимуляции сопровождается развитием постоянно-повышенной экспрессии генов, ответственных за образование клеточных ростовых факторов и их рецепторов. Происходит трансформация протоонкогенов, ответственных в нормальных условиях за деление клеток в ответ на действие ростовых факторов, в онкогены. Например, онкоген *erbB* начинает кодировать урезанный вариант рецептора эпидермального ростового фактора (EGF), который теряет EGF-связывающий наружный домен, но сохраняет внутриклеточный домен с тирозин-специфической протеинкиназной активностью. Клетки с такими дефектными рецепторами ведут себя так, как будто на них постоянно действует сигнал эпидермального ростового фактора к пролиферации [9].

Основной фактор роста фибробластов (FGFb), эпидермальный ростовой фактор (EGF), инсулиноподобные факторы роста I и II (IGF-I, IGF-II), а также ряд других клеточных ростовых факторов обладают выраженной митогенной активностью и являются промоторными факторами канцерогенеза [17]. Наибольшей митогенной активностью обладает основной фактор роста фибробластов (FGFb). Постоянно-повышенные уровни клеточных ростовых факторов, блокирование развития апоптоза (обусловленное экспрессией белка Bcl-2) у активированных Т-хелперами стволовых клеток и пополняемых ими клеток камбиальных зон, трансформация протоонкогенов в онкогены могут приводить к метаплазии, а в последующем – и к малигнизации [4]. Метаплазия носит непрямой характер и начинается с пролиферации изменённых под действием вышеуказанных митогенных факторов камбиальных клеток, дифференцирующихся в новый тип клеток (например, в ороговевающий плоский эпителий вместо призматического) [10]. Длительно протекаю-

щая стимуляция митогенной активности вызывает злокачественное перерождение эпителия, а также паренхиматозных, стромальных и других клеток. Аналогично клональной селекции лимфоцитов каждая изменённая недифференцированная камбиальная клетка образует семейство, дающее начало метаплазированным клеткам [4]. Поскольку вышеописанные изменения развиваются в подавляющем числе тканей у всех людей, то после 40 лет риск развития канцерогенеза повышается. Появление злокачественной опухоли становится предопределённым процессом. Конкретная локализация опухоли и время её появления определяются отдельными иницирующими и наследственными факторами [4]. Закономерно А.И. Струков и В.В. Серов [10] описывали возможность возникновения опухоли в любой ткани и в любом органе.

О выраженности компенсаторного образования клеточных ростовых факторов в ответ на незавершённость регенерации тканей свидетельствует превышение в 5,5 раза среднего уровня основного фактора роста фибробластов (FGFb) в крови у 54–76 летних больных раком предстательной железы, мочевого пузыря и почки в III–IV стадии заболевания основной группы (до начала проведения химиотерапии / таргетной терапии), по сравнению с аналогичным показателем у молодых практически здоровых доноров крови контрольной группы. Данные изменения стали одной из основных причин развития злокачественного процесса у наблюдавшихся онкологических больных (табл. 1).

Для обеспечения прогрессирования роста опухоли недостаточно стимуляции деления злокачественных клеток. Требуется постоянное пополнение камбиальной зоны с изменёнными камбиальными клетками (метаплазированными или раковыми) стволовыми клетками, трансформирующимися в них под влиянием клеточного окружения. Данные ряда авторов [9, 10] о начале интенсивного роста опухоли после наступления её васкуляризации, сопровождающейся значительным увеличением поступления в данную область стволовых клеток, а также выявление среди клеток злокачественных опухолей стволовых клеток и клеток-предшественников, подтверждают данное заключение [4]. Злокачественная трансформация камбиальных клеток, повышающая число их делений, направлена на компенсацию хронической недостаточности камбиальных клеток, а также пополняющих их стволовых клеток у лиц старше 35–40 лет [4]. Подтверждает данное заключение

появление сходства злокачественных клеток со стволовыми клетками, например, появление у них эмбриональных антигенов [10].

Рассмотренные факторы, образующиеся при гибели старых клеток и развивающемся при этом воспалении, приводят к инициации злокачественной трансформации клеток и определяют механизмы прогрессирования роста опухоли [4]. По периферии опухоли располагается зона перифокального (демаркационного) воспаления. В числе прочих клеток в этой зоне находятся макрофаги [10, 18], которых привлекает свободная манноза десилированной поверхности интенсивно пролиферирующих клеток, и другие антигены, образующиеся при некрозе / апоптозе клеток [4]. Подобно остеокластам (образующихся из моноцитов и являющихся разновидностью макрофагов), разрушающим костный матрикс при обновлении костной ткани [9], макрофаги зоны перифокального воспаления, выделяя гидролитические ферменты, лизируют окружающие ткани (разрушают эндотелий, базальные мембраны, фибронектин, коллаген, эластин, костный матрикс и другие структуры), освобождая место для опухолевых клеток. Интенсивное образование клеточных ростовых факторов, стимулирующих пролиферацию клеток эндотелия (сосудистый ростовой фактор и другие, выделяемые макрофагами), обуславливает пролиферацию эндотелиоцитов и формирование новых сосудов (ангиогенез). В свою очередь, эндотелий в условиях воспаления продуцирует основной фактор роста фибробластов и тромбоцитарный фактор роста, усиливающие пролиферацию, а также образует IL-7, вызывающий экспрессию Vcl-2. Экспрессия Vcl-2, повышая устойчивость клеток к гибели по механизму апоптоза [11], экранирует эндотелий, мигрирующие стволовые клетки и образовавшиеся злокачественные клетки от высокоактивных продуктов цитотоксических клеток и макрофагов [4].

Подтверждением того, что основной причиной повышения митогенной стимуляции – повышения образования клеточных ростовых факторов у людей старше 35–40 лет является незавершённость обновления тканей (незавершённость регенерации), обусловленная сокращением пула стволовых клеток, стало увеличение образования основного фактора роста фибробластов (FGFb) через месяц после начала проведения химиотерапии или таргетной терапии у всех наблюдавшихся онкологических пациентов. На фоне развившейся лейкопении, сви-

детельствующей о подавлении пула стволовых клеток препаратами химиотерапии / таргетной терапии и усугублении нарушения обновления тканей (нарушения регенерации), у всех 11 пациентов основной группы первого этапа исследования, имевших исходно повышенные уровни основного фактора роста фибробластов (FGFb) в крови, наступило дополнительное увеличение образования данного фактора в крови в среднем в 1,74 раза (табл. 2). Также у онкологических больных основной группы после проведения химиотерапии / таргетной терапии наблюдалась тенденция к увеличению в крови уровней человеческого васкулоэндотелиального фактора роста A (human VEGF-A) и эпидермального фактора роста человека (human EGF). У 4-х из них увеличение уровня человеческого васкулоэндотелиального фактора роста A (human VEGF-A) произошло в среднем в 1,25 раза, а у 3-х – увеличение уровня эпидермального фактора роста человека (human EGF) в среднем в 1,13 раза (табл. 3–4).

Таким образом, оказываемое при проведении химиотерапии или таргетной терапии цитостатическое воздействие не только на опухоль, но и на плюрипотентные стволовые клетки костного мозга, приводят к дополнительной стимуляции митогенной активности, повышению риска развития рецидива опухоли и риска её метастазирования, а также к появлению новых опухолей иных локализаций. Патологические процессы, аналогичные вышеописанным, характерны для пациентов с ревматологическими заболеваниями, которым назначается иммуносупрессивная терапия, а также для всех людей старше 35–40 лет, у которых происходит уменьшение пула плюрипотентных стволовых клеток и обусловленное этим нарушение обновления тканей. У тех и у других повышается риск развития злокачественных заболеваний.

На поверхности активированного эндотелия, тромбоцитов и лейкоцитов наблюдается экспрессия и адгезия факторов свёртывания, приводящих к образованию фибрина [9, 18]. Адаптивные изменения эндотелия в области воспаления сопровождаются внутри- и внесосудистым свёртыванием фибриногена и образованием тромбов. Вследствие тромбоза сосудов вокруг воспалённого участка ткани развивается некроз. Соответственно, опухоли часто подвержены некрозу и изъязвлению [10]. Ввиду незавершённости процесса регенерации при гибели старых клеток и наличия сопутствующих локальных участков воспаления в подавляющем

числе тканей у лиц старше 35–40 лет с увеличением возраста риск тромбообразования также повышается [4].

Во время митоза клетки округляются и утрачивают прочную связь друг с другом (за счёт уменьшения клеточной адгезивности и потери межклеточных контактов). Целостность ткани, состоящей из таких клеток, нарушается [9]. По данной причине метастазирование быстрее наступает у опухолей с наибольшей интенсивностью деления злокачественных клеток [4]. Злокачественные клетки, образование которых направлено на восполнение дефицита плюрипотентных стволовых клеток, приобретают сходство с ними (например, у них появляются эмбриональные антигены). При метастазировании злокачественные клетки повторяют путь и механизмы миграции стволовых клеток в процессе обновления тканей. По аналогии с плюрипотентными стволовыми клетками для контакта злокачественных клеток с Т-хелперами и образования у них тканеспецифичных рецепторов необходима их постоянная циркуляция через вторичные лимфоидные органы. Опухолевые клетки прикрепляются к эндотелиальным клеткам посткапиллярных венул, протискиваются между ними и попадают через лимфатические сосуды в лимфатические узлы и далее – через соответствующие группы лимфатических узлов и сосудов в грудной проток, по которому возвращаются в кровь. Данная циркуляция происходит постоянно, приводя к диссеминации опухоли [4]. Направленность метастазирования злокачественных клеток определяется формированием соответствующих тканеспецифичных рецепторов на их поверхности. Этому предшествует связывание во вторичных лимфоидных органах антиген-представляющих клеток (несущих комплексы тканеспецифичных антигенов погибших старых клеток на своей поверхности) с Т-хелперами, активация Т-хелперов и последующее (при посредничестве антиген-представляющих клеток) взаимодействие Т-хелперов с опухолевыми клетками с образованием тканеспецифичных рецепторов на их поверхности (комплементарных тканеспецифичным антигенам погибших старых клеток) [4]. Появление тканеспецифичных «хоминг-рецепторов» определяет направление миграции злокачественных клеток к местам гибели старых клеток. Преобладание гибели старых клеток над процессами регенерации в большинстве тканей у лиц старше 35–40 лет, сопровождающееся появлением избытка тканеспецифичных хемоаттрактантов

(в качестве которых выступают тканеспецифичные антигены погибших старых клеток), способствует наравне со снижением адгезивности и потерей контактов между интенсивно прилиферирующими клетками метастазированию злокачественных опухолей [4]. После контакта с Т-хелперами и образования тканеспецифичных рецепторов злокачественные клетки, поступая в места гибели старых клеток под воздействием клеточного окружения, определяющего направленность дифференцировки, меняют свою гистологическую структуру, приобретая свойства клеток-предшественников камбиальной зоны данных тканей. Это может создавать иллюзию развития первично-множественной опухоли. В случае, если метастазы образуются только благодаря адгезивным клеточным взаимодействиям, то пролиферация опухолевых клеток будет происходить с минимальным влиянием клеточного окружения, без их включения в механизмы местной дифференцировки. Гистологическая структура такой опухоли будет в значительной степени соответствовать первичной опухоли.

Блокирование остеокластов (макрофагов), как антиген-представляющих клеток, при применении бифосфонатов нарушает процесс представления антигенов погибших старых клеток костной ткани Т-хелперам для образования соответствующих тканеспецифичных рецепторов у стволовых и опухолевых клеток. Соответственно, эффект бифосфонатов достигается за счёт блокирования механизма миграции стволовых и опухолевых клеток при обновлении погибших старых клеток костной ткани. Нарушение естественного механизма обновления костной ткани с лизисом остеокластами погибших старых клеток при применении бифосфонатов сопровождается образованием секвестров, состоящих из нефагоцитированных конгломератов погибших старых остеоцитов [4].

Описанные выше закономерности демонстрирует клинический пример повышения уровней основного фактора роста фибробластов (FGFb), человеческого васкулоэндотелиального фактора роста А (human VEGF-A) и эпидермального фактора роста человека (human EGF) в сыворотке крови у пациента 57 лет до и через месяц после начала проведения ему таргетной терапии по поводу рака почки T2N1M1 (табл. 3). Аналогичные изменения наблюдались у пациента 54 лет до и через месяц после начала проведения паллиативной химиотерапии по поводу рака мочевого пузыря T2N1M1 (табл. 4). Представленные примеры демонстрируют уве-

личение продукции клеточных ростовых факторов и увеличение ими митогенной стимуляции в ответ на подавление пула стволовых клеток и обусловленное этим нарушение обновления тканей (нарушения регенерации). Полученные результаты показывают, что одновременно с воздействием на опухоль химиотерапия или таргетная терапия, подавляя пул плюрипотентных стволовых клеток и нарушая обновление тканей, приводят к стимуляции митогенной активности, повышая риск развития рецидива опухоли, её метастазирования и развития новых опухолей иных локализаций. По этой причине при местно-локализованном опухолевом процессе для минимизации токсического влияния на костный мозг и содержащиеся в нём плюрипотентные стволовые клетки химиотерапию / таргетную терапию целесообразно проводить регионально с внутриартериальным селективным введением препаратов.

Для нормализации процесса обновления тканей – для полного возмещения погибших старых клеток клетками-предшественниками и для обратного развития патологических процессов, связанных с нарушением регенерации, у лиц старше 40 лет требуется восстановление численности пула плюрипотентных стволовых клеток [4]. Положительная клиническая динамика у онкологических больных при назначении им после курса химиотерапии колониестимулирующих факторов косвенно подтверждает данный вывод [19]. К сожалению, эффект от стимуляции препаратами колониестимулирующих факторов оказывается временным.

Новые возможности для восстановления пула плюрипотентных стволовых клеток и восстановления регенерации открывает использование эффекта химеризма. Эпителиальные клетки тимуса составляют микроокружение развивающихся тимцитов. При прямых клеточных контактах они передают Т-хелперам информацию об антигенах собственных тканей и формируют у них тип ответных реакций на презентуемые антигены [11]. Заселение тимуса стволовыми клетками обеспечивает не только последующее образование Т-клеток, но и обновление клеток эпителиального ретикулума и кортикомедуллярной структуры тимуса [11]. Поскольку эпителиальные клетки тимуса осуществляют процесс обучения Т-хелперов различать свои и чужие антигены, обновление погибших старых эпителиальных клеток тимуса донорскими аллогенными стволовыми клетками приводит к появлению эпителиальных клеток тимуса, образовавшихся из

стволовых клеток донора. Такие эпителиальные клетки начинают обучать Т-хелперы реципиента распознавать клетки донора, как «своё». После трансфузии плюрипотентные стволовые клетки, содержащиеся в мононуклеарной фракции периферической крови, образуют колонии в костном мозге и принимают участие в обновлении всех тканей организма, включая эпителиальные клетки тимуса. Индивидуум становится химерой. Химеризм широко распространён в живой природе. Например, химеризм развивается у всех особей женского пола после родов. При родах у женщин в кровоток попадает небольшое количество крови ребёнка, включая содержащиеся в ней плюрипотентные стволовые клетки. Последние образуют колонии в костном мозге матери [4]. При рождении детей с группами крови, отличными от группы крови матери, формирование эритроидного ростка матери частично происходит из полученных ею стволовых клеток детей. У многорожавших женщин это приводит к трудности определения групп крови.

Искусственное формирование химерной особи через трансфузию мононуклеарной фракции периферической крови, заготовленной от молодых доноров 18–23 лет, содержащей плюрипотентные стволовые клетки, может быть использовано для поддержания нормальной численности пула плюрипотентных стволовых клеток, восстановления регенерации и обратного развития последствий её нарушения у людей старше 40 лет [4, 8]. Данное положение подтверждается увеличением в среднем в 3,3 раза (с 1 до 2–5 клеток в 1 мкл, в среднем до 3,3 клеток в 1 мкл) содержания гемопоэтических клеток-предшественников (ГКП) CD34+ периферической крови у 4-х пациентов основной группы второй части исследования через 3–6 месяцев после завершения курса из 4 – 7 трансфузий мононуклеарной фракции периферической крови. Сравнение полученного результата с данными инструкции Stem-Kit Reagents, Beckman Coulter Company (Франция) о 117 здоровых лицах разных возрастных групп с максимальным значением CD34+ периферической крови у молодых людей в 6,5 кл/мкл и минимальным значением CD34+ периферической крови у лиц более старшего возраста – 0,5 кл/мкл показывает, что у пациентов после завершения курса переливаний мононуклеарной фракции периферической крови от доноров 19 – 23 лет содержание гемопоэтических клеток-предшественников (ГКП) CD34+ периферической крови увеличилось до значения, характерного для молодых лиц. Таким образом, у 4-х наблюда-

емых пациентов 60 - 82 лет пул стволовых клеток, а значит, и процесс регенерации удалось восстановить до уровня людей молодого возраста (табл. 5, 8).

У всех 4-х пациентов 60 – 82 лет после завершения курса трансфузий моноклеарной фракции периферической крови, заготовленной от молодых доноров, и восстановления процесса обновления тканей (восстановления регенерации) при гистологическом исследовании слизистой буккального эпителия наблюдалось обратное развитие атрофических изменений с утолщением эпителиального пласта за счёт более выраженного развития базального и парабазального слоёв, с увеличением лимфоцитарной (моноклеарной) инфильтрации (как проявление увеличения числа мигрировавших коммитированных стволовых клеток) и с другими описанными изменениями. При этом выбор буккального эпителия был случайным, обусловленным простотой забора материала. Изменения в буккальном эпителии отражали общие изменения в тканях на фоне восстановления процесса регенерации и уменьшения содержания клеточных ростовых факторов в плазме крови у наблюдаемых пациентов после завершения курса трансфузий.

Восстановление пула плюрипотентных стволовых клеток и восстановление процесса обновления тканей (восстановление регенерации) у 4-х пациентов 60–82 лет после завершения курса трансфузий моноклеарной фракции периферической крови привело к значимому уменьшению у всех пациентов содержания основного фактора роста фибробластов (FGFb), средний уровень которого уменьшился в 1,78 раза, приблизившись к уровню аналогичного показателя у 4-х молодых лиц 19–22 лет контрольной группы (табл. 5). При этом среднее содержание основного фактора роста фибробластов (FGFb) в сыворотке крови у 4-х пациентов, получавших трансфузии моноклеарной фракции периферической крови, до начала трансфузий значимо в 2,7 раза превышало среднее значение данного показателя у контрольной группы из 4-х молодых практически здоровых доноров крови (табл. 6). Сравнение средних значений основного фактора роста фибробластов (FGFb) у пациентов основной группы после завершения курса трансфузий и у молодых лиц контрольной группы выявило отсутствие статистических различий между ними (табл. 7).

После восстановления регенерации у 4-х пациентов основной группы второй части исследования, наступившей после завершения

курса трансфузий моноклеарной фракции периферической крови, наблюдалась тенденция к уменьшению уровней человеческого васкулоэндотелиального фактора роста А (human VEGF-A) и эпидермального фактора роста человека (human EGF). Из 4-х пациентов основной группы у 2-х пациентов уровень человеческого васкулоэндотелиального фактора роста А (human VEGF-A) уменьшился в среднем в 1,48 раза, у 3-х пациентов из них уровень эпидермального фактора роста человека (human EGF) уменьшился в среднем в 4,12 раза (табл. 9).

Экспрессия белка p53, как регулятора клеточного цикла и супрессора образования злокачественных опухолей, а также экспрессия белка Bcl-2 – внутриклеточного регулятора, предотвращающего развитие апоптоза в целях компенсаторного сохранения численности клеточного состава камбиальных зон в условиях дефицита поступления стволовых клеток, повышаются при увеличении митогенной стимуляции и снижаются при её уменьшении. Восстановление пополнения камбиальных зон мигрирующими донорскими коммитированными стволовыми клетками и ответное снижение образования клеточных ростовых факторов у всех 4-х пациентов после завершения курса трансфузий моноклеарной фракции периферической крови закономерно привело к снижению в буккальном эпителии экспрессии p53 в среднем в 6,02 раза, а у 3-х из них – к снижению экспрессии Bcl-2 в среднем в 60,0 раз (табл. 5, 9).

Восстановление количества клеток Лейди-га и продукции ими тестостерона у пациентов старше 40 лет, наблюдающееся при переливании моноклеарной фракции периферической крови от молодых доноров 18–23 лет [8], привело у пациентов мужского пола основной группы (у 3-х пациентов) к уменьшению экспрессии андрогенных рецепторов (AR) в среднем в 2,12 раза (табл. 5, 9). При недостатке тестостерона число андрогенных рецепторов (AR), не сумевших захватить молекулы гормона, увеличивается. Напротив, при восстановлении продукции тестостерона все вновь образующиеся андрогенные рецепторы (AR) на поверхности ядра сразу захватывают присутствующие в достаточном количестве молекулы тестостерона и погружаются внутрь ядра клетки, при этом экспрессия андрогенных рецепторов (AR) существенно уменьшается [14]. Данная закономерность наблюдалась у пациентов основной группы после завершения у них трансфузий моноклеарной фракции периферической крови.

**Клинический пример пациента 60 лет, получившего 7 трансфузий  
моноклеарной фракции периферической крови от донора 20 лет**

Показатели пациента 60 лет	До начала трансфузий	После завершения курса из 7-ми трансфузий, спустя 3 месяца после последней из них
Гемопоэтические клетки-предшественники (ГКП) CD34+, кл/мкл	1	5
FGFb, пг/мл	2,1	0,4
VEGF-A, пг/мл	213,6	189,5
EGF, пг/мл	38,9	35,5
p53, %	60	15
Bcl-2, %	70	0
AR, Histochemical score	30	5
СОЭ, мм/час	6	3

**Примечание.** FGFb – основной фактор роста фибробластов, human VEGF-A – человеческий васкулоэндотелиальный фактор роста A, human EGF – эпидермальный фактор роста человека (human EGF), AR – андрогенные рецепторы.

Эффективность восстановления регенерации у лиц старше 40 лет при переливании им аллогенных плюрипотентных стволовых клеток зависит от разницы между возрастом реципиента и возрастом молодого донора. Принципиальное значение имеет этап долгосрочной внутриклеточной программы, на котором находятся клетки донора и клетки реципиента. Наличие долгосрочных внутриклеточных программ плюрипотентных стволовых клеток, определяющих их пролиферативный потенциал (их способность поддерживать необходимую численность собственного пула), существенно отличает плюрипотентные стволовые клетки молодых лиц от аналогичных клеток людей старше 35–40 лет. Способность стволовых клеток к поддержанию численности собственного пула уменьшается пропорционально возрасту. Численность их пула после 35 лет сокращается на 1% в год, приводя к системным изменениям [4]. По этой причине у людей старше 35–40 лет фиброз в большинстве тканей и органов развивается с интенсивностью, равной скорости сокращения численности пула плюрипотентных стволовых клеток – 1% в год [2, 4]. При существенной разнице в возрасте между молодыми донорами и реципиентами старше 40 лет пролиферативный потенциал плюрипотентных стволовых клеток доноров (их способность поддерживать численность собственного пула) превышает аналогичный показатель реципиентов. В ответ на образование колониестимулирующих фак-

торов это приводит к доминированию перелитых и образовавших колонии в костном мозге донорских плюрипотентных стволовых клеток над аналогичными клетками реципиентов при обновлении всех их тканей. Последнее происходит преимущественно за счёт стволовых клеток доноров [4, 8].

Переливание плюрипотентных стволовых клеток не приводит к их отторжению иммунной системой реципиента, поскольку у стволовых клеток подавлена экспрессия всех тканеспецифичных антигенов, за исключением HLA-G [9, 20]. Последующее развитие иммунологической толерантности обусловлено формированием химеризма, предотвращающего отторжение образовавшихся из донорских стволовых клеток дифференцированных клеток реципиента. Обновление тканей реципиента клетками донора противоположного пола сопровождается нарушением образования половых гормонов и бесплодием. Из донорских плюрипотентных стволовых клеток, образовавших колонии в костном мозге реципиента, при их дифференцировке среди прочего формируется эритроидный росток кроветворения. Трансфузия стволовых клеток периферической крови от донора с отличными от реципиента группами крови приведёт к образованию эритроцитов с донорскими антигенами и к развитию реакций несовместимости [4, 8].

Из вышеизложенного следует, что трансфузия плюрипотентных стволовых клеток в соста-

ве мононуклеарной фракции периферической крови с целью восстановления пула плюрипотентных стволовых клеток у людей старше 40 лет должна осуществляться от молодых доноров 18–23 лет одного пола и групп крови с реципиентом (патент РФ № 2350340). В целях уменьшения антигенной нагрузки целесообразно, чтобы все трансфузии каждому из реципиентов проводились от одного донора. Поскольку в естественных условиях у многорожавших женщин присутствие небольшого количества антигенов других групп крови их детей не приводит к каким-либо осложнениям, то при подборе доноров можно ограничиться учётом групп крови, антигены которых обладают выраженными иммуногенными свойствами. Трансфузии мононуклеарной фракции периферической крови требуется проводить многократно, до восстановления у реципиентов численности пула плюрипотентных стволовых клеток. Соответственно для получения системного эффекта необходима многократная заготовка мононуклеарной фракции периферической крови от одного донора (для каждого реципиента), что ограничивает выбор доноров минимально-разрешенным для них возрастом – 18 лет [4, 8].

Эффективность терапии, направленной на восстановление обновления тканей (восстановление регенерации), демонстрируется клиническим примером пациента 60 лет, у которого после проведения 7 трансфузий мононуклеарной фракции периферической крови, заготовленной от одного донора 20 лет, в пять раз увеличилось содержание гемопоэтических клеток-предшественников (ГКП) CD34+ периферической крови, что привело к восстановлению регенерации и закономерному снижению в крови содержания основного фактора роста фибробластов (FGFb) в 5,3 раза, человеческого васкулоэндотелиального фактора роста А (human VEGF-A) в 1,1 раза, эпидермального фактора роста человека (human EGF) в 1,1 раза. На фоне снижения уровней клеточных ростовых факторов в буккальном эпителии у пациента снизилась экспрессия p53 в 4,0 раза, Vcl-2 в 70,0 раз. Снижение экспрессии андрогенных рецепторов (AR) в 6,0 раз в буккальном эпителии свидетельствовало о восстановлении количества клеток Лейдига и увеличении продукции ими тестостерона. Полученные данные свидетельствуют о существенном снижении риска развития канцерогенеза у наблюдавшегося пациента. Благодаря формированию химеризма на

фоне трансфузий мононуклеарной фракции периферической крови, у пациента не было реакций отторжения иммунной системы на перелитые клетки. В частности, не наблюдалось повышения СОЭ. Напротив, СОЭ имело тенденцию к снижению, поскольку восстановление процесса обновления тканей у пациента сопровождалось снижением митогенной активности, которое в свою очередь приводило к снижению у него реакции иммунной системы на пролиферирующие клетки (табл. 9).

### Заключение

Сокращение пула плюрипотентных стволовых клеток и обусловленное этим нарушение обновления тканей у людей старше 35–40 лет являются основными причинами повышения митогенной активности, приводящей к увеличению риска развития канцерогенеза. Трансфузия мононуклеарной фракции периферической крови, заготовленной от молодых доноров 18–23 лет одной с реципиентом группой крови и одного пола (патент РФ № 2350340), позволяет у людей старше 40 лет восстановить пул плюрипотентных стволовых клеток и процесс обновления тканей, снизить митогенную стимуляцию и риск развития онкологических заболеваний, улучшить результаты лечения онкологических заболеваний (направленного на удаление или подавление роста злокачественных клеток), а также может рассматриваться, как перспективный способ уменьшения биологического возраста, существенного продления жизни и трудоспособности (при сохранении высокого качества жизни).

### Литература

1. *Тепляшин, А.С.* Характеристика мезенхимальных стволовых клеток человека, выделенных из костного мозга и жировой ткани / А.С. Тепляшин, С.В. Коржикова, С.З. Шарифуллина, Н.И. Чупикова, М.С. Ростовская, И.П. Савченкова // *Цитология.* – 2005. – Т. 47 – № 2. – С. 130–135.
2. *Тареева, И.Е.* Нефрология / И.Е. Тареева. – М.: Медицина, 1995. – Т. 1. – 496 с.
3. *Напалков, Н.П.* Общая онкология / Н.П. Напалков. – Л.: Медицина, 1989. – 647 с.
4. *Печерский, А.В.* Некоторые аспекты процесса регенерации, осуществляемой посредством плюрипотентных стволовых клеток / А.В. Печерский, В.И. Печерский, М.В. Асеев, А.В. Дробленков, В.Ф. Семиглазов // *Цитология.* – 2008. – Т.50 – № 6. – С. 511–520.

5. Меркулов, Г.А. Курс патологистологической техники / Г.А. Меркулов. – Л.: МедГиз, 1961. – 346 с.
6. Jonat, W. Immunohistochemical measurement of estrogen receptors in breast cancer tissue samples / W. Jonat, H. Maass, H.E. Stegner // Cancer Res. – 1986. – Vol. 46. – P. 4296–4298.
7. Glantz, S.A. Primer of biostatistics / S.A. Glantz. – Moscow: Practica, 1999. – 459 p.
8. Печерский, А.В. Применение клеточных технологий для восстановления процесса регенерации у людей старших возрастных групп / А.В. Печерский, В.И. Печерский, А.Б. Смолянинов, В.Н. Вильянинов, Ш.Ф. Адылов, В.Ф. Семиглазов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2014. – Т. 6. – № 4. – С. 52–62.
9. Alberts, B. Molecular biology of the cell / B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J.D. Watson. – Moscow: Mir, 1994. – Т. 1. – 517 p., Т. 2. – 539 p., Т. 3. – 504 p.
10. Струков, А.И. Патологическая анатомия / А.И. Струков, В.В. Серов. – М.: Медицина, 1993. – 688 с.
11. Ярилин, А.А. Основы иммунологии / А.А. Ярилин. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.
12. Pechersky, A.V. Androgen administration in middle-aged and ageing men: effects of oral testosterone undecanoate on dihydrotestosterone, estradiol and prostate volume / A.V. Pechersky, V.F. Semiglazov, V.I. Mazurov, A.I. Karpischenko, V.V. Mikhailichenko, A.V. Udintsev // International Journal of Andrology. – 2002. – Vol. 25. – P. 119–125.
13. Печерский, А.В. Изменение уровня цитокинов у пациентов с раком предстательной железы после орхиэктомии / А.В. Печерский, В.Ф. Семиглазов, О.Б. Лоран, В.И. Мазуров, В.Ф. Карпищенко, В.Ф. Никифоров, Н.М. Калинина, Л.Б. Дрыгина, Н.И. Давыдова, М.Г. Скоробогатых // TERRA MEDICA nova, специальный выпуск «Лабораторная диагностика». – 2003. – № 2. – С. 26–30.
14. Печерский, А.В. Изменение экспрессии рецепторов стероидных гормонов при развитии частичного возрастного андрогенного дефицита (PADAM) / А.В. Печерский, В.Ф. Семиглазов, Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев, А.И. Горелов, А.И. Новиков, В.И. Печерский, Н.Н. Симонов, А.В. Гуляев, И.А. Самусенко, М.С. Вонский, А.Г. Миттенберг, О.Б. Лоран // Цитология. – 2005. – Т. 47 – № 4. – С. 311–317.
15. Печерский, А.В. Влияние частичного возрастного андрогенного дефицита на развитие метаболического синдрома / А.В. Печерский, В.Ф. Семиглазов, В.И. Мазуров, А.И. Карпищенко, В.И. Печерский, Н.Н. Зыбина, Н.И. Давыдова, В.Ю. Кравцов, С.Н. Прошин, М.Г. Скоробогатых, О.Б. Лоран // Лабораторная диагностика. – 2006. – № 4. – С. 12–19.
16. Моисеенко, В.М. Лекции по фундаментальной и клинической онкологии / В.М. Моисеенко, А.Ф. Урмачеева, К.П. Хансон. – СПб.: Издательство Н-Л., 2004. – 704 с.
17. Берштейн, Л.М. Гормональный канцерогенез / Л.М. Берштейн. – СПб.: Наука, 2000. – 200 с.
18. Серов, В.В. Воспаление / В.В. Серов, В.С. Пауков. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.
19. Константинова, М.М. / Принципы и методы оценки эффективности лекарственной терапии и качества жизни больных злокачественными опухолями; под ред. В.М. Моисеенко, А.Ф. Урманчеевой, К.П. Хансона. – СПб.: Издательство Н-Л., 2004. – 704 с.
20. Roitt, I. Immunology / I. Roitt, J. Brostoff, D. Male. – Moscow: Mir, 2000. – 582 p.

*А.В. Печерский*

*Тел.: +7-921-931-42-98*

*E-mail: a\_pechersky@mail.ru*

**А.В. Печерский, В.И. Печерский, А.Б. Смолянинов, В.Н. Вильянинов, Ш.Ф. Адылов, А.Ю. Шмелёв, О.В. Печерская, В.Ф. Семиглазов** Митогенная активность и регенерация // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 2. – С. 23–39.

## MITOGENIC ACTIVITY AND REGENERATION

*A.V. Pechersky<sup>1</sup>, V.I. Pechersky, A.B. Smolyaninov<sup>2</sup>, V.N. Velyaninov<sup>3</sup>, S.F. Adylov<sup>2</sup>, A.Yu. Shmelev<sup>1</sup>,  
O.V. Pecherskaya<sup>1</sup>, V.F. Semiglazov<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Pokrovsk bank of stem cells, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Army medical academy of S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

<sup>4</sup>N.N. Petrov Scientific-Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia

After 40 years at people decrease in a pool of pluripotent stem cells and increase of risk of development of oncological diseases is observed.

To 11 patients aged from 52 till 76 years with a cancer of a kidney, bladder, prostatic gland III-IV stages of disease the chemotherapy or target therapy was carried out. To 4 patients of 60–82 years for restoration of regeneration it was carried out from 4 to 7 transfusions of mononuclear fraction of peripheral blood from young donors of 18-23 years, same-gender and blood types with recipients.

In 1 month after carrying out chemotherapy or target therapy after development of a leukopenia in 11 patients the level of the bFGF increased on average by 1,74 times. At 4 patients from them the increase in level of the human VEGF-A on average by 1,25 times was observed, the 3rd of them had an increase in the human EGF on average by 1,13 times. In 3-6 months after the last transfusion of mononuclear fraction of peripheral blood the maintenance of hemopoietic cells predecessors of CD34+ in peripheral blood increased on average by 3,25 times. At 4 patients the level of the bFGF decreased on average by 1,78 times, at 2 patients from them reduction of level of the human VEGF-A on average by 1,48 times was observed, the 3rd of them had a reduction an human EGF on average by 4,12 times. At all 4 patients in a buccal epithelium to decrease in an expression of p53 on average by 6,02 times, at the 3rd of them to decrease in an expression of Bcl-2 on average by 60,0 times.

Violation of updating of tissues is the main reason for development of carcinogenesis in people is more senior than 40 years. The excess stimulation of mitotic activity at them can be reduced to normal level by means of restoration of number of a pool of pluripotent stem cells at transfusion of mononuclear fraction of peripheral blood from young donors of 18–23 years of identical with the recipient by blood types and a sex (The patent of the Russian Federation № 2350340).

**Key words:** regeneration, carcinogenesis, stem cells, testosterone, AR, FGFB, Bcl-2, p53.

**Authors**

A.V. Pechersky

Tel.: +7-921-931-42-98

E-mail: a\_pechersky@mail.ru

A.V. Pechersky, V.I. Pechersky, A.B. Smolyaninov, V.N. Velyaninov, S.F. Adylov, A.Yu. Shmelev, O.V. Pecherskaya, V.F. Semiglazov Mitogenic activity and regeneration // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 23–39.

## РОЛЬ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА И ЦИТОКИНОВ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

*С.В. Лобзин, Н.Б. Серебряная, А.М. Ищенко, В.И. Головкин, М.В. Фоминцева, И.И. Кула*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

В статье представлены результаты исследования крови и ликвора на наличие цитокинов и белков комплемента у 22 пациентов с клинически изолированным синдромом в соответствии с последующим развитием заболевания. Выявлены различия в концентрации некоторых белков комплемента у пациентов с развившимся за время наблюдения достоверным РС по сравнению с больными КИС, и особенности цитокинового статуса. Определение иммунологических предикторов развития РС может помочь понять динамику развития патологического процесса и начать своевременное лечение.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, клинически изолированный синдром, иммунологический статус.

### Введение

Рассеянный склероз – это мультифакториальное многоочаговое поражение миелы центральной нервной системы у лиц преимущественно молодого возраста с прогрессирующим течением и нарушением функций всех регулирующих систем организма (нервной, иммунной, эндокринной) [1]. РС впервые описан в 1868 г. французским невропатологом Жаном Мартемом Шарко (1825–1893). Ж. М. Шарко отметил возникновение заболевания в молодом возрасте, ремиттирующий характер его течения и многоочаговость (рассеянность) поражения головного и спинного мозга в форме мелких островков глиосклероза (бляшек). Эта «триада Шарко» и по сей день лежит в основе дифференциальной диагностики РС. В настоящее время при РС общепринятыми являются диагностические критерии, предложенные W.I. McDonald и соавт. в 2001 г., уточненные в 2005 г., а затем пересмотренные в 2010 г. [9]. При ранних клинических проявлениях заболевания, когда еще нет типичного ремиттирующего течения, важным является исключение альтернативных диагнозов. Различные комбинации неврологических симптомов и данных МРТ могут наблюдаться у пациентов при клинически изолированном синдроме (КИС), который в настоящее время определяется как монофазно развившаяся симптоматика, вызванная, предположительно, воспалительным демиелинизирующим заболеванием. При этом монофазность подразумевает впервые возникший отдельный клинический эпизод с относительно быстрым началом. Возможно одновременное выявление

множественных клинических/параклинических проявлений, однако диссеминация во времени не должна быть очевидной [2].

Таким образом, даже при выявлении очагов демиелинизации при МРТ невозможно установить диагноз РС, поэтому принципиально важным становится совокупность исследований крови и ликвора. Так, наименее изученной и достаточно интересной, на наш взгляд, является роль системы комплемента и белков цитокинов в процессе возникновения воспалительной демиелинизации белого вещества центральной нервной системы. Человеческий мозг считают иммунопривилегированным органом, отделенным от периферии гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ), а все основные клетки ЦНС производят большинство белков комплемента. К примеру, астроциты – главный источник комплемента ЦНС, который обеспечивает иммунную защиту против болезнетворных микроорганизмов, и также способствует «возмещению ущерба» при некоторых заболеваниях. Демиелинизация – не только результат аутоиммунного ответа против миелы в соответствии с классическим механизмом патогенеза, но также и от прямой активации комплемента после его закрепления к миелину. Интересно, что зрелый крысиный олигодендроцит лизируется в пробирке комплементом в отсутствие антимиелиновых антител [10]. Активация системы комплемента приводит к лизису олигодендроцитов и хемоаттракции макрофагов. Восприимчивость олигодендроцитов к комплементу при повреждении может содействовать нехватке защиты и адекватному распределению ингибиторов комплемента. Цитокины же организуют

все фазы иммунных ответов. Для поддержания гомеостаза требуется динамический баланс между про- и противовоспалительными цитокинами. Провоспалительные цитокины (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-17, и IL-23), как считается, играют роль в патогенезе РС через активацию иммунной системы в периферии и/или непосредственно являются «разрушителями» олигодендроцитов/миелина. Противовоспалительные цитокины, например, IL-4, IL-10, считаются полезными, а, к примеру, IL-6 проявляет оба эффекта при РС [3]. Высокие концентрации мононуклеарных клеток ЦСЖ, экспрессирующих TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , были обнаружены у пациентов с РС. Хотя TNF- $\alpha$  имеет провоспалительную функцию и его показатели повышены в активных демиелинизирующих очагах по сравнению с очагами неактивными/ремиелинизации, но он также вовлечен и в восстановление ткани мозга [4]. Huang WX. et al. сообщают об уменьшении количества мононуклеарных клеток периферической крови, секретирующих IL-10, и более низком уровне в сыворотке IL-10 при РС [6], а Navikas V. et al. описали уменьшение экспрессии IL-10, но увеличение числа мононуклеарных клеток периферической крови, синтезирующих IL-10 mRNA, перед клиническими обострениями [7]. Ozenci V. et al. обнаружили увеличенные уровни IL-6, цитокина с про- и противовоспалительными эффектами, в сыворотке пациентов с РС [8]. Исследователи предложили различные иммунологические механизмы демиелинизации: (а) TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  могут быть токсичными для олигодендроцитов; (б) цитокины могут активизировать макрофаги и микроглию, который фагоцитируют миелин; и (с) провоспалительные цитокины могут быть вовлечены в индукцию апоптоза с последующей демиелинизацией [11]. Таким образом, данные о системе комплемента и цитокинов при РС являются противоречивыми.

**Цель исследования:** изучить роль цитокинов и белков комплемента в ранней диагностике демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы.

#### Материалы и методы

Клиническую часть исследования составил анализ материалов 22 пациентов, которые с 2011 по 2012 г. находились на обследовании, лечении и динамическом наблюдении в клинике неврологии Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова по поводу дебюта демие-

линизирующего заболевания головного мозга. Мужчин было 9, женщин – 13, средний возраст составил 34,4 лет (от 21 до 60 лет). Группу сравнения составили 21 человек (здоровые). Проведено клиничко-неврологическое обследование по стандартной методике с уточнением анамнеза заболевания, характера жалоб, особенностей течения патологического процесса. Всем пациентам проведен анализ крови и ЦСЖ на олигоклональные иммуноглобулины, нейроинфекции с целью подтверждения диагноза. Дополнительно исследовалась плазма крови и цереброспинальная жидкость больных на наличие цитокинов (IL-1, RAIL-1, IL-2, IL-4, IL-8, IL-10 и TNF) и белков комплемента (С 1-Инг, С3, С3а, С4, С5, С5а и фактор Н) с помощью иммуноферментного анализа (наборы реактивов ООО «Цитокин», СПб). Всем пациентам выполнена магнитно-резонансная томография «Magnetom Vision 1,5T» (фирма Siemens) по стандартным методикам. Диагноз устанавливался на основании критериев McDonald et al., 2010. Средний срок наблюдения за пациентами составил 18,3 мес. (от 12 до 28 мес.). Полученные в процессе работы данные обрабатывались с помощью компьютерной системы STATISTICA for Windows (версия 10,0).

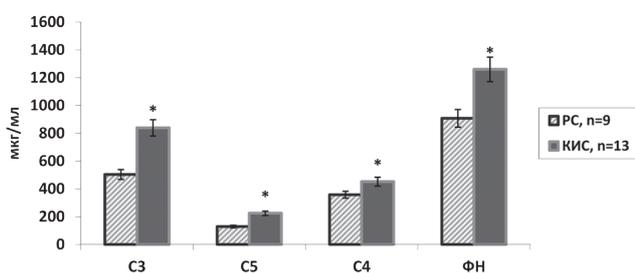
#### Результаты и их обсуждение

За время наблюдения за пациентами с КИС лишь у 9 развился РС (женщин – 5, мужчин – 4), в соответствии с этим все наблюдаемые были разделены на три группы: 1-я группа – пациенты с КИС; 2-я группа – пациенты с КИС, который трансформировался в РС; 3-я группа – группа сравнения здоровые лица (доноры крови). На основании изменений в системе комплемента у всех больных демиелинизирующим заболеванием выявлены существенные повышения концентрации С4, С5, фактора Н и С3а по сравнению со здоровыми лицами (табл.1). Концентрации анафилатоксинов С3а и С5а в сыворотке крови больных также выше, чем концентрации исходных белков С3 и С5, которые оказались снижены, по-видимому, в результате их потребления в ходе активации каскада комплемента. В целом полученные данные не являются неожиданными, так как определяются воспалительным характером демиелинизирующих заболеваний.

При сравнении концентраций белков комплемента С3, С4, С5 и фактора Н в плазме крови больных КИС и РС по были выявлены существенные различия, причем концентрация всех перечисленных факторов была ниже у больных РС (рис. 1).

**Концентрация факторов комплемента (нг/мл) в плазме крови больных демиелинизирующими заболеваниями и здоровых лиц**

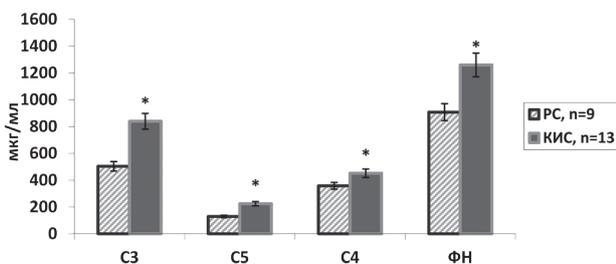
нг/мл	с 1-инг	с 3	с 4	с 5	фН	с 3а	с 5а
больные демиелинизирующими заболеваниями (КИС+РС) (n=22)	545,52 ± 33,96	718,48 ± 64,87	425,82 ± 21,08	189,22 ± 15,87	1140,49 ± 68,51	17,79 ± 2,67	53,62 ± 2,54
здоровые лица (n=21)	452,13 ± 47,53	602,50 ± 44,32	501,29 ± 37,11	275,45 ± 10,10	1233,31 ± 63,33	4,14 ± 1,99	46,92 ± 3,08
P	>0,05	>0,05	<0,04	<0,0001	>0,05	<0,001	<0,05



**Рис. 1.** Концентрации белков комплемента у больных РС и КИС

\* - различия между больными КИС и РС достоверны при  $P < 0,005$

Концентрация неактивированных факторов комплемента в ЦСЖ оказалась на несколько порядков ниже, чем в плазме крови: С3 –  $1,4 \pm 0,9$  мкг/мл; С4 –  $2,6 \pm 0,3$  мкг/мл; С5 –  $0,4 \pm 0,04$  мкг/мл; фактор Н –  $3,0 \pm 0,4$  мкг/мл. Достоверных различий по концентрации неактивированных факторам комплемента в ЦСЖ между показателями больных КИС и РС нами не выявлено. Концентрация анафилатоксинов у больных КИС и РС в ЦСЖ представлена на рисунке 2, различия также не достоверны.



**Рис. 2.** Концентрация активированных факторов комплемента (анафилатоксинов) в цереброспинальной жидкости больных демиелинизирующими заболеваниями

Однако интересно заметить, что концентрации анафилатоксина С3а и у больных КИС, и у больных РС были существенно выше в ЦСЖ, чем в плазме крови (соответственно, у больных КИС  $29,5 \pm 5,4$  нг/мл против  $14,5 \pm 3,7$ ;  $p < 0,02$ ; у больных РС –  $31,3 \pm 2,9$  против  $22,8 \pm 3,6$ ;  $p < 0,05$ ). В экспериментальных исследованиях на животных (модель экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита) было показано, что мыши с дефицитом С3а имели более легкую форму заболевания, что указывает на важную роль анафилатоксина С3а в развитии демиелинизации [5]. Полученные нами данные о достоверно большей концентрации С3а в ЦСЖ, чем в плазме крови в обеих группах больных, также подтверждают патогенетическую значимость С3а в патогенезе демиелинизирующих заболеваний.

При исследовании цитокинового статуса в группе больных демиелинизирующими заболеваниями (по сравнению со здоровыми лицами) выявлено достоверное повышение концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-4, IL-8, IL-6 и IFN $\gamma$ ) при явном снижении концентрации регуляторного цитокина семейства интерлейкина-1 – рецепторного антагониста IL-1 (RAIL-1), противодействующего активности IL-1. Концентрация противовоспалительного цитокина IL-10 также была повышена в общей группе пациентов по сравнению со здоровыми лицами, хотя и в значительно меньшей степени, чем провоспалительных цитокинов (табл.2). Однако проведенный нами анализ не показал достоверных различий по определяемым цитокинам между больными РС и КИС.

**Концентрации цитокинов (пг/мл) у больных  
демиелинизирующим заболеванием и здоровых лиц**

пг/мл	IL-10	IL-2	RAIL-1	IFNg	IL-6	IL-1b	IL-4	IL-8
Больные демиелинизирующими заболеваниями (КИС+РС) (n=22)	11,3 ± 6,4	8,3 ± 6,9	175,0 ± 57,3	222,5 ±141,9	152,3 ±89,6	322,2 ±44,7	118,3 ± 34,8	800,7 ± 209,1
Здоровые лица (n=21)	0,17 ± 0,1	0	418,4 ± 121,2	1,1 ±0,8	0,03 ±0,01	0,4 ± 0,01	0,3 ± 0,2	0,9 ±0,2
P	<0,05	>0,05	<0,0005	<0,0005	<0,0005	<0,0005	<0,002	<0,0005

Таким образом, полученные результаты подтверждают патогенетическую значимость участия системы комплемента в генезе воспалительного процесса в ЦНС у больных КИС. Концентрации белков комплемента (С3, С4, С5 и фН) и соотношения концентраций С3а в ЦСЖ и плазме крови могут быть весьма чувствительными ранними маркерами развивающегося РС. Для изучения диагностической значимости перечисленных параметров комплемента необходимы дальнейшие исследования.

#### Выводы:

1. Выявлена достоверная разница в концентрации белков комплемента (С3, С4, С5 и фН) в плазме крови у больных РС по сравнению с больными КИС, что подтверждает патогенетическую значимость участия системы комплемента в генезе аутоиммунного процесса.

2. Показатели всех белков комплемента, кроме С3а в ЦСЖ, существенно ниже, чем в плазме крови. Превышение концентрации С3а в ЦСЖ над его концентрацией в сыворотке крови является маркером, характерным для больных демиелинизирующими заболеваниями.

3. Цитокиновый дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови позволяет предположить целесообразность применения препаратов цитокинового ряда уже на ранних этапах развития хронических демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы.

#### Литература

1. Завалишин И.А., Головкин В.И. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практик. — М.: МИА, 2000. — 639 с.  
2. Завалишин И.А., Переседова А.В., Стойда Н.И., Гурьянова О.Е., Арзуманян Н.Ш., Алексе-

ева Н.С., Елисеева Д.Д., Гулевская Т.С., Брюхов В.В. Диагностика и лечение рассеянного склероза // Журнал неврологии и психиатрии. — 2011. — № 6. — С. 89–96.

3. Bielekova, B. Development of biomarkers in multiple sclerosis / B.Bielekova, R.Martin. // Brain. — 2004. — Vol.127. — N.7. — P.1463–1478.

4. Bitsch, A. Tumour necrosis factor  $\alpha$  mRNA expression in early multiple sclerosis lesions: correlation with demyelinating activity and oligodendrocyte pathology / A. Bitsch, T. Kuhlmann, C. Da Costa, et al. // Glia. — 2000. — Vol.29. — N.4. — P. 366–375.

5. Boos, L. Deletion of the complement anaphylatoxin C3a receptor attenuates, whereas ectopic expression of C3a in the brain exacerbates, experimental autoimmune encephalomyelitis. L.Boos, I.L.Campbell, R.Ames, R.A. Wetsel, S.R. Barnum. // J. Immunol. — 2004. — Vol.173. — N.7. — P.4708-4714.

6. Huang, W.X. Cytokine analysis in multiple sclerosis by competitive RT-PCR: a decreased expression of IL-10 and an increased expression of TNF- $\alpha$  in chronic progression / W.X. Huang, P. Huang, H. Link, J. Hillert // Mult. Scler. — 1999. — Vol.5. — N.5. — P. 342–348.

7. Navikas, V. Increased mRNA expression of IL-10 in mononuclear cells in multiple sclerosis and optic neuritis / V. Navikas, J.Link, W.Palasiak, M.Soderstrom, et al. // Scand. J. Immunol. — 1995. — Vol. 41. — N.2. — P. 171–178.

8. Ozenci, V. Multiple sclerosis is associated with an imbalance between tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )- and IL-10-secreting blood cells that is corrected by interferon- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) treatment / V. Ozenci, M. Kouwenhoven, Y.M. Huang, et al. // Clin. Exp. Immunol. — 2000. — Vol.120. — N.1. — P. 147–153.

9. *Polman, C.H.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria. / C.H. Polman, S.C. Reingold, B. Banwell, et al. // *Ann Neurol.* – 2011. – Vol.69. – N.2. – P. 292–302.

10. *Scolding, N.J.* Normal rat serum cytotoxicity against syngeneic oligodendrocytes. Complement activation and attack in the absence of anti-myelin antibodies / N.J. Scolding, B.P. Morgan, A. Houston, et al. // *J. Neurol. Sci.* – 1989. – Vol.89. – N.2–3. – P. 289–300.

11. *Sospedra, M.* Immunology of Multiple sclerosis. / M. Sospedra, R. Martin // *Annu. Rev. Immunol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 683–747.

---

*М.В. Фоминцева*

*E-mail: Maria.fomintseva@szgmu.ru*

**С.В. Лобзин, Н.Б. Серебряная, А.М. Ищенко, В.И. Головкин, М.В. Фоминцева, И.И. Кула** Роль системы комплемента и цитокинов в ранней диагностике рассеянного склероза // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* – 2015. – Том 7, № 2. – С. 40–44.

## ROLE OF THE COMPLEMENT AND CYTOKINES IN THE EARLY DIAGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS

*S.V. Lobzin, N.B. Serebryanaya, A.M. Ischenko, V.I. Golovkin, M.V. Fomintseva, I.I. Kula*  
North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

In the article are presented the results of the study of blood and cerebrospinal fluid for cytokines and the complement proteins in 22 patients with clinically isolated syndrome in accordance with the subsequent development of the disease. It is find out the differences between the concentration of some complement proteins in patients with the developed during the observation the definite multiple sclerosis in comparison with the patients with clinically isolated syndrome, and cytokine status. The determination of immunological predictors of multiple sclerosis development may help to understand the dynamics of pathological process and to start the early treatment.

**Key words:** multiple sclerosis (MS), clinically isolated syndrome (CIS), immunological status.

### Authors

*M.V. Fomintseva*

*E-mail: Maria.fomintseva@szgmu.ru*

**S.V. Lobzin, N.B. Serebryanaya, A.M. Ischenko, V.I. Golovkin, M.V. Fomintseva, I.I. Kula** role of the complement and cytokines in the early diagnosis of multiple sclerosis! // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov.* – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 40–44.

## ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ИЗВИТОСТЕЙ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ШЕИ

<sup>1</sup>Т.В. Захматова, <sup>2</sup>В.В. Щедренюк, <sup>1,2</sup>О.В. Могучая

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт  
имени проф. А.Л. Поленова, Санкт-Петербург, Россия

Среди 350 обследованных деформации хода внутренних сонных артерий выявлены в 38,6% случаев. Наблюдали ускорение скоростных показателей до 55–65% в области извитости, среднее значение систолической скорости кровотока составило  $166 \pm 28,3$  см/с слева и  $174 \pm 30,2$  см/с справа. В вертикальном положении в 31,6% наблюдали трансформацию извитости: углы деформации становились тупыми, градиент скоростных показателей уменьшался или отсутствовал, в ряде наблюдений ход внутренних сонных артерий становился прямолинейным. Приустьевые деформации хода позвоночных артерий выявлены у 79,4% пациентов, среднее значение систолической скорости кровотока составило  $92 \pm 15,3$  см/с слева и  $76 \pm 12,5$  см/с справа. В ортостазе при патологических деформациях позвоночных артерий в 28,8% случаев форма деформации трансформировалась в непатологическую извитость. Ортостатическое исследование пациентов открывает новые подходы в диагностике патологических деформаций и показаний к оперативному лечению.

**Ключевые слова:** цветное дуплексное сканирование, внутренняя сонная артерия, позвоночная артерия, патологическая деформация, непатологическая извитость.

### Введение

Патологическая извитость (ПИ) магистральных артерий шеи (МАШ) встречается достаточно часто как у пациентов с симптомами сосудисто-мозговой недостаточности, так и в популяции [1–5]. Среди взрослых с нарушениями мозгового кровообращения ПИ внутренней сонной артерии (ВСА) занимает второе место, уступая только атеросклеротическому поражению артерий [6–8]. У пациентов, умерших от инсульта, ПИ МАШ встречалась в 10–43% случаев [9–10]. Часто ПИ ВСА наблюдается у детей с клиническими проявлениями сосудисто-мозговой недостаточности [11, 12].

Большинство авторов при определении гемодинамической значимости ПИ ориентируются на значения систолической скорости кровотока в области деформации, которые у ряда исследователей значительно отличаются [13–15]. Другие основными критериями считают увеличение скоростных показателей на изгибе более чем в 2 раза от исходной скорости и турбулентный кровоток в области извитости [6, 16]. Некоторые авторы измеряют степень сужения в зоне деформации в процентах как при стенозах [7].

Широко освещаются показания, возможности и отдаленные результаты хирургического лечения патологических деформаций сонных [16–18] и ПА [19–21]. Однако четких обще-

принятых показаний к хирургическому лечению, таких как при стенотических поражениях МАШ, на основании широких многоцентровых исследований не существует. Ряд авторов проводит хирургическую коррекцию ПИ только при наличии сосудисто-мозговой недостаточности [6, 22, 23], вторая группа [2, 7, 13, 14] показанием к операции считает наличие доказанной гемодинамически значимой ПИ вне зависимости от клинической картины (наличия очаговой неврологической симптоматики). Только в единичных работах проводится изучение скоростных показателей кровотока по интракраниальным артериям и изменение резерва цереброваскулярной реактивности при определении показаний к хирургической коррекции деформированной артерии [2, 6].

### Материал и методы исследования

При цветном дуплексном сканировании брахиоцефальных и интракраниальных артерий, выполненном на аппарате Vivid S6 фирмы «GE» 350 пациентам, определяли состояние стенки артерии, ее просвета, анатомический ход и форму деформации в В-режиме и в режиме цветного доплеровского картирования с помощью линейного и конвексного датчиков. Локальную гемодинамическую значимость оценивали по ускорению пиковой систолической скорости кровотока ( $V_{sist}$ ) в области извитости по от-

ношению к зоне, находящейся проксимальнее ее, по изменению спектральных характеристик кровотока, а также по снижению скоростных показателей дистальнее деформации, по сравнению с проксимальным отделом ВСА, наличию турбулентности (элайзинг-эффект) в зоне извитости. Впервые исследование проводилось в горизонтальном и вертикальном положениях пациента, анализировались изменения формы и гемодинамики в области деформации при вертикальном положении обследуемого. Системную гемодинамическую значимость оценивали при транскраниальном дуплексном сканировании: усредненную по времени максимальную скорость кровотока (ТАМХ) по средней мозговой артерии (СМА) и базилярной артерии (БА), наличие межполушарной асимметрии кровотока, значения индексов периферического сопротивления (RI и PI), изменение резерва цереброваскулярной реактивности в бассейне деформированной артерии. Извитости хода артерий подразделяли на гемодинамически незначимые (непатологические) извитости (НПИ) и гемодинамически значимые (патологические).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью математического пакета «Statistica 7» компании «StatSoftInc» для операционной системы «Windows XP». В процессе статистической обработки вычисляли экстенсивные коэффициенты (%), характеризующие отношение частей к целому, а также средние арифметические величины (M) и средние ошибки средних арифметических величин (m) по амплитуде вариационного ряда, применяли корреляционный анализ Спирмена. Вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы протестирована критерием  $\chi^2$ , различие считается достоверным при достигнутом уровне значимости (p) менее 0,05.

### Результаты и их обсуждение

Деформации хода ВСА выявлены у 135 обследованных (38,6%), в 66,7% случаев из них поражение носило двусторонний характер. Извитости левой ВСА были отнесены к патологическим в 18,5% случаев, правой ВСА – в 23,7%. Преобладали женщины (71,1%), средний возраст составил  $58,2 \pm 5,3$  лет ( $p=0,046$ ).

Чаще встречались S-образные извитости ВСА: 61,5% слева и 62,2% справа, из них к патологическим отнесены 13,3% слева и 22,6% справа. В группе перегибов (kinking) были выделены V-образные (8%) и Z-образные (10%) извитости; петлеобразование (koiling) встречалось в

5% случаев. V-образные деформации были патологическими в 73% случаев, Z-образные извитости и петлеобразование во всех наблюдениях являлись патологическими, C-образные деформации – непатологическими.

У большинства пациентов с патологическими деформациями ВСА ускорение Vsist в области наибольшего изгиба по отношению к зоне, находящейся проксимальнее ее, находилось в интервале от 55% до 65%, за исключением пациентов с петлеобразованием (35–45%). При НПИ наблюдалось ускорение Vsist от 30% до 45%. Среднее значение Vsist в области деформации при НПИ составило  $155 \pm 22,5$  см/с слева и  $148 \pm 20,3$  см/с справа, при патологических –  $166 \pm 28,3$  см/с слева и  $174 \pm 30,2$  см/с справа. При сравнительном анализе достоверных различий между абсолютными значениями Vsist при ПИ и НПИ извитостях выявлено не было ( $p=0,16$ ), а значение градиента Vsist в области деформации достоверно выше при ПИ ( $p=0,042$ ).

Снижение скорости кровотока дистальнее зоны извитости до 20% отмечали в 33,3% случаев от всех патологических деформаций, до 25% – в 21,0% случаев, более 30% – у одного пациента (1,8%). При сопоставлении скоростных показателей дистальнее области деформации ВСА с формой ПИ статистически значимой разницы получено не было ( $r=0,32$ ). Достоверной зависимости между Vsist дистальнее деформации ВСА и клиническими проявлениями сосудисто-мозговой недостаточности не выявили ( $r=0,34$ ). Не установили статистически значимой разницы и в скоростных показателях дистальнее деформации у пациентов с неврологической симптоматикой и без нее ( $p=0,26$ ).

При транскраниальном дуплексном сканировании снижение скорости кровотока (ТАМХ) по СМА на стороне деформированной артерии не более 20%, по сравнению с противоположной стороной, выявлено при ПИ в 36,8% случаев от всех патологических деформаций, до 20–25% – в 5,3% и до 30–35% – в 3,5%, у остальных пациентов асимметрии кровотока по СМА выявлено не было. При сравнительном анализе скоростных показателей кровотока (ТАМХ) по СМА в зависимости от формы деформации ВСА статистически значимой разницы не получено ( $r=0,26$ ).

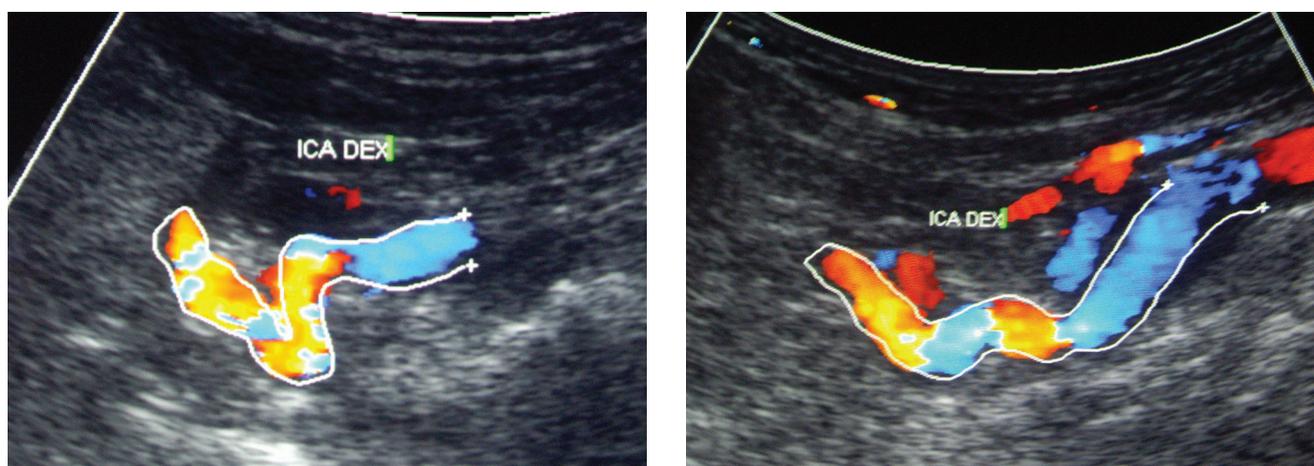
Среди обследованных с ПИ снижение индексов периферического сопротивления отмечалось у 63,2%, снижение резерва цереброваскулярной реактивности в пробе на вазодилатацию – в 26,3% наблюдений от всех ПИ. При сравнении пациентов, перенесших преходящие или

острые нарушения мозгового кровообращения, с пациентами без клинической симптоматики или имеющими неспецифические проявления дисциркуляторной энцефалопатии была получена статистически значимая разница ( $p=0,03$ ) в значениях резерва цереброваскулярной реактивности в пробе на вазодилатацию, который составил  $1,15 \pm 0,05$  и  $1,32 \pm 0,07$  соответственно.

Таким образом, патологические деформации ВСА в большинстве случаев не приводили к появлению перфузионного дефицита в дистальном русле. Четких (как при гемодинамически значимых стенозах) соотношений между формой извитости, выраженностью нарушения кровотока внутри нее и степенью дистального перфузионного дефицита не получено, возможно, в результате достаточной коллатеральной

и функциональной компенсации. Влияние на системную гемодинамику патологических деформаций в большей степени зависит от уровня системного артериального давления, а также от особенностей анатомического строения артериального круга большого мозга, что определяет возможность коллатеральной компенсации [2].

Впервые проведена оценка формы деформации и гемодинамики в области извитости МАШ в вертикальном положении пациента. При деформациях, которые по ультразвуковым признакам были патологическими, в 31,6% случаев форма деформации в вертикальном положении изменялась, трансформируясь в НПИ (рис. 1, 2, 3), в 68,4% наблюдений форма ПИ сохранялась. Именно у данной группы пациентов целесообразно проведение ее хирургической коррекции (рис. 4).



А

Б

Рис. 1. V-образная извитость правой ВСА в горизонтальном положении (а) и трансформация ее формы в вертикальном положении без острых угловых деформаций (б)

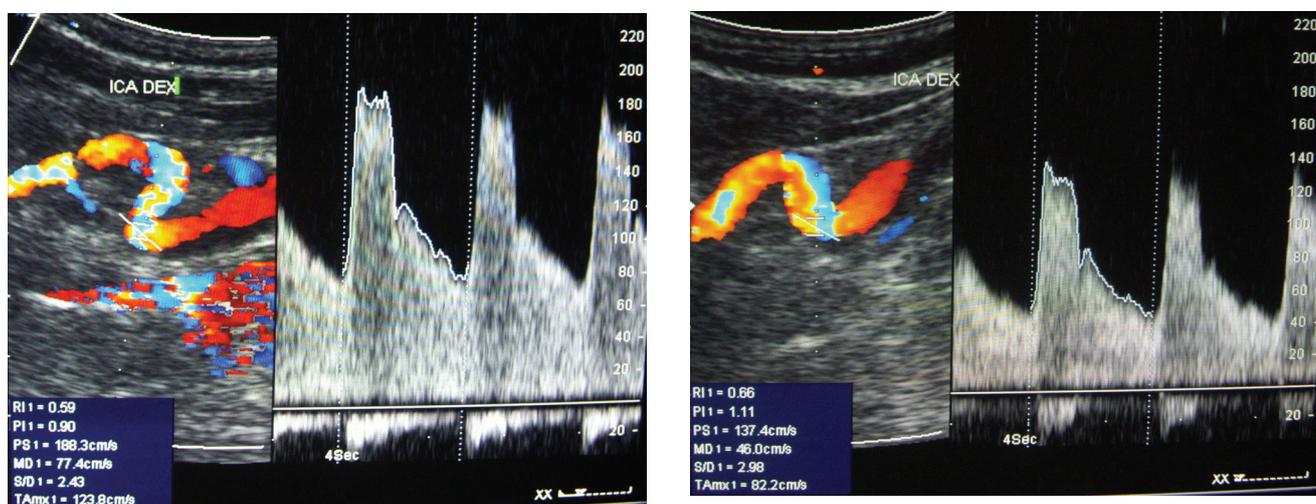
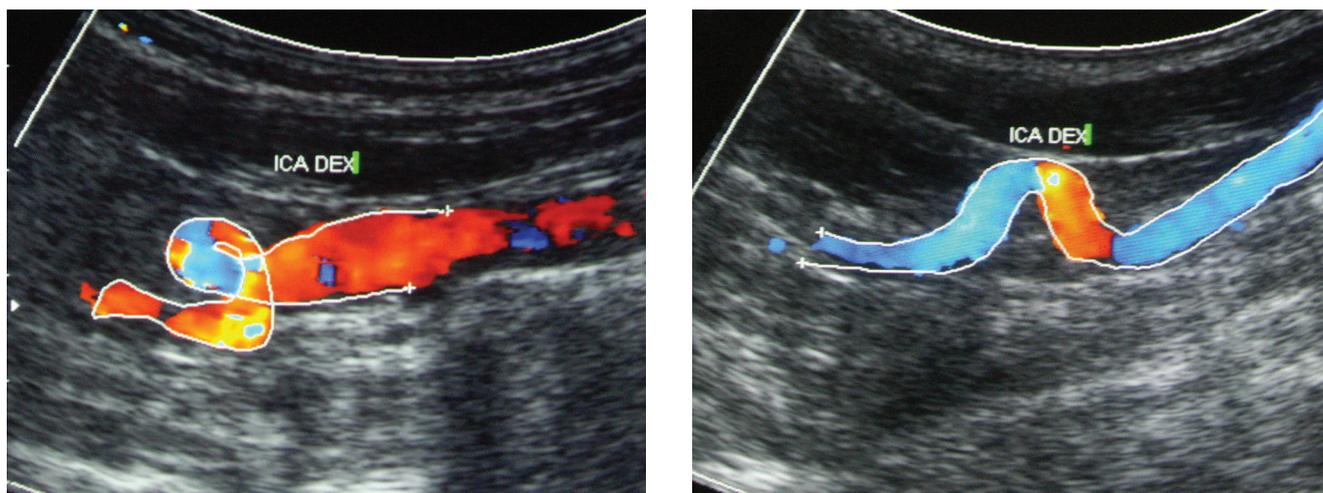
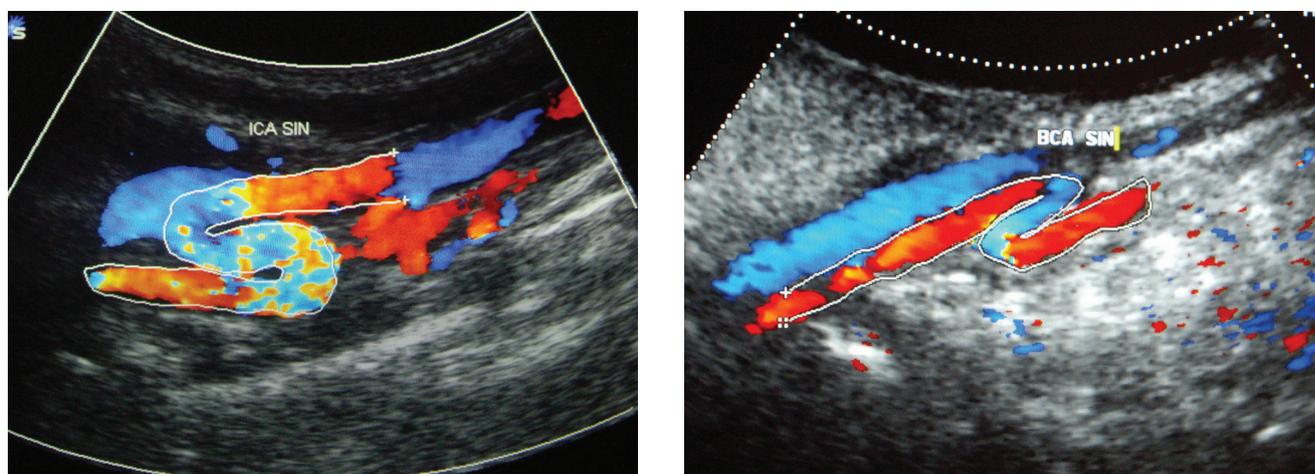


Рис. 2. S-образная извитость правой ВСА с ускорением  $V_{sist}$  до 188 см/с в горизонтальном положении (а) и трансформация ее формы со снижением  $V_{sist}$  до 137 см/с в вертикальном положении (б)



**Рис. 3.** Петлеобразная извитость правой ВСА в вертикальном положении (а) и трансформация ее формы в непатологическую С-образную деформацию в вертикальном положении (б)



**Рис. 4.** Патологические S-образная (а) и Z-образная (б) извитости левой ВСА, не изменяющие форму деформации в вертикальном положении

Ортоstaticкая трансформация была достоверно выше в группе пациентов без клинической симптоматики или с неспецифическими проявлениями сосудисто-мозговой недостаточности, чем у обследованных с преходящими или острыми нарушениями мозгового кровообращения ( $p=0,044$ ).

Приустьевые деформации хода ПА выявлены у 278 человек (79,4%). Извитости левой ПА были отнесены к патологическим в 15,1% случаев, правой ПА – в 8,6%. В 76,3% случаев деформации хода ПА были непатологическими. К НПИ ПА отнесены С-образные (67,0%) и S-образные (9,4%) деформации, к патологическим – V-образные (15,2%) и Z-образные (3,6%) извитости, петлеобразование (4,8%).

У большинства пациентов с ПИ ПА в приустьевом отделе градиент  $V_{sist}$  находился в интервале 50-60%, за исключением пациентов с петлеобразованием (25-30%). Среднее значение  $V_{sist}$  в обла-

сти деформации при НПИ составило  $46 \pm 10,3$  см/с слева и  $38 \pm 6,5$  см/с справа, при патологических –  $92 \pm 15,3$  см/с слева и  $76 \pm 12,5$  см/с справа. Снижения скоростных показателей кровотока дистальнее области деформации в V2-V3-сегментах ПА ниже нормативных значений при НПИ не наблюдали, при ПИ – в единичных случаях (3,0%). Системного дефицита кровотока (снижение скорости кровотока в V4-сегменте ПА и по БА) при приустьевых деформациях ПА выявлено не было.

В ортостазе при приустьевых деформациях, отнесенных к патологическим, в 28,8% случаев форма деформации в вертикальном положении изменялась, трансформируясь в НПИ или извитость полностью выпрямлялась (рис. 5 а, 5 б), что делает ее хирургическую коррекцию нецелесообразной, в 71,2% случаев ортостатической трансформации патологической деформации ПА не наблюдалось (рис. 5 в).

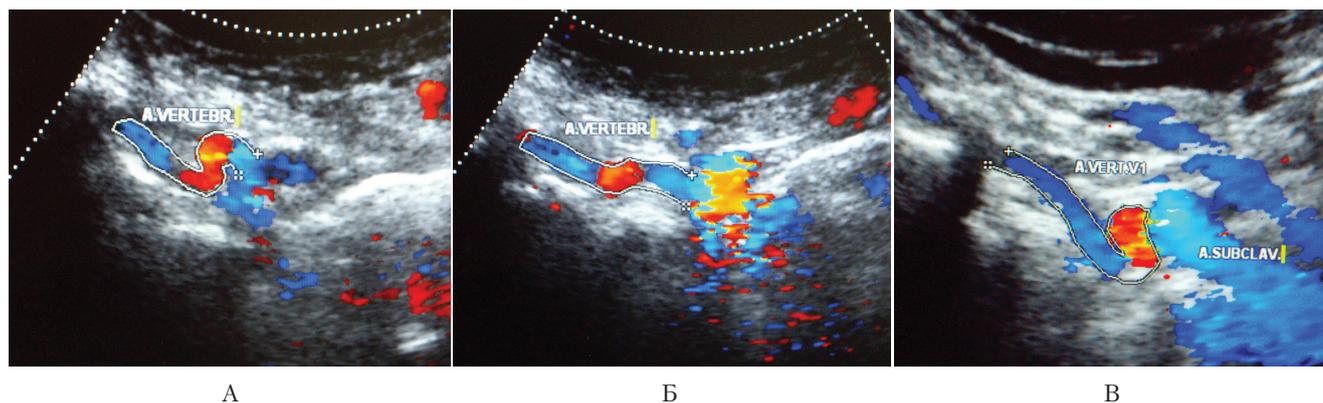


Рис. 5. S-образная извитость ПА в горизонтальном положении (а) и ее прямолинейный ход в вертикальном положении (б). Патологическая V-образная извитость ПА в горизонтальном и вертикальном положении (в)

### Выводы

При ультразвуковом исследовании деформаций магистральных артерий шеи необходимо оценивать локальную гемодинамику в зоне извитости (градиент скоростных показателей в области деформации, турбулентный кровоток, снижение скорости кровотока дистальнее извитости на 20% и более по сравнению с проксимальным отделом артерии) и системную гемодинамическую значимость деформированной артерии (снижение индексов периферического сопротивления, наличие межполушарной асимметрии кровотока по СМА более 20%, снижение уровня цереброваскулярной реактивности).

При проведении цветового дуплексного сканирования пациентам с деформациями артерий необходимо выполнять исследование в горизонтальном и вертикальном положении, учитывая изменения формы и гемодинамики в области извитости в ортостазе.

Результаты ультразвукового исследования должны сопоставляться с клиническими проявлениями деформаций (преходящие нарушения мозгового кровообращения, лакунарные инсульты, их развитие на фоне повышения системного артериального давления, синкопальные состояния).

Сочетание ультразвуковых критериев патологической деформации, отсутствия ортостатической трансформации формы извитости и специфических клинических проявлений у пациентов является показанием к хирургической коррекции измененного сосуда, поэтому большое значение имеет сотрудничество врачей ульт-

развуковой диагностики, неврологов и ангиохирургов.

### Литература

1. *Зиновьева, Г.А.* Патологические деформации магистральных артерий головы // Клиническая неврология. 2009. №4. С. 28–32.
2. *Лосик, И.А.* Значение ультразвуковых методов исследования в диагностике и выборе тактики лечения больных с патологической деформацией внутренней сонной артерии: дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 112 с.
3. *Соковнин, И.Ю.* Роль патологических деформаций каротидных и позвоночных артерий в патогенезе нарушений мозгового кровообращения при сочетанной патологии магистральных артерий головы (клинико-инструментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 149 с.
4. *Beigelman, R, Izaguirre A.M, Robles M. et al.* Are kinking and coiling of carotid artery congenital or acquired? // *Angiology*. 2010. V. 61(1). P. 107–112.
5. *Mumoli, N, Cei M.* Asymptomatic carotid kinking // *Circ J*. 2008. V. 72(4). P. 682–683.
6. *Казанцева, И.В.* Особенности клиники и неврологических проявлений патологической извитости магистральных артерий головы (клиника, патогенез и профилактика ишемических нарушений мозга): дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 88 с.
7. *Казанчан, П.О., Валиков Е.А.* Патологические деформации внутренних сонных и позвоночных артерий. М.: МЭИ, 2005. 136 с.

8. *Скворцова, В.И.*, Евзельман М.А. Ишемический инсульт. Орел, 2006. 404 с.
9. *Koskas, F.*, Kieffer A., Kiffer E. et al. Loops and folds of the carotid and vertebral arteries: indication for surgery // *J. Malad. Vascul.* 1994. V. 19. P. 51–54.
10. *Ladak, H.M.*, Milner J.S., Steinman D.A. Rapid three-dimensional segmentation of the carotid bifurcation from serial MR images // *J. Biomech. Eng.* 2000. V. 122. P. 96–99.
11. *Лобов, М.А.*, Тараканова Т.Ю., Щербакова Н.Е. Врожденные патологические извитости внутренних сонных артерий // Российский педиатрический журнал. 2006. № 3. С. 50–54.
12. *Смирнова, Ю.В.*, Шульц Т.Е. Нарушения мозгового кровообращения при патологической извитости внутренних сонных артерий у детей // Неврологический журнал. 2007. Т. 12, № 2. С. 8–11.
13. *Покровский, А.В.*, Белоярцев Д.Ф., Тимина И.Е. и др. Когда нужно оперировать патологическую деформацию внутренней сонной артерии? // *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2010. Т. 16, № 4. С. 116–122.
14. *Ballotta, E.*, Thiene G., Baracchini C. et al. Surgical vs medical treatment for isolated internal carotid artery elongation with coiling or kinking in symptomatic patients: A prospective randomized clinical study // *J. Vasc. Surg.* 2005. V. 42(5). P. 838–846.
15. *Illuminati, G.*, Calio F.G. et al. Revascularization of the internal carotid artery for isolated, stenotic and symptomatic kinking // *Arch. Surg.* 2003. V. 138. P. 192–197.
16. *Каримов, Ш.И.*, Турсунов Б.З., Суннатов Р.Д. и др. Диагностика и хирургическое лечение патологической деформации сонных артерий // *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2010. Том 16, № 4. С. 108–115.
17. *Аддыхаев, З.А.* Результаты хирургического лечения патологической деформации внутренней сонной артерии: дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 136 с.
18. *Куликова, Н.И.* Отдаленные результаты хирургического лечения патологической извитости внутренней сонной артерии у детей: дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2011. 141 с.
19. *Метелкина, Л.П.* Хирургия аномалий и деформаций позвоночной артерии: дис. ... докт. мед. наук. М., 2000. 180 с.
20. *Паулюкас, П.А.*, Срейкус Л.К., Ряпачка А.А. Диагностика и хирургическое лечение аномалий позвоночных артерий // *Хирургия.* 1990. № 11. С.10–15.
21. *Сокурченко, Г.Ю.*, Горбунов Г.Н., Шнейдер Ю.А. Патологическая извитость сонных и позвоночных артерий: симптоматика, диагностика и хирургическое лечение // Учебное пособие. СПб.: СПбМАПО, 2001. 22 с.
22. *Машковцев, П.С.* Ближайшие и отдаленные сравнительные результаты реконструктивных операций на сонных артериях, выполненных по различным показаниям: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008. 26 с.
23. *Illuminati, G.*, Ricco J.B., Calio F.G. et al. Results in a consecutive series of 83 surgical corrections of symptomatic stenotic kinking of the internal carotid artery // *Surgery.* 2008. V. 143(1). P. 34–139.

*Т.В. Захманова*

*Тел. 8(905)-283-43-65*

*E-mail: tvzakh@mail.ru*

**Т.В. Захманова, В.В. Щедренко, О.В. Могучая** Ортостатическая трансформация извитостей магистральных артерий шеи // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* — 2015. — Том 7, № 2. — С. 45–51.

## ORTHOSTATIC TORTUOSITIS TRANSFORMATION OF THE NECK'S MAIN ARTERIES

<sup>1</sup> T.V. Zakhmatova, <sup>2</sup> V.V. Shchedrenok, <sup>1,2</sup> O.V. Moguchaya

<sup>1</sup> Mechnikov Northwest State Medical University

<sup>2</sup> Russian Polenov Neurosurgical Institute

Among 350 surveyed deformations of internal carotid arteries revealed in 38.6% of cases. At pathological deformation observed acceleration of flow speed indicators from 55% to 65% in part of tortuosity, average value of systolic speeds of a blood flow was  $166 \pm 28.3$  cm/s at the left and  $174 \pm 30.2$  cm/s at the right side. In vertical position in 31.6% of cases at pathological deformation observed transfor-

mation of tortuosity form. Deformation corners became blunt, the gradient of flow speed indicators decreased or was absent, in some cases course of internal carotid arteries became rectilinear. Artificial deformations of vertebral arteries course revealed in 79.4% of people, average value of systolic speed of a blood flow was  $92 \pm 15.3$  cm/s at the left and  $76 \pm 12.5$  cm/s at the right side. In vertical position in deformations of the vertebral arteries, which carried to pathological, in 28.8% of cases a form of deformation was transformed to unpathological tortuosity. Duplex sonography in vertical position in patients with tortuosity discovered new approaches in diagnostics of pathological deformations and defines indications to operative treatment.

**Key words:** color duplex sonography, internal carotid artery, vertebral artery, pathological deformity, no pathological tortuosity.

**Authors**

T.V. Zakhmatova

Tel.: 8(905)-283-43-65

E-mail: tvzakh@mail.ru

T.V. Zakhmatova, V.V. Shchedrenok, O.V. Moguchaya Orthostatic tortuosis transformation of the neck's main arteries // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 45–51.

## ИССЛЕДОВАНИЕ РЕГУЛЯЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

А.Г. Манасян, А.Л. Добкес, С.Г. Манасян, С.Ю. Ермолов, С.В. Сердюков, С.А. Болдуева, А.С. Липунова, Т.В. Ермолова, О.В. Захарова, Д.Н. Никитин

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

В статье представлен новый подход к оценке состояния системы регуляции кровообращения у больных с верифицированным диагнозом: ишемическая болезнь сердца (ИБС), кардиальный синдром Х (КСХ) и гипертоническая болезнь (ГБ) путем модификации известной методики ПАТ (периферическая артериальная тонометрия). Результаты исследований по методике ПАТ больных с различной кардиоваскулярной патологией указывают на особую клиническую значимость не только оценки локальной «дисфункции эндотелия» (по значению известного индекса реактивной гиперемии RHI), но и оценки характера центральной реакции системы регуляции кровообращения. В данной работе показано, что для этого более удобен сравнительно простой показатель  $R_{Ctrl}$  (относительное изменение амплитуды пульсаций кровенаполнения при окклюзионной пробе, выявленное на руке не подвергаемой окклюзии). У пациентов без признаков сердечно-сосудистой патологии значение показателя  $R_{Ctrl}$  было близко к единице. У больных ГБ, как правило, наблюдались значения  $R_{Ctrl} < 1$ , а у больных ИБС, напротив,  $R_{Ctrl} > 1$ . Выявленные различия связаны, предположительно, с изменением соотношения между степенью нарушения периферического кровообращения и степенью сохранности резервов насосной функции сердца. Это позволяет рассматривать индекс  $R_{Ctrl}$  как дополнительный признак, существенный для индивидуального подбора терапии больных с сердечно-сосудистой патологией.

**Ключевые слова:** периферический кровоток, эндотелийзависимая вазодилатация, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, кардиальный синдром Х.

### Введение

Одной из актуальных проблем современной кардиологии является диагностика функционального состояния эндотелия. Известно, что в основе многих заболеваний лежат нарушения микроциркуляции [1]. Особенно выражена их роль в патогенезе болезней сердца и сосудов, легких, печени, почек, головного мозга и других органов с развитой капиллярной сетью. Важность системы микроциркуляции заключается в том, что именно на этом уровне реализуется транспортная функция сердечно-сосудистой системы и обеспечивается транскapиллярный обмен, создающий необходимый для жизни тканевый гомеостаз, который участвует в обеспечении выживания и функционирования организма [2, 3]. Именно на уровне нарушений нормальной регуляции микроциркуляторного кровотока начинается развитие многих патологических процессов [4, 5, 6].

В настоящее время для оценки состояния микроциркуляции крови предложено много разнообразных методов функциональной диагностики и клинико-лабораторных исследований. В частности, методы лазерной доплеровской флоуметрии, биомикроскопии бульбарной конъюнктивы, дуплексного УЗИ с функцио-

нальной пробой, периферической артериальной тонометрии (ПАТ). К известным лабораторным показателям состояния системы микроциркуляции можно отнести: молекулы межклеточной адгезии 2 типа (intercellular adhesion molecule-2, ICAM-2), молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), E-селектин (E-selectin), P-селектин (P-selectin) и sCD40L (soluble CD40 ligand), цитокины – интерлейкин-6 и 18, высокочувствительный C-реактивный белок (hs-CRP) и эндотелин-1 (ET-1) (Deanfield et al., 2005), фактор фон Виллебранда (vWF), ангиотензин I-превращающий фермент (angiotensin I converting enzyme, ACE), препроэндотелин (ET)-1, эндотелин I-превращающий фермент (endothelin I converting enzyme, ECE-1), В-рецепторы эндотелина, эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), фактор транскрипции NF-kB, ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин [Deanfield et al., 2005].

Известные способы оценки нарушения микроциркуляции лабораторными методами достаточно информативны, но имеют ряд недостатков: инвазивность, высокая стоимость определения некоторых показателей, отсутствие единого показателя, характеризующего

систему регуляции микроvasкулярного кровотока.

В последнее время наблюдается расширение области внедрения в клиническую практику способов неинвазивной оценки периферического кровотока, в частности, внедрение метода периферической артериальной тонометрии (ПАТ) («Peripheral arterial tonometry», PAT), реализуемого с помощью комплекса EndoPAT2000 [7-12]. Однако, несмотря на определенные преимущества, методика ПАТ, предлагаемая разработчиками комплекса EndoPAT, имеет существенные ограничения:

- область применения методики ПАТ, указанная в инструкции комплекса EndoPAT2000 строго ограничена, поскольку выявляемый признак нарушения регуляции кровотока (пороговое значение индекса реактивной гиперемии RHI) оптимизирован только под одну задачу – выявление эндотелиальной дисфункции коронарных артерий при ишемической болезни сердца;

- для вычисления индекса RHI требуется выполнить 4 измерения и дополнительно учесть исходную амплитуду пульса, что может привести к повышенной погрешности результатов исследования (к значительному разбросу результатов повторных наблюдений).

### Цель исследования

Разработать способ оценки периферического кровотока у больных с различными нозологическими формами сердечно-сосудистой патологии путем модификации известной методики ПАТ.

### Материалы и методы

В исследование включены 65 пациентов с кардиоваскулярной патологией, разделенных на 3 группы. I группу составили пациенты с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии, (n= 22), средний возраст –  $54 \pm 13$  лет; во II группу были включены пациенты с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) с атеросклеротически измененными коронарными артериями, (n= 17), средний возраст –  $61 \pm 14$  лет; III группа – пациенты с признаками ИБС, но с ангиографически неизменными или малоизмененными коронарными артериями (кардиальный синдром X, КСХ), (n = 26), средний возраст –  $60 \pm 14$  лет. Пациенты данных групп сопоставимы по полу.

Для оценки состояния микроциркуляторной сети и системы регуляции периферического

кровотока наблюдались следующие показатели:

- качественные признаки поражения периферической сети сосудов бульбарной конъюнктивы глаза;

- исходные уровни и относительные изменения амплитуды пульсаций кровенаполнения пальцев рук при выполнении окклюзионной пробы с локальной ишемией в одной из них, измеряемые на руке, подвергаемой окклюзии  $R_{Ocls}$ , и на руке, не подвергаемой окклюзии  $R_{Ctrl}$ , с последующим вычислением двойного отношения  $RR = R_{Ocls} / R_{Ctrl}$  и индекса реактивной гиперемии RHI по системе «ЭндоПАТ 2000».

При обработке полученных данных рассматривались следующие статистические оценки и отображения:

- точечная диаграмма взаимосвязи показателей  $R_{Ocls}$  и  $R_{Ctrl}$  у больных с верифицированным диагнозом ГБ и ИБС;

- функция аппроксимации и коэффициент ковариации зависимости относительных оценок  $R_{Ocls}$  и  $R_{Ctrl}$  от изменений исходной амплитуды пульсаций кровенаполнения пальцев рук;

- частота проявления различных дефектов микроциркуляторной сети у больных с верифицированным диагнозом ГБ, ИБС и КСХ и с разными значениями показателей RR и  $R_{Ctrl}$ ;

- частота (доля) и плотность вероятности случаев запускания капилляров при разных значениях показателей  $R_{Ctrl}$ , RR и RHI.

У каждого больного оценивали фактическое состояние кровеносных сосудов на уровне микроциркуляции с помощью биомикроскопии бульбарной конъюнктивы глаза. Выявлялись следующие дефекты микроциркуляторной сети:

1. Извитость сосудов.
2. Неравномерность калибра.
3. Наличие микроаневризм.
4. Наличие микрокровоизлияний.
5. Замедление кровотока.
6. Ретроградный кровоток.
7. Наличие агрегации эритроцитов.
8. «Патологическая пульсация» сосудов.
9. Запускание капилляров.

Для каждой из рассматриваемых подгрупп пациентов вычислялась доля (P) случаев выявления соответствующих дефектов микроциркуляторной сети. Она рассматривалась как выборочная оценка частоты возникновения таких дефектов. Доверительный интервал оценок частоты определяли на уровне 95 или 90% исходя из объема имеющейся выборки и биномиального распределения оценок, теоретически ожидаемых во всех выборках, аналогичных каждой

из рассматриваемых подгрупп. При повторных сравнениях (с перегруппировкой исследуемых пациентов) учитывалась поправка Бонферрони.

В рамках проводимого исследования верификацию общего поражения микроциркуляторной сети в каждой из рассматриваемых подгрупп осуществляли на основании оценки частоты проявления дефекта «запустение капилляров» (п. 9).

Остальные дефекты рассматривали как дополнительные признаки поражения сосудов. В частности, наличие микроаневризм (п. 3), микрокровоизлияний (п. 4) и особенно агрегации эритроцитов (п. 7), относили к особым факторам риска осложнений. «Патологическая пульсация» сосудов (п. 8) рассматривалась как общий признак повышенного периферического сопротивления.

Извитость сосудов (п. 1) и неравномерность калибра (п. 2) наблюдались почти у всех больных, а ретроградный кровоток (п. 6) был сравнительно редок. Эти обстоятельства не позволили рассматривать значения показателей, соответствующих пп. 1, 2 и 6, как признаки особенностей поражения микроциркуляторной сети при различных заболеваниях ССС. Замедление капиллярного кровотока (п. 5) могло быть связано с самыми разными причинами, поэтому в качестве показателя поражения именно микроциркуляторной сети тоже не рассматривалось.

Для оценки нарушений регуляции капиллярного кровотока (состояния микроциркуляции крови) использовали способ оценки эндотелийзависимой вазодилатации по методике ПАТ. Данная методика основана на выявлении нарушений микроциркуляции путем оценки реакции системы регуляции кровообращения на окклюзионную стресс-пробу (пятиминутную ишемию одной из рук, осуществляемую путем пережатия сосудов плеча окклюзионной манжетой давлением, превышающим систолическое артериальное не менее 60 мм рт. ст.).

В известной модификации ПАТ, реализуемой комплексом EndoPAT 2000, осуществляют оценку «дисфункции эндотелия» (нарушения эндотелийзависимой вазодилатации) с помощью индекса реактивной гиперемии (RHI). Его вычисляют по формуле:

$$RHI = RR * f(M1_{Ocls}),$$

где RR – отношение относительных изменений наполнения пульса на стороне окклюзии и на стороне контроля;

$f(M1_{Ocls})$  – корректирующая функция, зави-

сящая от исходной амплитуды пульсаций кровенаполнения на стороне окклюзии.

Показатель RR (двойное отношение) вычисляют по формуле:

$$RR = R_{Ocls} / R_{Ctrl} = \frac{M2_{Ocls}}{M1_{Ocls}} / \frac{M2_{Ctrl}}{M1_{Ctrl}},$$

где  $M1_{Ocls}$  и  $M2_{Ocls}$  – средняя амплитуда пульса до и после пробы на стороне окклюзии;

$M1_{Ctrl}$  и  $M2_{Ctrl}$  – средняя амплитуда пульса до и после пробы на стороне контроля;

$R_{Ocls}$  и  $R_{Ctrl}$  – относительное изменение амплитуды пульса на стороне окклюзии и на стороне контроля (на руке, не подвергаемой окклюзии).

Значения индекса RHI ниже порога RHI пор. = 1,67 считают признаком «дисфункции эндотелия» коронарных артерий.

В предлагаемой нами модификации методики ПАТ особенности системы регуляции кровообращения выявляют по относительному изменению амплитуды пульсаций кровенаполнения на стороне контроля (руке, не подвергаемой ишемии):

$$R_{Ctrl} = M2_{Ctrl} / M1_{Ctrl},$$

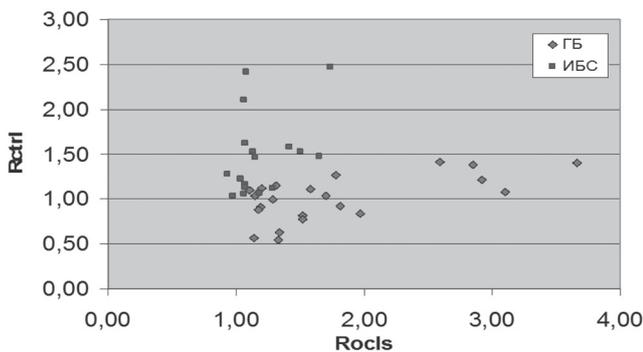
где  $M1_{Ctrl}$  и  $M2_{Ctrl}$  – средняя амплитуда пульсаций кровенаполнения пальцев рук на стороне контроля (на руке не подвергаемой окклюзии) до и после пробы локальной ишемией на стороне окклюзии.

Основное различие двух приведенных модификаций методики ПАТ заключается в том, что показатель RR и индекс RHI характеризуют, согласно исходной методике ПАТ, локальную (местную) реакцию, а показатель  $R_{Ctrl}$  характеризует, как можно полагать, центральную реакцию единой системы регуляции капиллярного кровотока на проведенную пробу с локальной ишемией одной из рук. Наблюдения показывают, что у больных ГБ, ИБС и КСХ значения показателя центральной реакции ( $R_{Ctrl}$ ) более устойчивы (лучше воспроизводятся при повторных оценках), почти не зависят от исходной амплитуды пульсаций кровенаполнения  $M1_{Ctrl}$  и более специфичны по отношению к особенностям общего состояния организма. Показатели локальной реакции (RR или RHI) более лабильны (имеют сравнительно низкую воспроизводимость) и менее специфичны. Эти особенности можно соотнести с тем, что центральная реакция на локальную ишемию носит компенсаторный характер. Она возникает в ответ на недостаточность функции локальной регуляции.

При сохранной локальной регуляции показатель  $R_{Ctrl}$ , как правило, близок к единице. При нарушении локальной регуляции величина  $R_{Ctrl}$  статистически значимо отклоняется от единицы. Направление отклонения (тип центральной компенсаторной реакции) отражает общее состояние сердечно-сосудистой системы (ССС). Эта особенность обеспечивает показателю  $R_{Ctrl}$  дополнительное прогностическое значение.

**Результаты и их обсуждение**

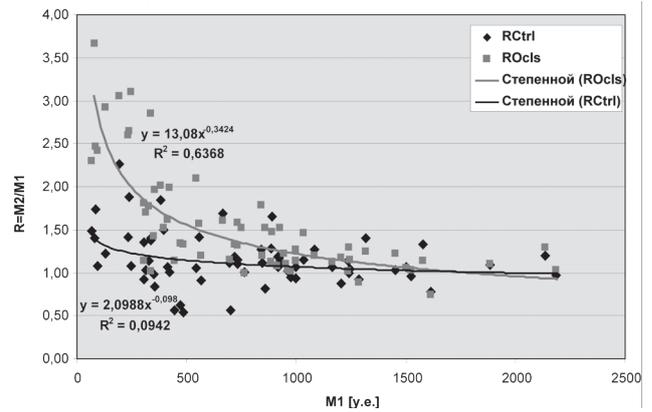
На рисунке 1 представлена точечная диаграмма, отражающая исходные результаты оценок относительного изменения кровенаполнения пальцев рук в ответ на окклюзионную пробу (пробу локальной ишемией) на стороне окклюзии  $R_{Ocls}$  и стороне контроля  $R_{Ctrl}$  у больных ГБ и ИБС. Несмотря на сравнительно небольшой объем представленных выборок, даже на уровне визуальной оценки выявляется качественное различие взаимосвязи этих оценок. На рисунке 2 отражена общая для всех обследуемых пациентов зависимость показателей  $R_{Ocls}$  и  $R_{Ctrl}$  от исходной амплитуды пульса  $M1$ . Как видно из рисунка, на стороне окклюзии эта зависимость сравнительно высока, в то время как на стороне контроля она выражена сравнительно слабо. Эти предварительные наблюдения можно рассматривать как отправную точку, для рассмотрения вопросов о применении методики ПАТ для выявления особенностей состояния системы регуляции кровообращения у больных с различной сердечно-сосудистой патологией и о взаимосвязи получаемых оценок с фактическим состоянием микроциркуляторной сосудистой сети больного.



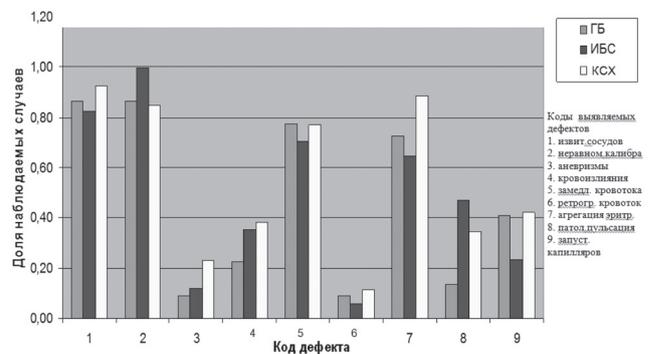
**Рис. 1.** Относительное изменение амплитуды кровенаполнения  $R=M2/M1$  на стороне окклюзии и стороне контроля

Частота случаев поражения микроциркуляторной сети, выявляемых в наших исследованиях методом биомикроскопии бульбарной конъюнктивы при различных заболеваниях ССС,

представлена на рисунке 3. Эти данные рассматривались нами как результат фактических дефектов периферической микроциркуляторной сети кровеносных сосудов, оцениваемых в каждой из исследуемых групп (с заболеваниями ГБ, ИБС и КСХ). Наиболее выраженные различия между указанными группами больных проявились в отношении дефектов с кодами 4, 7, 8 и 9 (микрорывозлияния, агрегация эритроцитов, патологическая пульсация и запустевание капилляров). Для верификации оцениваемых нарушений регуляции капиллярного кровотока наиболее представлен показателем 9 – запустевание капилляров. При ИБС этот дефект был выявлен примерно в 2 раза реже, чем при ГБ и КСХ. Оценка частоты случаев запустевания капилляров при ГБ составила порядка 20% (с оценкой границ доверительного интервала  $DI_{95\%}=8.42\%$ ), а при ИБС и КСХ порядка 40% (с оценками  $DI_{95\%}=19.63\%$  и  $21.61\%$  соответственно).

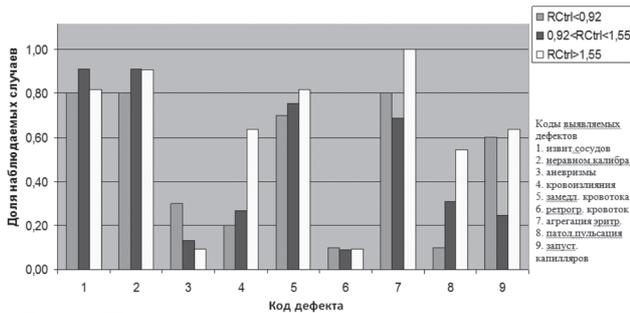


**Рис. 2.** Зависимость реакции  $R$  на окклюзионную стресс-пробу от исходного наполнения пульса  $M1$



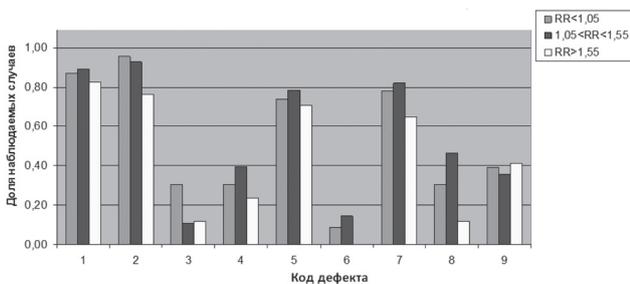
**Рис. 3.** Частота проявления дефектов микроциркуляторной сети при заболеваниях ССС различной этиологии

На рисунках 4 и 5 аналогичным образом показана частота обнаружения дефектов микроциркуляторной сети среди групп с качественно различной оценкой центральной и локальной реакций на пробу с локальной ишемией. Все наблюдаемые пациенты группировались по трем градациям значений показателей  $R_{Ctrl}$  и RR. Как видно, различия между группами, сформированными по оценкам центральной реакции  $R_{Ctrl}$ , гораздо более выражены, чем между группами, сформированными по оценкам локальной реакции RR. Частота проявления запустевания капилляров при выраженных отклонениях показателя  $R_{Ctrl}$  от единицы возрастает почти в 3 раза, в то время как при разных значениях RR или RHI она была практически одинакова. Оценка частоты при значениях  $R_{Ctrl} \approx 0,9..1,5$  составила примерно 22% (ДИ<sub>95%</sub>  $\approx 10..40\%$ ), а при значениях  $R_{Ctrl} < 0,9$  или  $R_{Ctrl} > 1,5$  порядка 60% (ДИ<sub>95%</sub>  $\approx 40..80$ ).



**Рис. 4.** Частота выявления дефектов периферической микроциркуляторной сети при различной центральной реакции системы регуляции капиллярного кровотока

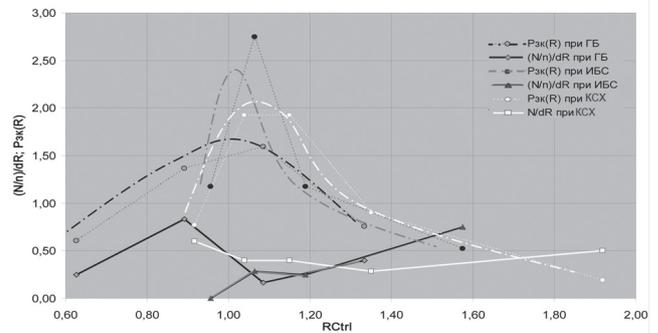
На рисунке 4 важно отметить и то, что выраженное увеличение показателя  $R_{Ctrl}$  соответствует многократному увеличению частоты микрокровоизлияний (код 4) и 100%-ному выявлению агрегации эритроцитов (код 7). Во всем диапазоне наблюдаемых значений показателя  $R_{Ctrl}$  при его увеличении резко возрастала и частота патологической пульсации артериол (код 8).



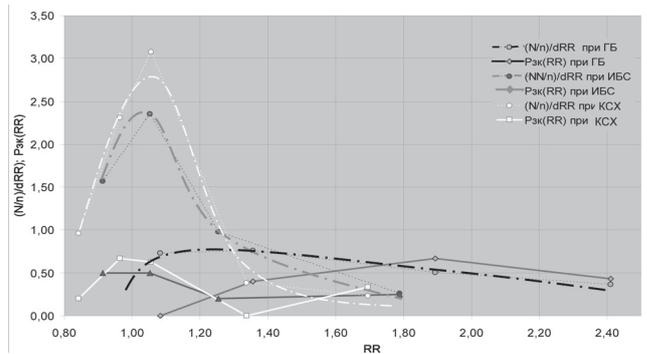
**Рис. 5.** Частота выявления дефектов периферической микроциркуляторной сети при различной локальной реакции системы регуляции капиллярного кровотока

Различия между группами с разными значениями показателя RR, представленные на рисунке 5, выражены гораздо слабее и не так специфичны, как между группами с разными значениями  $R_{Ctrl}$  на рисунке 2. Еще менее выражены эти различия при рассмотрении индекса RHI.

На рисунках 6, 7 и 8 представлены данные о распределении оценок центральной и локальной реакций ( $R=R_{Ctrl}$ , RR и RHI) в группах больных с диагнозом ГБ, ИБС и КСХ. Сплошными линиями соединены точки соответствующие среднему значению показателя реакции на пробу локальной ишемией ( $R_i$ ) в  $i$ -ой подгруппе пациентов (со значениями  $R$  в диапазоне  $R_i$ ), и доле пациентов из этой подгруппы, у которых наблюдается «запустевание капилляров» ( $P_{зк} = N_{зк} / N_i$ ). Пунктиром намечена ориентировочная линия аппроксимации функции плотности распределения рассматриваемого показателя  $R$  ( $\psi R = P_{ij} / \Delta R_{ij}$ ), характерная для больных ГБ, ИБС и КСХ. Здесь  $P_{ij} = N_{ij} / n_j$  – относительная численность подгрупп соответствующих выделенным поддиапазонам  $\Delta R_{ij}$  рассматриваемого параметра  $R$  ( $R_{Ctrl}$ , RR, или RHI). Индексы  $j$  и  $i$  соответствуют номеру групп с разным типом заболевания ( $C_j$ ) и номеру поддиапазона значений показателя  $R$  ( $\Delta R_{ij}$ ).



**Рис. 6.** Зависимость  $P_{зк}(R_{Ctrl})$  и распределение  $\psi_{R_{Ctrl}} \approx P_{зк} / dR_{Ctrl} = (N_{зк} / n_j) / dR_i$  при различных типах заболевания ССС



**Рис. 7.** Распределение  $(N/n)/dRR$  и график  $P_{зк}(RR)$  при различных заболеваниях ССС

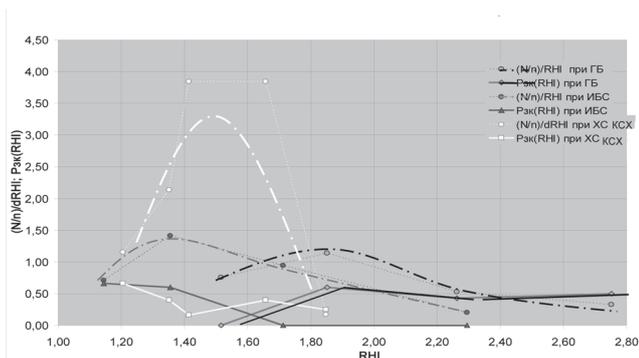


Рис. 8. Распределение (N/n)/dRNI и график Rzk (RNI) при различных заболеваниях ССС

В таблицах 1, 2 и 3 представлены числовые значения выборочных оценок частоты запустевания капилляров  $R_{zkij}$  с указанием их доверительных интервалов  $ДИ_{90\%}$ , соответствующих им поддиапазонов  $\Delta R_{ij}$  и относительной численности соответствующих им подгрупп  $P_{ij} = N_{ij}/n_j$ .

Как видно из таблиц, несмотря на малочисленность подгрупп  $n_{ij}$ , соответствующих определенному j-му заболеванию ( $C_j$ ) и i-му диапазону ( $\Delta R_{ij}$ ), выявляемые в этих подгруппах различия выборочных оценок  $R_{zk}$  статистически значимы и в целом отражают характер взаимосвязи между реакцией системы регуляции кровообращения

на пробу локальной ишемией R ( $R_{Ctrl}$ , или RR, или RNI) и частотой проявления дефектов поражения микроциркуляторной сети  $R_{zk} = f(R)$ .

Из рисунка 6 и таблицы 1 видно, что в случаях ГБ при умеренной центральной реакции ( $R_{Ctrl} \approx 1,0..1,2$ ) частота выявления запустевания капилляров была сравнительно невелика –  $R_{zk} \approx 15\%$  ( $ДИ_{90\%} \approx 0..30\%$ ), а при выраженной ( $R_{Ctrl} \approx 0,8..1,0$  или  $R_{Ctrl} \approx 1,2..1,5$ ) она достигала значений, соответственно,  $R_{zk} \approx 80\%$  ( $ДИ_{90\%} \approx 70..99\%$ ) или  $R_{zk} \approx 40\%$  ( $ДИ_{90\%} \approx 20..60\%$ ).

В случаях КСХ подобная тенденция сохранялась, но была менее выражена. Минимум оценок частоты запустевания капилляров  $R_{zk} \approx 30\%$  ( $ДИ_{90\%} \approx 10..40\%$ ) смещался в область более высоких значений показателя центральной реакции  $R_{Ctrl} \approx 1,2..1,4$ .

При ИБС наблюдалась качественно иная зависимость – крайне редкие случаи с  $R_{Ctrl} < 1,0$  и практически монотонное возрастание  $R_{zk}$  от 0 до 75% (от  $ДИ_{90\%} \approx 0..50\%$  до  $ДИ_{90\%} \approx 50..100\%$ ) при увеличении  $R_{Ctrl}$  от 1,0 до 1,8.

Из рисунков 7 или 8, и таблиц 2 или 3 видно, что характер зависимости  $R_{zk} = f(R)$  при рассмотрении показателей локальной реакции на пробу ишемией ( $R = RR$  или  $R = RNI$ ) качественно отличается от того, что наблюдается при рассмотрении показателя центральной реакции ( $R = R_{Ctrl}$ ).

Таблица 1

Дискретные распределения  $P_{ij}$  оценок центральной реакции  $R_{Ctrl}$  и зависимости  $R_{zk} = f(R_{Ctrl})$  в группах с ГБ, ИБС и КСХ

Заболевание $C_j$	Диапазон $dR_{ij}$	$R_{Ctrl}$		$P_{ij} = N_{ij}/n_j$	$R_{zkij} = (N_{zki}/n_i)j$	$ДИ_{90\%}^*$	
		От	До			$R_{zkmin}$	$R_{zkmax}$
C1=ГБ $n_j=22$	dR11	0,50	0,80	0,18	0,25	0,0	0,5
	dR 21	0,80	1,00	0,27	0,83	0,7	1,0
	dR31	1,00	1,20	0,32	0,14	0,0	0,3
	dR41	1,20	1,50	0,23	0,40	0,2	0,6
C2=ИБС $n_j=17$	dR 12	0,90	1,00	0,12	0,00	0,0	0,5
	dR22	1,00	1,10	0,41	0,29	0,1	0,4
	dR32	1,10	1,35	0,24	0,25	0,0	0,5
	dR42	1,35	1,80	0,24	0,75	0,5	1,0
C3=КСХ $n_j=26$	dR13	0,75	1,00	0,19	0,60	0,4	0,8
	dR23	1,00	1,10	0,19	0,40	0,2	0,6
	dR33	1,10	1,20	0,19	0,40	0,2	0,6
	dR43	1,20	1,40	0,27	0,29	0,1	0,4
	dR53	1,40	2,30	0,15	0,50	0,3	0,7

\*  $ДИ_{90\%}$  – Доверительный интервал оценок частоты (вероятности) запустевания капилляров при принятом уровне значимости  $\alpha \approx 10\%$ . Определен в предположении биномиального распределения выборочных оценок частоты  $R_{zk}$ .

**Дискретные распределения  $P_{ij}$  оценок локальной реакции RR и зависимости  $P_{zk}=f(RR)$  в группах с ГБ, ИБС и КСХ**

Заболевание $C_j$	Диапазон $dR_{ij}$	RR		$P_{ij}=N_{ij}/n_j$	$P_{zkij}=(N_{zki}/n_i)_j$	ДИ <sub>90%</sub> *	
		От	До			$P_{zkmin}$	$P_{zkmax}$
C1=ГБ $n_j=22$	dR11	1,00	1,25	0,18	0,00	0,0	0,3
	dR 21	1,25	1,55	0,23	0,40	0,2	0,6
	dR31	1,55	2,00	0,23	0,67	0,5	0,8
	dR41	2,00	3,00	0,36	0,43	0,3	0,6
C2=ИБС $n_j=17$	dR 12	0,85	1,00	0,24	0,50	0,3	0,8
	dR22	1,00	1,10	0,24	0,50	0,3	0,8
	dR32	1,10	1,40	0,29	0,20	0,0	0,4
	dR42	1,40	2,30	0,24	0,25	0,0	0,5
C3=КСХ $n_j=26$	dR13	0,70	0,90	0,19	0,20	0,0	0,4
	dR23	0,90	1,00	0,23	0,67	0,5	0,8
	dR33	1,00	1,10	0,31	0,63	0,5	0,8
	dR43	1,10	1,50	0,15	0,00	0,0	0,3
	dR53	1,50	2,00	0,12	0,33	0,0	0,7

\* ДИ<sub>90%</sub> – Доверительный интервал оценок частоты (вероятности) запустевания капилляров при принятом уровне значимости  $\alpha \approx 10\%$ . Определен в предположении биномиального распределения выборочных оценок частоты  $P_{zk}$ .

Таблица 3

**Дискретные распределения  $P_{ij}$  оценок локальной реакции RHI (индекса реактивной гиперемии по методике ЭнодоПАТ 2000) и зависимости  $P_{zk}=f(RHI)$  в группах с ГБ, ИБС и КСХ**

Заболевание $C_j$	Диапазон $dRHI_{ij}$	RHI		$P_{ij}=N_{ij}/n_j$	$P_{zkij}=(N_{zki}/n_i)_j$	ДИ <sub>90%</sub> *	
		От	до			$P_{zkmin}$	$P_{zkmax}$
C1=ГБ $n_j=22$	dR11	1,40	1,70	0,23	0,00	0,0	0,2
	dR 21	1,70	1,90	0,23	0,60	0,4	0,8
	dR31	1,90	2,50	0,32	0,43	0,3	0,6
	dR41	2,50	3,20	0,23	0,60	0,4	0,8
C2=ИБС $n_j=17$	dR 12	1,00	1,25	0,18	0,67	0,3	1,0
	dR22	1,30	1,50	0,35	0,60	0,5	0,8
	dR32	1,50	1,75	0,24	0,00	0,0	0,3
	dR42	1,75	2,90	0,24	0,00	0,0	0,3
C3=КСХ $n_j=26$	dR13	1,10	1,30	0,23	0,67	0,5	0,8
	dR23	1,30	1,39	0,19	0,40	0,2	0,6
	dR33	1,39	1,45	0,23	0,17	0,0	0,3
	dR43	1,45	1,50	0,19	0,40	0,2	0,6
	dR53	1,50	2,40	0,15	0,25	0,0	0,5

\* ДИ<sub>90%</sub> – Доверительный интервал оценок частоты (вероятности) запустевания капилляров при принятом уровне значимости  $\alpha \approx 10\%$ . Определен в предположении биномиального распределения выборочных оценок частоты  $P_{zk}$ .

В частности, для группы с ГБ зависимость  $R_{зк}=f(RHИ)$  была выражена слабо. При небольших значениях индекса реактивной гиперемии RHИ (от 1,4 до 1,7) запустевания капилляров вообще не было обнаружено. В широком диапазоне более высоких значений RHИ от 1,7 до 3,2  $R_{зк}$  сохранялось на примерно постоянном уровне (порядка 50%).

В группе с ИБС, напротив, высокий уровень  $R_{зк}$  (порядка 60%) наблюдался в диапазоне малых значений RHИ от 1,2 до 1,5. А при значениях выше 1,5 и до 2,9 запустевания капилляров выявлено не было.

И, наконец, в группе с КСХ при начальном возрастании значений RHИ от 1,1 до 1,45 наблюдалось снижение  $R_{зк}$  – от 67% ( $ДИ_{90\%} \approx 50..80\%$ ) до 17% ( $ДИ_{90\%} \approx 0..30\%$ ) и при дальнейшем росте значений RHИ от 1,45 и до 2,4, значение  $R_{зк}$  оставалось на сравнительно низком уровне (порядка 30%).

Если исходя из имеющихся данных наметить кривые плотности распределения различных показателей реакции ССС на пробу локальной ишемией  $\psi R$  среди больных ГБ, ИБС и КСХ, то можно отметить следующее:

1. Распределение показателя центральной реакции  $\psi R_{ctrl}$  при ГБ близко к распределению нормального вида со средним значением вблизи значения  $R_{ctrl} = 1$  и стандартным отклонением  $\sigma R_{ctrl} \approx 0,2$ . Вероятность отклонения  $R_{ctrl}$  от единицы в ту или иную сторону примерно одинакова (50 на 50%).

2. При ИБС и КСХ распределение  $\psi R_{ctrl}$  ассиметрично, с вершиной в области значений, близких к  $R_{ctrl} \approx 1,1$ . Вероятность обнаружить значение  $R_{ctrl} < 1,0$  не велика. При этом в группе с КСХ распределение  $\psi R_{ctrl}$  существенно шире, чем в группе с обычной формой ИБС (с выявленным атеросклеротическим поражением венечных артерий).

3. Распределение показателя локальной реакции (в частности, индекса реактивной гиперемии RHИ, выдаваемого комплексом ЭндоПАТ 2000) RHИ, в группах с ИБС и ГБ было ассиметричным и размытым, но в группе с КСХ оно оказалось более компактным и близким к нормальному виду. Мода распределения индекса RHИ в группах с ГБ, ИБС и КСХ располагается, соответственно, вблизи значений  $RHИ_{Mod} \approx 1,8; 1,4$  и  $1,5$ .

Исходя из отмеченных особенностей распределения  $R$ , можно подтвердить, что показатель RHИ действительно специфичен для случаев выявления КСХ. По версии разработчиков ком-

плекса ЭндоПАТ 2000 это соответствует его прямому назначению. Но для дифференциации случаев ГБ в различных сочетаниях с ИБС более информативным представляется показатель  $R_{ctrl}$ . Эти утверждения корреспондируются с наблюдаемыми при разных заболеваниях специфическими особенностями взаимосвязи показателей фактического поражения микроциркуляторной сосудистой сети  $R_{зк}$  и реакции системы регуляции капиллярного кровотока на пробу локальной ишемией  $R$ . В частности, для показателя центральной реакции  $R_{зк} = f(R_{ctrl})$  и для показателя локальной реакции  $R_{зк} = f(RHИ)$ .

Полученные данные вполне соответствуют представлениям о наличии двух, дополняющих друг друга механизмов единой системы регуляции капиллярного кровотока – локальном и центральном. Локальная (эндотелийзависимая) регуляция кровотока обеспечивает специфический отклик на изменения условий клеточного обмена веществ в области рассматриваемого органа или сегмента тела. Центральная регуляция обеспечивает системный, не специфический отклик и активизируется тогда, когда локальные механизмы недостаточно активны (не обеспечивают в должной мере адекватную локальную регуляцию кровотока).

Методика ПАТ позволяет оценить значения показателей, характеризующих реакцию механизмов и локальной, и центральной регуляции кровотока на достаточно жесткую локальную пробу (в частности, показателей RHИ и  $R_{ctrl}$ ). При этом центральная реакция рассматривается как компенсаторная. Если локальная реакция сохранена, то можно ожидать, что центральная реакция будет минимальна и амплитуды пульсаций кровенаполнения на стороне контроля почти не изменятся ( $R_{ctrl} \approx 1,0$ ). Если локальная реакция по тем или иным причинам ослаблена, то наблюдаются отклонения этого показателя либо в сторону уменьшения ( $R_{ctrl} < 1,0$ ), либо в сторону увеличения ( $R_{ctrl} > 1,0$ ). Направление отклонения можно соотнести с сохранностью резервов центральной гемодинамики. В частности, можно предположить, что при достаточном резерве неспецифическая центральная реакция на локальную пробу направлена на раскрытие периферии, на общее уменьшение периферического сопротивления. Это проявляется в снижении амплитуды пульсаций кровенаполнения на не подвергаемой пробе «стороне контроля» ( $R_{ctrl} < 1,0$ ). При недостаточном резерве насосной функции сердца центральная реакция, напротив, ведет к «обкрадыванию конечностей» в

пользу жизненно важных центральных органов, к общему увеличению периферического сопротивления. Это проявляется в увеличении амплитуды пульсаций кровенаполнения на стороне контроля ( $R_{Ctrl} > 1,0$ ).

По нашим наблюдениям, при ИБС абсолютно преобладают значения  $R_{Ctrl} > 1$ , а при ГБ почти у половины пациентов (45%) наблюдались значения  $R_{Ctrl} < 1$ . На аналогичных рисунках 7 и 8, построенных для оценок локальной реакции RR и индекса RHI, подобные физиологически объяснимые особенности выявить труднее.

Таким образом, оценка центральной реакции позволяет лучше учесть специфику заболевания и может использоваться не только у пациентов с предполагаемым диагнозом КСХ, но и при других нозологиях. Оценка центральной реакции более устойчива, информативна и не требует коррекции (практически не зависит от исходной амплитуды кровенаполнения).

В распределении оценок  $R_{Ctrl}$  (рис. 6) наиболее отчетливо проявляется и ожидаемое различие между группами с ИБС и КСХ. При КСХ распределение оценок  $R_{Ctrl}$  шире и смещено в сторону более высоких значений. Это вполне соответствует гипотезе о преобладающем проявлении «дисфункции эндотелия» (нарушений локальной регуляции капиллярного кровотока) именно в случаях КСХ.

Оценка центральной реакции (величина  $R_{Ctrl}$ ) позволяет выявить общий признак нарушения капиллярного кровотока различного генеза (при различных заболеваниях). Таким признаком служит критическое отклонение величины  $R_{Ctrl}$  от единицы. Значения  $R_{Ctrl}$  близкие к единице соответствуют минимальной центральной реакции, что свидетельствует о сохранности функции локальной регуляции капиллярного кровотока. Указанное положение сохраняется, несмотря на возможный разнонаправленный характер нарушений регуляции капиллярного кровотока при различных заболеваниях.

Для уточнения диагностических порогов и клинического значения отклонений оценки  $R_{Ctrl}$  от единицы по каждому из качественно различных видов заболевания требуется провести свое статистическое исследование, подобное тому, которое разработчики комплекса EndoPAT 2000 выполнили для задач выявления «дисфункции эндотелия» коронарных сосудов.

В общем случае выявления нарушений регуляции капиллярного кровотока методом ПАТ оценка локальной реакции (RR или RHI) менее представительна, чем оценка центральной

реакции ( $R_{Ctrl}$ ). Последняя характеризует «дисфункцию» механизмов локальной регуляции по активизации компенсаторных механизмов центральной регуляции кровообращения. Такая оценка более воспроизводима, может быть получена с меньшей инструментальной и методической погрешностью. Помимо этого, направление отклонения оценки  $R_{Ctrl}$  от единицы можно трактовать как проявление различного типа компенсаторной реакции организма. Значения существенно меньшие единицы можно трактовать как признак «раскрытия периферии» (снижения периферического сопротивления). Значения существенно выше единицы – как признак «обкрадывания периферии» (повышения периферического сопротивления).

В общем случае выявления нарушений регуляции капиллярного кровотока методом ПАТ оценка локальной реакции (RR или RHI) менее представительна, чем оценка центральной реакции ( $R_{Ctrl}$ ). Последняя характеризует «дисфункцию» механизмов локальной регуляции по активизации компенсаторных механизмов центральной регуляции кровообращения. Значение показателя  $R_{Ctrl}$  может быть получена со сравнительно меньшей инструментальной и методической погрешностью, чем значение RHI, поскольку оно практически не связано с исходной амплитудой пульсаций кровенаполнения пальцев и для его вычисления достаточно выполнить только два измерения (для вычисления RHI требуется выполнить 5 аналогичных измерений). Помимо этого, направление отклонения оценки  $R_{Ctrl}$  от единицы можно трактовать как проявление различного типа компенсаторной реакции организма. Значения существенно меньшие единицы можно трактовать как признак «раскрытия периферии» (снижения периферического сопротивления). Значения существенно выше единицы – как признак «обкрадывания периферии» (повышения периферического сопротивления).

### Заключение

1. Предлагаемая модификация известной методики ПАТ с оценкой центральной реакции на пробу локальной ишемией по показателю  $R_{Ctrl}$  позволяет выявить общие особенности системы регуляции периферического кровотока, а не только локальную дисфункцию эндотелия, оцениваемую по показателю RHI или RR. Показатель  $R_{Ctrl}$  позволяет с единых позиций интерпретировать результаты исследований по методике ПАТ при заболеваниях ССС различной этиологии.

2. Предложенный показатель  $R_{\text{Ctrl}}$  позволяет проводить исследование системы регуляции периферического кровотока в более широкой области клинических случаев и с меньшей инструментальной и методической погрешностью, чем известный показатель RHI или RR.

3. У исследованных нами больных оценка центральной реакции на пробу с локальной ишемией позволяет выявить не только признак дисфункции механизмов локальной регуляции периферического кровотока, но и характер компенсаторной реакции со стороны центральной гемодинамики, в частности, компенсацию по типу «раскрытия периферии» и интенсификации насосной функции сердца или, напротив, по типу «обкрадывания периферии» для резервирования притока крови к сердцу и другим важнейшим органам жизнеобеспечения. Это позволяет рассматривать значение показателя  $R_{\text{Ctrl}}$  как дополнительный признак, существенный для индивидуального подбора терапии больных с сердечно-сосудистой патологией.

### Литература

1. Macro and microcirculation damage and incident hypertension: predictors of progression? / A. Reklou, A. Lazaridis, B. Nikolaidou [et al.] // J Hypertens. – 2014. – Vol. 32, № 5. – P. 1154.

2. Патофизиология / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – Т. 1. – 848 с.

3. A pivotal role of nitric oxide in endothelial cell dysfunction / MS. Goligorsky, E. Noir, H. Tsukahara [et al.] // Acta. Physiol. Scand. – 2000. – Vol. 168, № 1. – P. 33–40.

4. Boudier, HA. Hypertension and microcirculation / HA. Boudier // Arch Mal Coeur Vaiss. – 2002. – Vol. 95. – P. 17–22.

5. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? / B.I. Levy, G. Ambrosio, A.R. Pries [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 735–740.

6. The microcirculation and hypertension / HA. StruijkerBoudier, JL. le Noble, MW. Messing [et al.] // J Hypertens Suppl. – 1992. – Vol. 10, № 7. – P. 147–156.

7. Dyslipidemia is associated with sympathetic nervous activation and impaired endothelial function in young females / E. Lambert, N. Straznicki, CI. Sari [et al.] // Am J Hypertens. – 2013. – Vol. 28, № 2. – P. 250–256.

8. Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients / Y. Matsuzawa, S. Sugiyama, H. Sumida [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2013. – Vol. 2, № 6.

9. Peripheral-arterial tonometry for assessing endothelial function in relation to dietary habits / G. Cioni, M. Boddi, C. Fatini [et al.] // J Investig Med. – 2013. – Vol. 61, № 5. – P. 867–871.

10. Poredos, P. Testing endothelial function and its clinical relevance / P. Poredos, MK. Jezovnik // J AtherosclerThromb. – 2013. – Vol. 20, № 1. – P. 1–8.

11. Role of aliskiren on arterial stiffness and endothelial function in patients with primary hypertension / I. Bonadei, E. Vizzarda, A. D'Aloia [et al.] // J ClinHypertens (Greenwich). – 2014. – Vol. 16, № 3. – P. 202–206.

12. The effects of vitamin D repletion on endothelial function and inflammation in patients with coronary artery disease / SI. Sokol, V. Srinivas, JP. Crandall [et al.] // Vasc Med. – 2013. – Vol. 18, № 5. – P. 51.

А.Г. Манасян

Тел.: 8 (921) 781-90-05

E-mail: inlab10@mail.ru

А.Г. Манасян, А.Л. Добкес, С.Г. Манасян, С.Ю. Ермолов, С.В. Сердюков, С.А. Болдуева, А.С. Липунова, Т.В. Ермолова, О.В. Захарова, Д.Н. Никитин Исследование регуляции периферического кровотока у пациентов с сердечно-сосудистой патологией // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 2. – С. 52–62.

**STUDY THE REGULATION OF PERIPHERAL BLOOD FLOW  
IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISORDERS**

*A.G. Manasyan, A.L. Dobkes, S.G. Manasyan, S.U. Ermolov, S.V. Serdyukov, S.A. Boldueva,  
A.S. Lipunova, T.V. Ermolova, O.V. Zaxarova, D.N. Nikitin*

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

A new approach to evaluating of the state of cardiovascular system for patients with verified diagnosis of coronary heart disease (CHD), cardiac syndrome X (COAG) and hypertension (GB) by modification of known techniques of the PAT (peripheral arterial tonometry) is represented in the article. The results of studies by the method of us PAT patients with various cardiovascular disease indicate a particular clinical significance is not only the assessment of local «endothelial dysfunction» (the known value of reactive hyperemia index RHI), but also assess the nature of the Central system response regulation of blood circulation. In the article it is shown that more convenient for this relatively simple measure  $R_{Ctrl}$  (relative change in the amplitude of pulsations in case of occlusion of the blood supply to the sample identified on the hand are not subjected to occlusion). For patients without evidence of cardiovascular disease the index value  $R_{Ctrl}$  was close to unity. The hypertensive patients, as a rule, observed values of  $R_{Ctrl} < 1$ , and in CHD patients, in contrast,  $R_{Ctrl} > 1$ . The differences associated, presumably, with the changing balance between the degree of disturbance of peripheral blood circulation and degree of preservation of the reserves of the pumping function of the heart. This allows to consider the index  $R_{Ctrl}$  as an additional feature, an essential for individual selection of therapy in patients with cardiovascular pathology.

**Keywords:** peripheral blood, endothelium-dependent vasodilation, ischemic heart disease, hypertension, cardiac syndrome X.

**Authors**

A.G. Manasyan  
Tel.: 8 (921) 781-90-05  
E-mail: inlab10@mail.ru

O.S. Bulgakova, V.I. Nikolaev, N.P. Denisenko, O.P. Sibilev The coping strategies choice in the psycho-emotional stress among men and women outside of marriage // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 52–62.

## ПОСТИНФАРКТНЫЕ РАЗРЫВЫ СЕРДЦА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛИНИКА (ПО МАТЕРИАЛАМ НИИ СП ИМ. И.И. ДЖАНЕЛИДЗЕ)

*Е.Ю. Ковальчук, В.В. Сорока, А.В. Рысев*

Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Выделение факторов риска постинфарктного разрыва сердца позволяет выявить группы пациентов с наиболее высокой вероятностью его развития. В свою очередь, обобщение и анализ данных эпидемиологических исследований и факторов риска дает возможность выделить наиболее информативные предикторы вероятности постинфарктного разрыва сердца. В сообщении содержится эпидемиологическая и клиническая информация о 81 случае постинфарктного разрыва сердца, произошедшем в НИИ СП им.И.И.Джанелидзе в период с 2009 по 2012 г. и подтвержденном результатами патологоанатомических исследований. Проанализирована коморбидность у пациентов с ОИМ, осложнившимся разрывом миокарда.

**Ключевые слова:** разрыв сердца, инфаркт миокарда, коморбидность.

### Введение

В последние годы наиболее распространенной причиной смерти в мире стали хронические неинфекционные заболевания, прежде всего – сердечно-сосудистые. В свою очередь, среди последних превалирует ишемическая болезнь сердца (ИБС). Крайнее проявление ишемической болезни сердца – инфаркт миокарда. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) становится непосредственной причиной смерти более чем в 30 % случаев, при этом от двух третей до трех четвертей фатальных исходов происходит на догоспитальном этапе. Одно из наиболее грозных и в подавляющем большинстве случаев фатальных осложнений ОИМ – разрыв сердца. Полностью исключить вероятность развития осложнений острого инфаркта миокарда (ОИМ) на современном этапе развития медицины невозможно. Кардиогенный шок, механические осложнения (прежде всего – разрыв сердца) и осложнения ятрогенного генеза – главные причины смерти в больнице среди больных ОИМ [1; 2; 3; 4].

Подавляющее большинство постинфарктных разрывов сердца (РС) происходит в первые две недели, и в подавляющем же большинстве случаев их исход фатален. Чаще всего – в 80 – 95 % случаев – развивается разрыв свободной стенки левого желудочка [5]. Наиболее распространенной формой является внезапный разрыв с обширным кровоизлиянием в перикард [6; 7], и благоприятный исход возможен лишь при применении агрессивной диагностической и хирургической тактики [2]. Как правило, каждый такой случай становится предметом разбора в научной статье [7; 8; 9 10]. Частота развития

РС оценивается по-разному. Если специалисты из экономически развитых стран говорят о 2,8 – 7,3 % [2; 8; 11], то отечественные – о 7,5 – 30,0 % [12; 13; 14].

### Актуальность

Оценка прогноза постинфарктного разрыва сердца на сегодняшний день базируется на множестве разрозненных факторов, четкие критерии прижизненной его диагностики отсутствуют. Таким образом, актуальность проблемы определяется широкой распространенностью ишемической болезни сердца, высокой летальностью от инфаркта миокарда, в том числе значительной частотой разрывов миокарда, сложностями их ранней диагностики, неразработанностью эффективных способов их профилактики.

### Материалы и методы

Обследовано 3209 пациентов, которые проходили лечение с 2009 по 2012 г. в отделении кардиологической реанимации № 1 ГБУ НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. В 17,6 % случаев (81 человек) причиной смерти стал разрыв сердца, подтвержденный при патологоанатомическом исследовании. Мы сравнили результаты обследования при поступлении в стационар пациентов, у которых развился РС, с результатами обследования общего пула больных с ОИМ. Был проведен сравнительный эпидемиологический, клинический и патоморфологический анализ. Сравнению подвергались демографические, анамнестические, клинические, инструментальные и лабораторные данные.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного па-

кета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0, Statsoft Inc., США). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05. Результаты анализа считались достоверными, если  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Все пациенты, у которых развился разрыв сердца, имели Q-позитивный инфаркт с подъемом сегмента ST. Среди пациентов, у которых развилось это фатальное осложнение, преобладали женщины в возрасте 66 – 75 лет (61,4%), у мужчин РС встречались довольно редко (13,6%). Подавляющее большинство пациентов были доставлены в сроки от 3 часов до 12 часов от начала развития симптомов (17 пациентов (21%) РС доставлены до 3 часов, 27 (33,3%) до 6 часов, 31 (38,3%) до 12 часов, 1 (1,2 %) до 24 часов, 5 (6,2 %) свыше 24 часов), у пациентов, доставленных в стационар в течение «золотого часа», разрывы сердца не происходили. У подавляющего большинства пациентов (в 90,1 % случаев) развивался классический, ангинозный вариант клинического течения ОИМ, при этом у муж-

чин атипичная картина развивалась чаще, чем у мужчин – 18,2 против 9,9%. Следует отметить, что типичный ангинозный вариант ОИМ, который завершился РС, в подавляющем большинстве случаев (95,9 %) протекал с выраженным, постоянно рецидивирующим болевым синдромом, требующим повторного применения наркотических анальгетиков.

Большая часть пациентов, у которых острый инфаркт миокарда завершился разрывом сердца, имели то или иное (либо несколько) коморбидное заболевание (табл. 1).

Сравнивая частоту встречаемости тех или иных коморбидных состояний, которые имелись у пациентов с развившимся после инфаркта РС, с аналогичными показателями всего массива пациентов с ОИМ за исследуемый период, мы видим, что артериальная гипертензия присутствовала в анамнезе одинаково часто. В то же время, у пациентов с РС значительно чаще была хроническая сердечная недостаточность (53,1 % против 25,9 %) и облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (24,7% против 7,1 %). Кроме того, у пациентов с РС чаще присутствовала хроническая неинфекционная патология, в том числе диабет (39,5 %

Таблица 1

### Частота встречаемости коморбидных заболеваний у пациентов с острым инфарктом миокарда, завершившимся разрывом сердца

Нозологические формы	Мужчины (n = 11)		Женщины (n = 70)		Всего (n = 81)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ишемическая болезнь сердца	3	27,3	32	45,7	35	43,2
Сердечно-сосудистая коморбидная патология						
Артериальная гипертензия	8	72,7	53	75,7	61	75,3
Хроническая сердечная недостаточность	5	45,5	38	54,3	43	53,1
Постоянная форма мерцания / трепетания предсердий	1	9,0	2	2,9	3	3,7
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	7	63,6	13	18,8	20	24,7
Сопутствующие заболевания других органов и систем						
Диабет	3	27,3	29	41,4	32	39,5
Хроническое неинфекционное заболевание почек	9	81,8	49	70,0	58	71,6
Хроническая обструктивная болезнь легких	3	27,3	6	8,6	9	11,1
Ожирение	5	45,5	14	20,0	19	23,5
Анемия	1	9,0	6	8,5	7	8,6
Диффузно-узловой зоб	-	-	7	10,0	7	8,6
Онкологические заболевания	-	-	1	1,4	1	1,2
Хронический алкоголизм	1	9,0	-	-	1	1,2

против 22,1 %), хроническое неинфекционное заболевание почек (71,6 % против 22,4 %), хроническая обструктивная болезнь легких (11,1 % против 8,4 %), ожирение (23,5 % против 11,0 %).

Из клинико-инструментальных показателей особый интерес представляют частота дыхания и частота сердечных сокращений. Среди больных, у которых впоследствии развился РС, в 93,8 % случаев частота дыхания была выше 20 в 1 мин., в 88,9 % случаев частота сердечных сокращений превышала 100 в 1 мин. (в общей группе больных с ОИМ, соответственно, у 30,3 % и 53,3 %). Что же касается ЭКГ-показателей, то в группе пациентов с развившимся РС инфаркт был Q-позитивным в 100,0 %, нарушения ритма отмечались в 55,6 % случаев (в общем пуле – в 29,0 % случаев), нарушения проводимости – в 67,9 % случаев (в общем пуле – в 18,0 % случаев), подъем сегмента ST 2 мм и более – в 100,0 % случаев (в общем пуле – в 17,6 % случаев), передняя локализация острого инфаркта миокарда в 81,5 случаев (в общем пуле – в 59,8 % случаев). У всех 9 пациентов с наличием M-комплекса ОИМ осложнился разрывом сердца.

Из числа лабораторных показателей обращает на себя внимание повышенное содержание лейкоцитов при поступлении в стационар диагностировали в 69,1 % случаев (в общем пуле – в 20,5 % случаев), фибриногена – в 79,0 % случаев (в общем пуле – в 28,0 % случаев); уровень креатинфосфокиназы (КФК) был повышен в 100 % случаев, а МВ фракция КФК имела диагностически значимый титр в 96,3 % случаев (в общем пуле, соответственно, – 63,5 и 18,7 %); уровень креатинина сыворотки был повышен у 54,3 %, а мочевины – в 9,9 % случаев (в общем пуле, соответственно, – 22,5 и 24,9 %). Такая разница значений уровня креатинина и мочевины в группе пациентов, у которых инфаркт миокарда осложнился разрывом, объясняется тем, что поражение

почек у них не привело к значимой хронической почечной недостаточности, поскольку повышение концентрации креатинина при почечной недостаточности происходит раньше, чем повышение концентрации мочевины. Уровень сахара периферической крови был повышен в 79,0 % случаев, а нормогликемия отмечалась в 21,0 % случаев (в общем пуле, соответственно, – 26,6 и 73,4 %), что может свидетельствовать о значительном преобладании нарушений углеводного обмена у пациентов с инфарктом миокарда, осложнившимся разрывом сердца.

По результатам обследования в соответствии с классификацией Т. Killip, J.T. Kimball (1967) определялась тяжесть острой сердечной недостаточности (табл. 2).

Как следует из представленных в таблице данных, подавляющее большинство пациентов (95,1 %), скончавшихся от разрыва сердца, имели II – IV класс острой сердечной недостаточности по KILLIP, и всего 4 пациента (4,9 %) – один мужчина и три женщины – имели I класс.

В таблице 3 приведены результаты расчета значения синдрома системной воспалительной реакции. Как видим, синдром системной воспалительной реакции был у 92,8 % женщин и 81,8 % мужчин с постинфарктным разрывом сердца и у 29,0 % мужчин и 31,7 % женщин в общем пуле пациентов с острым инфарктом миокарда.

### Выводы

Изучение эпидемиологии и клиники постинфарктных разрывов сердца позволило выделить ряд факторов риска его развития. Получены несколько констант – каждый из 81 пациента с разрывом сердца имел: Q-позитивный с elevацией сегмента ST инфаркт миокарда; отсутствие острых инфарктов миокарда в анамнезе. M-комплекс имел место только у пациентов с постинфарктным разрывом сердца. Большинство из них были женщины (86,4 %) старше 65 лет

Таблица 2

### Распределение пациентов в зависимости от тяжести острой сердечной недостаточности

Класс	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	1	9,1	3	4,3	4	4,9
II	5	45,4	16	22,8	21	26,0
III	3	27,3	44	62,9	47	58,0
IV	2	18,2	7	10,0	9	11,1
Итого	11	100,0	70	100,0	81	100,0

**Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести синдрома системной воспалительной реакции**

Степень тяжести SIRS	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
SIRS отсутствует	2	18,2	5	7,2	7	8,6
SIRS-2	1	9,0	7	10,0	8	9,9
SIRS-3	5	45,5	40	57,1	45	55,6
SIRS-4	3	27,3	18	25,7	21	25,9
Всего	11	100,0	70	100,0	81	100,0

(91,4 %), поступившие в отделение кардиореанимации в сроки от 3 часов и более (81,4 %). У 91,4 % из них был ангинозный вариант течения острого инфаркта миокарда с обширным поражением и выраженным, непрерывно рецидивирующим болевым синдромом. Все пациенты имели то или иное коморбидное заболевание, а зачастую несколько. У большинства пациенток (92,8 %) имел место синдром системной воспалительной реакции не ниже 3 степени тяжести SIRS – 3 – у 57,1 %, SIRS – 4 – у 25,7 %. В 67 случаях из 70 (95,7 %) инфаркт осложнился острой сердечной недостаточностью класса KILLIP II – IV.

Полученные эпидемиологические и клинические особенности течения инфаркта миокарда, осложненного постинфарктным разрывом сердца, позволят нам выделить группу пациентов риска по развития разрыва миокарда, что в свою очередь даст возможность ограничить круг пациентов для дальнейшего исследования с целью выявления ранних предикторов постинфарктного разрыва миокарда.

### Литература

1. *Зелтынь-Абрамов, Е.М.* Тромболитическая терапия и разрывы сердца в остром периоде инфаркта миокарда: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 225 с.
2. *Figueras, J., Alcalde O., Barrabés J.A. et al.* Changes in hospital mortality rates in 425 patients with acute ST-elevation myocardial infarction and cardiac rupture over a 30-year period // *Circ.* – 2008. – Vol. 118, N 25. – P. 2783 – 2789.
3. *Song, L., Yang Y.J., Lü S.Z. et al.* Cause of in-hospital death among acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in Beijing // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* – 2012. – Vol. 40, N 7. – P. 554 – 559.
4. *Qian, G., Liu H.B., Wang J.W. et al.* Risk of cardiac rupture after acute myocardial infarction is

related to a risk of hemorrhage // *J. Zhejiang Univ. Sci B.* – 2013. – Vol. 14, N 8. – P. 736 – 742.

5. *Копица, Н.П., Аболмасов А.Н., Литвин Е.И., Сакал В.В.* Механические осложнения острого инфаркта миокарда // *Український кардіологічний журн.* – 2013. – N 1. – С. 108 – 113.

6. *Eren E., Bozbuga N., Toker M.E. et al.* Surgical treatment of post-infarction left ventricular pseudoaneurysm: a two-decade experience // *Texas Heart Inst. J.* – 2007. – Vol. 34, N 1. – P. 47-51.

7. *Shiyovich, A., Neshet L.* Contained left ventricular free wall rupture following myocardial infarction / *A.Shiyovich, L.Neshet* // *Case Reports Crit. Care.* – 2012. – Vol. 2012. – Art. ID 467810. – 4 p. – <http://dx.doi.org/10.1155/2012/467810>.

8. *Shiozaki A.A., de Faria Filho R.A., Oliveira Dallan L.A. et al.* Left ventricular free-wall rupture after acute myocardial infarction imaged by cardiovascular magnetic resonance // *J. Cardiovasc. Magn. Resonance.* – 2007. – Vol. 9. – P. 719 – 721.

9. *Ekim, H., Tuncer M., Basel H.* Repair of ventricle free wall rupture after acute myocardial infarction: a case report // *Cases J.* – 2009. – N 2 – P. 9099.

10. *Lee H.M., Lee Y.T., Kim W.S. et al.* Surgical treatment of post-infarction left ventricular free wall rupture: three cases review // *Korean J Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2013. – Vol.46, N 5. – P. 357 – 361.

11. *Bueno H., MartinezSelles M., PerezDavid E. et al.* Effect of thrombolytic therapy on the risk of cardiac rupture and mortality in older patients with first acute myocardial infarction // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1705 – 1711.

12. *Трусов, В.В., Кузнецов Д.Н., Казанов И.А.* Острый инфаркт миокарда, осложненный разрывом сердца: особенности клиники и течение // *Соврем. наукоемкие технологии.* – 2008. – № 5. – С. 7–8.

13. *Белавина, Н.И.* Клинико-инструментальные предикторы угрожающего разрыва сердца у больных острым инфарктом миокарда: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 125 с.

14. *Радзевич, А.Э., Зелтынь-Абрамов Е.М.* Наружные разрывы сердца в остром периоде инфаркта миокарда: клинико-инструментальные предикторы // Рос. кардиол. журн. – 2010. – № 2. – С. 10–13.

---

*Е.Ю. Ковальчук*  
Тел.: +79112477313  
E-mail: *Kovalchuk-card@yandex.ru*

**Е.Ю. Ковальчук, В.В. Сорока, А.В. Рысев** Постинфарктные разрывы сердца: эпидемиология и клиника (по материалам НИИ СП им. И.И. Джанелидзе) // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 2. – С. 63–67.

### **POST-INFARCTION CARDIAC RUPTURE: EPIDIMIOLOGIC AND CLINICAL (BASED ON MATERIALS «ST.-PETERSBURG SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE FOR EMERGENCY CARE» NAMED I.I. DZHANELIDZE)**

*E. Kovalchuk, V. Soroka, A. Rysev*

State Budgetary Institution «St.-Petersburg Scientific Research Institute for Emergency Care» named I.I. Dzhanelidze, Saint-Peterburg, Russia

Several risk factors allows us to evidentiante those patients which are highly exposed to the myocardial rupture. Whereas ponderate synthesis and analysis of the epidemiological data and of those risk factors as well, enables us to fetch out the most informative and sustainable post-infarction myocardial rupture predictors. Article contains epidemiologic and clinical information about 81 case of post-infarction myocardial rupture occurred in Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Care n.a. I.I.Dzhanelidze in 2009-2012 years. Diagnoses were confirmed in autopsy. Analyzed comorbidity in patients with AMI complicated by rupture of the myocardium.

**Key words:** myocardial rupture, myocardial infarction, co-morbidity.

#### **Authors**

*E. Kovalchuk*  
Tel.: +79112477313  
E-mail: *Kovalchuk-card@yandex.ru*

**E. Kovalchuk, V. Soroka, A. Rysev** Post-infarction cardiac rupture: epidimiologic and clinical (based on materials «St.-Petersburg scientific research institute for emergency care» named I.I. Dzhanelidze) // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 63–67.

## ВОЗМОЖНОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЫ В ОЦЕНКЕ ВОСПАЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ РАЗНЫХ УРОВНЯХ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

*С.Н. Поспелова, С.А. Собченко, В.Ю. Кравцов*

Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра пульмонологии, Санкт-Петербург, РФ

Проанализированы цитологические и иммуноцитохимические показатели индуцированной мокроты, для определения которых использовался метод жидкостной цитологии, у 43 пациентов с разными уровнями контроля бронхиальной астмы. Данные жидкостных цитограмм свидетельствовали о наличии или отсутствии эозинофильного воспаления (относительное число эозинофилов > 3%), однако не позволяли найти отличия в выраженности воспаления дыхательных путей при уровнях неконтролируемой бронхиальной астмы и частично контролируемом течении заболевания. Объективным показателем выраженности воспаления в бронхиальном дереве, достоверно коррелирующим с уровнями контроля заболевания, явилось соотношение ИЛ-1РА/ ИЛ-1 $\beta$  в альвеолярных макрофагах.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, уровни контроля, эозинофильное воспаление, жидкостная цитология, иммуноцитохимический метод, интерлейкин-1 $\beta$ , соотношение ИЛ-1РА/ ИЛ-1 $\beta$ .

### Введение

Основной задачей лечения пациентов с бронхиальной астмой (БА) является не излечение, а достижение и поддержание клинического контроля с помощью адекватной терапии. К настоящему времени в международных руководствах по клинической практике (GINA, 2006, 2011) модифицирован ряд позиций в диагностике и терапии БА. В частности, в более ранних изданиях выбор терапии находился только в зависимости от оценки тяжести течения БА, которое в определенной мере оправдано в подборе начального терапевтического комплекса, но достаточно сложно при долгосрочном лечении. В редакции GINA, 2006 для решения вопросов о текущем лечении ведущее место отводится не классификации тяжести течения заболевания, а критериям контроля астмы. Эксперты GINA предлагают три уровня: контролируемая астма, частично контролируемая астма, неконтролируемая астма, оценка которых опирается до настоящего времени на анамнестические данные, астматические симптомы и функциональные показатели. Однако, поскольку БА относится к заболеваниям, основой которых является иммунное воспаление дыхательных путей, особую значимость приобретает определение наличия и выраженности воспаления в дыхательных путях с помощью доступных биологических маркеров, дающее возможность судить о степени контроля течения заболевания и объективизировать уровни контроля [1].

**Цель исследования:** оптимизация оценки воспаления нижних дыхательных путей при контролируемом, частично контролируемом, неконтролируемом течении БА на основе изучения цитологических и иммуноцитохимических показателей индуцированной мокроты.

### Материалы и методы

Для достижения поставленной цели было проведено поперечное когортное исследование, в котором участвовали 43 пациента с БА (32 женщины, 11 мужчин) в возрасте от 21 до 78 лет (средний возраст  $49,1 \pm 1,7$  год) с разными уровнями контроля БА.

Уровни контроля БА устанавливались в соответствии с рекомендациями экспертов Глобальной инициативы по бронхиальной астме [3,4] по следующим показателям: количеству ночных симптомов в неделю; количеству дневных симптомов в день и неделю; суточной кратности применения  $\beta_2$ -агонистов короткого действия; выраженности нарушений физической активности и сна; значениям объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), полученном на спирографе.

Три уровня контроля над астмой [8] предусматривают:

– при неконтролируемой астме обязательное увеличение объема базисной терапии для обеспечения текущего контроля. При этом, согласно определению, неконтролируемое течение астмы на протяжении недели рассматривается

как обострение и требует терапевтических мероприятий для лечения обострения астмы.

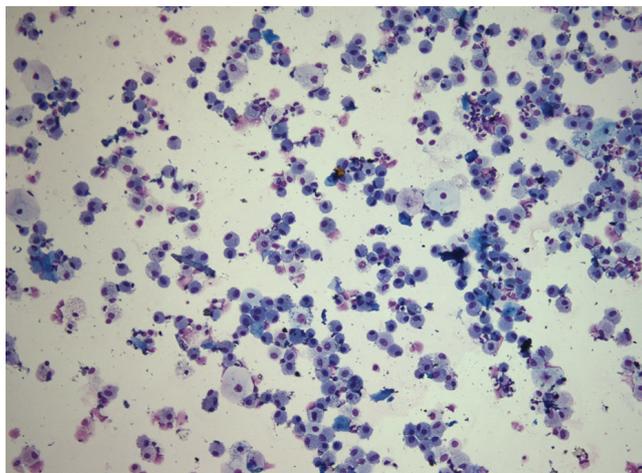
– частично контролируемая астма отличается наличием ограниченного числа показателей, неоднозначностью терапевтической тактики: рассматриваются возможности увеличения, или сохранения объема терапии для достижения лучшего контроля;

– при контролируемой астме рассматривается вопрос об уменьшении базисной терапии до минимального объема, обеспечивающего контроль.

Общеклиническое и функциональное обследование больных проводилось на фоне современной стандартной терапии, включающей противовоспалительную, бронхолитическую, симптоматическую терапию, согласно современным рекомендациям по лечению больных БА [3, 4, 7].

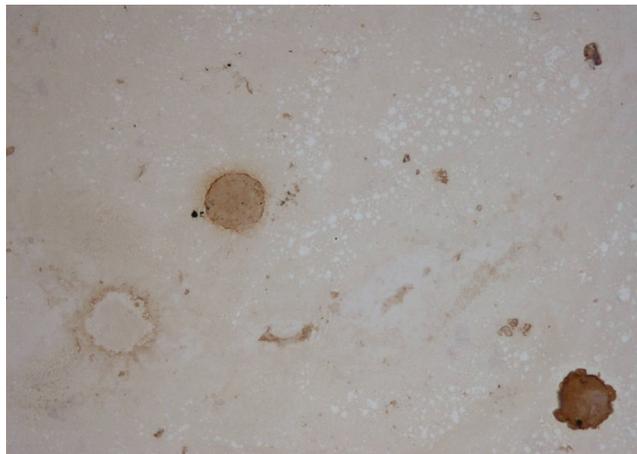
Особенности воспалительного процесса в дыхательных путях изучались по данным цитологического и иммуноцитохимического исследований индуцированной мокроты, которые проводились в лаборатории общеклинических и цитологических исследований Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России под руководством д.б.н., профессора В.Ю. Кравцова.

Цитологические препараты ИМ получали методом жидкостной цитологии (после разжижения спутолизином и цитоцентрифугирования на предметном стекле) в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества (ЕРО) [11, 12, 19], рисунок 1. Для сравнения полученных цитограмм использовали показатели цитограмм индуцированной мокроты здоровых людей [10, 14, 21].



**Рис. 1.** Жидкостная цитология. Поля зрения с макрофагами у пациента О с бронхиальной астмой. Окрашивание азури II – эозином по Романовскому. Увеличение  $\times 200$  (б)

Иммуноцитохимическим методом с использованием моноклональных мышиных антител проводилось исследование содержания интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) и рецепторного антагонист ИЛ-1 (ИЛ-1 RA, IL-1 Ra) в альвеолярных макрофагах индуцированной мокроты. Результат иммуноцитохимического окрашивания оценивали полуколичественным методом Histology Score (HScore), рисунок 2.



**Рис. 2.** Жидкостная цитология. Альвеолярные макрофаги с иммуноцитохимическим окрашиванием от 0 до 3 баллов по HScore. Увеличение  $\times 400$

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5 Лиц. №АХХR402С29502 3FA). Методы описательной (дескриптивной) статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M) и средней ошибки среднего значения (m). Сравнение количественных параметров, в исследуемых группах осуществлялось с использованием теста Манна–Уитни и модуля ANOVA [6]. Для выявления связей между исследуемыми параметрами рассчитывался коэффициент ранговой корреляции по Спирмену. Оценка изучаемых показателей в динамике выполнялась с помощью критерия знаков. Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$  [2].

### Результаты и их обсуждение

Проведено изучение цитограмм индуцированной мокроты, для определения которых использовался метод жидкостной цитологии, у 43 пациентов с бронхиальной астмой. На момент исследования у них диагностировались следующие уровни контроля, согласно критериям, изложенным в GINA-2011: неконтролируемое течение

заболевания (10 пациентов), частично контролируемая БА (12 пациентов) и контролируемая БА (21 пациент). Данные усредненных цитогрaмм мокроты у пациентов с разными уровнями контроля БА представлены в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, на усредненной цитогрaмме ИМ пациентов с неконтролируемой БА (обострение) преобладали макрофаги. Доля макрофагов превысила половину всего клеточного состава и составила  $59,6 \pm 6,2\%$ . Нейтрофилы в долевого соотношении составили  $29,0 \pm 7,1\%$ . Что касается эозинофилов, то они обнаруживались достаточно часто, и в среднем на их долю пришлось,  $6,2 \pm 2,0\%$  от клеточного состава мокроты. Наконец, доля лимфоцитов составила –  $3,8 \pm 0,8\%$ , а базофилов –  $0,2 \pm 0,1$ .

При частично контролируемой астме, по сравнению с неконтролируемым течением, выявлено достоверное изменение цитогрaммы в сторону нормализации ее показателей (доля макрофагов  $70,3 \pm 5,5\%$ , доля нейтрофилов  $17,5 \pm 5,2\%$ ,  $p < 0,05$  в обоих случаях). Однако в содержании относительного числа эозинофилов ( $8,2 \pm 2,1\%$ ) не было найдено существенных отличий от доли эозинофилов у пациентов с неконтролируемым течением заболевания ( $p > 0,05$ , по U-критерию Вилкоксона–Манна–Уитни).

В цитогрaмме ИМ пациентов с контролируемой БА все лабораторные показатели соответствовали норме: число макрофагов  $80,9 \pm 3,7\%$ , число нейтрофилов  $9,1 \pm 2,9\%$ , эозинофилов  $1,0 \pm 0,3\%$ , что, безусловно, свидетельствовало об отсутствии воспаления в нижних дыхательных путях у пациентов этой группы. Нами выявлены достоверные отличия по содержанию клеток мокроты у пациентов, контролируемых БА, от пациентов с частично контролируемым и неконтролируемым течением заболевания ( $p < 0,05$  во всех случаях). Обращало на себя внимание

6-кратное снижение числа эозинофилов у пациентов, достигших контроля БА, по сравнению с неконтролируемым течением болезни.

Полученные данные, по сравнению с референтными цитогрaммами здоровых доноров, также полученными методом жидкостной цитологии, указывают на то, что содержание макрофагов было несколько снижено ( $59,6 \pm 6,2$ ) по сравнению с нормой только в цитогрaммах ИМ пациентов с неконтролируемой БА. У здоровых доноров доля макрофагов в мокроте составляет  $60–70\%$  [14]. При сравнительном анализе цитогрaмм пациентов с разными уровнями контроля БА обнаружено, что по мере уменьшения доли эозинофилов и нейтрофилов в мокроте повышалась до нормальных колебаний доля макрофагов. В свою очередь, доля нейтрофилов при всех уровнях контроля БА не отличалась от нормы. Так, по данным Gorska K и соавт. (2008), у здоровых доноров нейтрофилы составляют  $30–40\%$  и  $37,5\%$  – по данным Belda J и соавт. (2000). Существенно повышенный процент в усредненных цитогрaммах пациентов с неконтролируемым и частично контролируемым течением БА относительно нормы составили эозинофилы. Известно, что в цитогрaммах здоровых людей эозинофилы не превышают  $3\%$  [9, 10, 13–15, 18, 20, 21].

Таким образом, наши результаты изучения цитогрaмм, для определения которых использовался метод жидкостной цитологии, как и результаты других исследователей [1, 16] показали, что эозинофилы являются важными провоспалительными клетками при бронхиальной астме. В нашем исследовании эозинофилия мокроты отражает наличие воспаления в дыхательных путях как при неконтролируемом течении БА (обострении), так и при частично контролируемой БА на фоне проводимой терапии. Только по достижении пациентами полного контроля БА, когда нормализуются

Таблица 1

### Исследование цитогрaмм цитоцентрифугатов мокроты при разных уровнях контроля БА, $M \pm m$

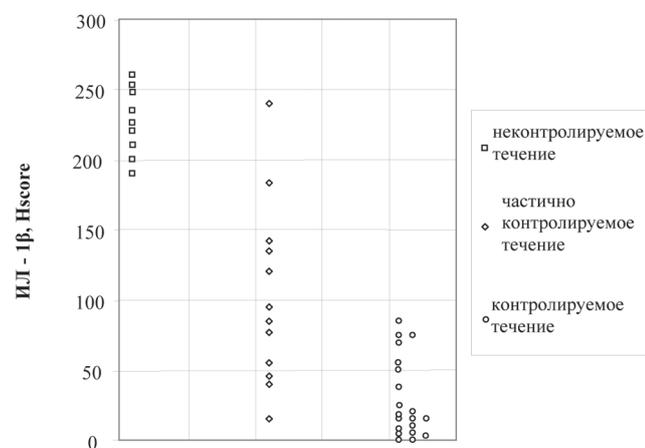
Показатели	Уровни контроля $n=43$			$p < 0,05$
	1. Неконтролируемая астма $n=10$	2. Частично контролируемая $n=12$	3. Контролируемая астма $n=21$	
Макрофаги, %	$59,6 \pm 6,2$	$70,3 \pm 5,5$	$80,9 \pm 3,7$	1-2, 1-3, 2-3
Лимфоциты, %	$4,9 \pm 1,8$	$4,0 \pm 1,2$	$8,7 \pm 2,5$	
Нейтрофилы, %	$29,0 \pm 7,1$	$17,5 \pm 5,2$	$9,1 \pm 2,9$	1-2, 1-3
Эозинофилы, %	$6,2 \pm 2,0$	$8,2 \pm 2,1$	$1,0 \pm 0,3$	1-3, 2-3,
Базофилы, %	$0,3 \pm 0,2$	$0,1 \pm 0,0$	$0,3 \pm 0,1$	

ся клинические и функциональные параметры и требуется минимальная поддерживающая терапия, либо ее отсутствие, наблюдается снижение относительного эозинофильного числа мокроты до нормальных значений.

Вместе с тем, остается неясным, как по данным жидкостных цитограмм пациентов отличить периоды слабого контроля БА (частично контролируемое течение) от обострений заболевания (неконтролируемое течение), то есть не только качественно, но и количественно определить выраженность воспаления в дыхательных путях.

До настоящего времени в мире не существует единого мнения в отношении значимых показателей, количественно определяющих уровень воспаления воздухоносных путей [9, 17, 20].

Нами проведено иммуноцитохимическое исследование цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-1РА (РАИЛ) в альвеолярных макрофагах индуцированной мокроты у обследуемых пациентов. Эту пару цитокинов мы выбрали для исследования, поскольку именно она наиболее адекватна для оценки развития активности воспаления ИЛ-1 $\beta$  и его завершения ИЛ-1РА (РАИЛ). Оба цитокина участвуют в воспалении: ИЛ-1 $\beta$  является провоспалительным цитокином, запускающим воспалительный процесс и поддерживающим его активность, а ИЛ-1РА, как показали исследования, является естественным противовоспалительным агентом [5], цитокином – антагонистом ИЛ-1 $\beta$  и блокирует его действие. Таким образом, соотношение ИЛ-1РА / ИЛ-1 $\beta$  является объективным общепризнанным показателем завершения воспаления и поэтому в нашей работе он может служить идеальным показателем оценки активности воспаления.

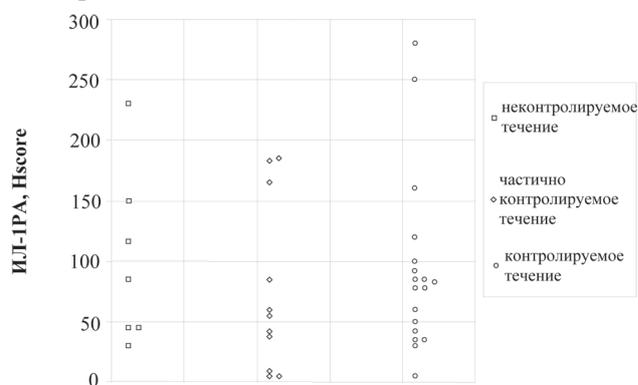


**Рис. 3.** Содержание цитокина ИЛ-1 $\beta$  в альвеолярных макрофагах индуцированной мокроты при разных уровнях контроля БА

При изучении индуцированной мокроты в группах пациентов с разным уровнем контроля (рис. 6) самое высокое содержание ИЛ-1 $\beta$  наблюдалось у пациентов с неконтролируемым течением БА, оно в среднем составило  $243,8 \pm 8,2$  Hscore. У пациентов с частично контролируемой БА в среднем уровень этого цитокина составил  $102,8 \pm 18,7$  Hscore, существенно отличаясь по этому показателю от групп пациентов с неконтролируемой БА ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов с полным контролем БА наблюдалась минимальная концентрация провоспалительного цитокина, в среднем уровень цитокина ИЛ-1 $\beta$  составил  $29,4 \pm 6,4$  Hscore, что достоверно отличало его от уровня этого цитокина при неконтролируемом и частично контролируемом течении БА ( $p < 0,05$  в обоих случаях).

Результаты исследования свидетельствовали, что при неконтролируемой БА цитокин ИЛ-1 $\beta$  вырабатывается альвеолярными макрофагами в значительном количестве, уровень выработки его уменьшался в 2,4 крат в период слабого контроля (частично контролируемая БА) и резко снижался в 8,3 крат при достижениями пациентами контроля БА.

Распределение уровня цитокина ИЛ-1РА альвеолярных макрофагах у этих же пациентов, в зависимости от уровня контроля представлено на рис. 4.



**Рис. 4.** Содержание ИЛ-1РА (РАИЛ) в альвеолярных макрофагах индуцированной мокроты при разных уровнях контроля бронхиальной астмы

Как видно на рис. 4, у большинства пациентов с неконтролируемым течением заболевания в среднем уровень ИЛ-1РА был равен  $107,9 \pm 12,6$  Hscore, у пациентов с частично контролируемым течением в среднем уровень ИЛ-1РА составил  $75,6 \pm 21,1$  Hscore, а у пациентов с полным контролем БА в среднем уровень содержания ИЛ-1РА был равен  $92,7 \pm 17,1$  Hscore. Таким образом, содержание цитокина ИЛ-1РА в альвеолярных макрофагах индуцированной мокроты у пациен-

тов с разными уровнями контроля БА не имело статистически значимых различий во всех случаях ( $p > 0,05$ ). Подобные данные получены другими исследователями, изучающими экспрессию цитокинов бронхиальным эпителием (в образцах бронхиальной биопсии) при астме [5].

У пациентов, достигших полного контроля БА на завершающем этапе исследования в среднем показатель отношения ИЛ-1РА / ИЛ-1 $\beta$  был максимально высоким ( $6,1 \pm 1,7$  Hscore.), что достоверно отличало его от этого показателя при неконтролируемом ( $0,5 \pm 0,1$  Hscore.) и частично контролируемом ( $1,8 \pm 1,1$  Hscore.) течении БА ( $p < 0,05$  в обоих случаях). И, что особенно интересно, выявлены достоверные различия по этому показателю в группах пациентов с частично контролируемым течением заболевания и неконтролируемым течением БА,  $p > 0,05$ , рис. 5.

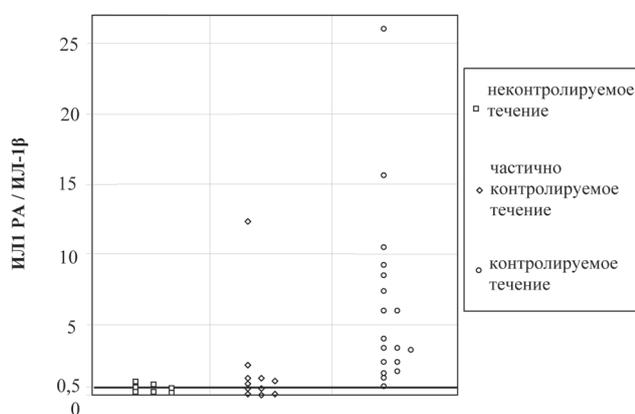


Рис. 5. Соотношение ИЛ-1РА / ИЛ-1 $\beta$  у пациентов с бронхиальной астмой при разных уровнях контроля

Полученные данные свидетельствуют о том, что по мере повышения уровня контроля БА увеличивается соотношение ИЛ-1РА / ИЛ-1 $\beta$ , при этом показатель имеет достоверные различия при неконтролируемом, частично контролируемом и контролируемом течении заболевания. И что особенно важно, отношение ИЛ-1РА / ИЛ-1 $\beta$  является показателем завершенности достоверного перехода в контролируемое течение БА.

Корреляционный анализ выявил тесные прямые взаимосвязи соотношения ИЛ-1РА / ИЛ-1 $\beta$  с контролируемым течением БА ( $r = 0,86$ ,  $p < 0,05$ ) и обратные связи – с частичным контролем БА ( $r = -0,57$ ,  $p < 0,05$ ) и с неконтролируемым течением БА ( $r = -0,72$ ,  $p < 0,05$ ). Эти данные свидетельствовали о том, что чем выше показатель отношения ИЛ-1РА / ИЛ-1 $\beta$ , тем меньше выраженность воспаления в дыхательных путях, которое формирует бронхообструкцию и как результат клиническую симптоматику.

## Заключение

Комплексное исследование жидкостных цитогрaмм индуцированной мокроты свидетельствовало о наличии (неконтролируемая, частично контролируемая БА) или отсутствии (контролируемая БА) эозинофильного воспаления. В качестве полезного биологического маркера воспаления использовалось относительное число эозинофилов, однако применение его не позволило отличить обострения (неконтролируемая БА) от периодов частичного контроля течения заболевания, то есть судить об активности воспаления при этих уровнях контроля БА. Объективным показателем выраженности воспаления в бронхиальном дереве, достоверно коррелирующим с уровнями контроля заболевания, явилось соотношение ИЛ-1РА / ИЛ-1 $\beta$  в альвеолярных макрофагах индуцированной мокроты. По мере повышения степени контроля БА наблюдается достоверное увеличение этого показателя, способного помочь в определении не только наличия и воспаления в дыхательных путях, но и в мониторинге течения БА.

## Литература

1. Авдеев, С.Н., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Применение метода индуцированной мокроты для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей // Пульмонология. – 1998. – Т. 8, № 2, – С. 81–87.
2. Боровиков, В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов. – СПб.: «Питер», 2001. – 656 с.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006 г / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Издательский дом «Атмосфера», 2007. – 104 с.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2011 г / Под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.
5. Громова, А.Ю., Симбирцев А.С. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека // Цитокины и воспаление. – 2005. – Том 4. – № 2. – С. 3–12.
6. Реброва, О.В. Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ «Статистика». – Москва: Медиа Сфера, 2002. – 380 с.
7. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Грантъ, 1999. – 40с.
8. Цой, А.Н., Архипов В.В. Бронхиальная астма: новые решения. – М.: 000 «Медицинское информационное агентство», 2007. – С.38–45.
9. Balbi, B., Pignatti P., Corradi M. et. al. Bronchoalveolar lavage, sputum and exhaled clinically relevant inflammatory markers: values in

healthy adults // *Eur Respir J.* – 2007. – Vol. 30. – P. 769–781.

10. *Belda, J., Leigh R., Parameswaran K. et al.* Induced sputum cell counts in healthy adults // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2000. – Vol. 161 (2 Pt 1). – P. 475–478.

11. *Djukanovic, R., Sterk P.J., Fahy J.V. et al.* Standardised methodology of sputum induction and processing // *Eur Respir J.* – 2002. – Vol. 20, Suppl. 37. – P. 1–2.

12. *Efthimiadis, A., Spanevello A., Hamid Q. et al.* Methods of sputum processing for cell counts, immunocytochemistry and in situ hybridization. Report of working group 3 // *Eur Respir J.* – 2002. – Vol. 20: Suppl. 37. – P. 19–23.

13. *Gibson, P.G., Simpson J.L., Saltos N.* Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8 // *Chest.* – 2001. – Vol. 119(5). – P. 1329–36.

14. *Gorska, K., Krenke R., Korczynski P. et al.* Eosinophilic airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and asthma // *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society.* – 2008. – Vol. 59, Suppl 6. – P. 261–70.

15. *Green, R.H., Brightling C.E., Woltmann G. et al.* Analysis of induced sputum in adults with asth-

ma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids // *Thorax.* – 2002. – Vol. 57(10). – P. 875–9.

16. *Green, R.H., Brightling C.E., McKenna S. et al.* Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360(9347). – P. 1715–21.

17. *Jayaram, L., Parameswaran K., Sears M.R. et al.* Induced sputum cell counts: their usefulness in clinical practice // *Eur Respir J.* – 2000. – Vol. 16. – P. 150–158.

18. *Louis, R., Lau L.C.K., O.Bron A. et al.* The relationship between airways inflammation and asthma severity // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161, № 1. – P. 9–16.

19. *Paggiaro, P.L., Chanez P., Holz O., et al.* Sputum induction. Report of working group 1 // *Eur Respir J.* – 2002. – Vol. 20, Suppl. 37. – P. 3–8.

20. *Rutgers, S.R., Tioens W., Kaufmann H.F. et al.* Comparison of induced sputum with bronchial wash, bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies in COPD // *Eur Respir J.* – 2000. – Vol. 15. – P. 109–115.

21. *Thomas, R.A., Green R.H., Brightling C.E. et al.* The influence of age on induced sputum differential cell counts in normal subjects // *Chest.* – 2004. – Vol. 126. – P. 1811–1814.

*С. Поспелова*

*E-mail: sun\_up2002@mail.ru*

**С.Н. Поспелова, С.А. Собченко, В.Ю. Кравцов** Возможности цитологических и иммуноцитохимических показателей индуцированной мокроты в оценке воспаления дыхательных путей при разных уровнях контроля бронхиальной астмы // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* – 2015. – Том 7, № 2. – С. 68–73.

## POSSIBILITIES OF CYTOLOGICAL AND IMMUNOCYTOCHEMICAL MARKERS OF INDUCED SPUTUM IN THE EVALUATION OF AIRWAY INFLAMMATION IN PATIENTS WITH DIFFERENT LEVELS OF ASTHMA CONTROL

*S. Pospelova, S. Sobchenko, V. Kravtsov*

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Department of pulmonology, St. Petersburg, Russia

Were analyzed cytological and immunocytochemical data of induced sputum 43 patients with different levels of asthma control

Results of cytological research showed lack or presence of eosinophilic airway inflammation (relative number of eosinophils > 3%), but were not helpful in distinguishing uncontrolled from partially controlled asthma, these data could not be used for determination of level of asthma control. Objective indicator of the severity of airway inflammation, significantly correlated with the levels of disease control, is the ratio of IL-1Ra/IL-1 $\beta$  in AM.

**Key words:** bronchial asthma, levels of control, eosinophilic inflammation, liquid-based cytology, immunocytochemistry method, interleukin-1 $\beta$ , IL-1Ra/IL-1 $\beta$  ratio.

### Authors

S. Pospelova

*E-mail: sun\_up2002@mail.ru*

S. Pospelova, S. Sobchenko, V. Kravtsov Possibilities of cytological and immunocytochemical markers of induced sputum in the evaluation of airway inflammation in patients with different levels of asthma control // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov.* – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 68–73.

## РОЛЬ АКТИВАЦИИ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДИФФУЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*А.В. Фролова, Т.И. Родионова*

ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Целью исследования является оценка возможности влияния иммунологических изменений на формирование сердечно-сосудистых осложнений тиреотоксикоза путем определения уровня антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), интерлейкинов 6,8,10 (ИЛ-6,8,10) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) у пациентов с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и без нее. При обследовании 68 пациентов с ДТЗ, ХСН диагностирована у 38 больных (55,9%), при этом 1 стадия – у 12 пациентов (31,6%), 2А стадия – у 19 (50%) больных, 2Б стадия – у 7 (18,4%) больных. Для проведения анализа пациенты разделены на 3 группы: 1 – без признаков ХСН, 2 – с ХСН 1 стадии (так как клинические признаки, характерные для 1 стадии ХСН могут быть также симптомами тиреотоксикоза, данные больные выделены в отдельную группу), 3 – с ХСН 2А и 2Б стадии. Во всех 3 группах отмечено достоверное повышение уровней исследуемых цитокинов и АТ-рТТГ по сравнению с группой контроля. Развитие ХСН у пациентов с ДТЗ ассоциировано с повышением концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10, также установлено, что прямой корреляции между уровнем АТ-рТТГ и ФНО- $\alpha$  с развитием поражения сердечно-сосудистой системы не выявлено.

**Ключевые слова:** диффузный токсический зоб, хроническая сердечная недостаточность, антитела к рецептору тиреотропного гормона, цитокины.

### Введение

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) – это хроническое аутоиммунное заболевание, которое в 80% случаев служит причиной развития тиреотоксикоза [1]. Заболевание возникает в любом возрасте, но чаще всего у лиц от 20 до 40 лет, при этом женщины болеют в 7 раз чаще мужчин [2]. В 1978 году Р. Вольпе была доказана теория аутоиммунного происхождения данного заболевания, согласно которой в организме появляются форбидные («запрещенные») клоны Т-лимфоцитов, которые в свою очередь стимулируют продукцию специфических антител В-лимфоцитами [3]. В настоящее время существуют неоспоримые данные о роли цитокинов в патогенезе ДТЗ. В дебюте заболевания отмечается повышение концентрации как провоспалительных (ИЛ-4,6,8, ФНО- $\alpha$ ), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) [4, 5, 6]. Последнее десятилетие широко обсуждается значение данных иммунологических изменений в поражении сердечно-сосудистой системы при ДТЗ, однако полученные авторами данные противоречивы [7]. В исследовании О.В. Серебряковой показана прямая взаимосвязь между концентрацией ИЛ-1, ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$  с развитием тяжелого тиреотоксикоза и тиреотоксической кардиомиопатии [8]. Значительная роль ИЛ-6

в формировании и прогрессировании ХСН при ДТЗ отмечена И.К. Латогуз [9]. При этом в работе Т.В. Гома не установлено достоверных различий между уровнем ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$  в группе пациентов с ДТЗ, осложненным ХСН и без нее [10], в связи с чем, целесообразно дальнейшее проведение исследований по выявлению роли цитокинов в развитии ХСН при ДТЗ.

**Цель работы :** исследовать уровень АТ-рТТГ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$  у больных ДТЗ с ХСН и без нее, определить возможность влияния иммунологических изменений на формирование сердечно-сосудистых осложнений ДТЗ.

### Материалы и методы исследования

Обследовано 68 пациентов с впервые установленным диагнозом ДТЗ (50 женщин (73,5%) и 18 мужчин (26,5%)), ранее не получавших лечения. Лабораторными критериями подтверждения диагноза были повышение концентрации fT<sub>4</sub>, супрессия ТТГ менее 0,1 мМЕ/мл, обнаружение АТ-рТТГ более 1,58 МЕ/л. Согласно критериям включения, возраст обследуемых составлял от 18 до 45 лет для мужчин, от 18 до 55 лет для женщин; медиана возраста в обследуемой популяции составила 43,0 [30,0; 45,5]. Степень тяжести тиреотоксикоза оценивалась согласно Национальному руководству по эндокринологии 2013г. [9], и по

данному показателю распределение пациентов было следующим: среднетяжелая форма обнаружена в 55,9% случаев (38 пациентов), тяжелая – в 44,1% (30 пациентов).

Диагноз ХСН устанавливался в соответствии с рекомендациями ОССН, РКО и РНМОТ от 2013 г. ХСН диагностирована в 55,9% случаев (у 38 больных). У 12 пациентов выявлена 1 стадия ХСН (31,6%), у 19 (50%) – 2А стадия и у 7 (18,4%) – 2Б стадия ХСН. Было учтено, что некоторые симптомы (тахикардия, снижение толерантности к физическим нагрузкам, одышка), которые позволяют диагностировать ХСН 1 стадии могут быть характерны и для самого ДТЗ, поэтому пациенты с ХСН 1 стадии были выделены в отдельную группу. Таким образом, сформировано 3 группы больных: 1 – пациенты с ДТЗ без признаков ХСН, 2 – пациенты с ДТЗ и ХСН 1 стадии, 3 – пациенты с ДТЗ и ХСН 2А и 2Б стадий. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с обследуемой группой. Из исследования исключались пациенты с наличием в анамнезе любой сердечно-сосудистой патологии, аутоиммунными заболеваниями, эндокринной офтальмопатией, онкологическими заболеваниями, острыми воспалительными и обострением хронических воспалительных заболеваний, психическими заболеваниями, беременностью и лактацией.

Статистический анализ данных проводили в пакете прикладных программ STATISTICA 7.0 (StatSoft, Inc., 2004). Так как распределение признаков отличалось от нормального, данные пред-

ставлены в виде медианы и межквартильных интервалов. Для получения оценки вероятности  $p$  использованы непараметрические критерии Манна-Уитни (Mann–Whitney U-test), Фишера (Fisher exact  $p$ ), коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

### Результаты и их обсуждение

Медиана возраста пациентов в 1 группе составила 42,5 [29,0; 45,0], во 2 группе – 40,0 [29,5; 45,5], в 3 группе – 44,0 [36,0; 50,0], в группе контроля – 41 [33,0; 45,0] ( $p \leq 0,05$ ). Среди пациентов с ХСН количество мужчин было больше чем в группе 1 (16,7% в 1-й группе, 33,3% – во второй и 34,6% в 3-й), но данные различия оказались статистически не значимы ( $\chi^2=2.658$ ,  $p > 0,05$ ). Все группы также были сопоставимы по возрасту. Уровень ТТГ, Т4св сыворотки крови были выше у пациентов с ДТЗ, чем в группе контроля ( $p \leq 0,05$ ). Концентрация ТТГ между группами 1, 2 и 3 не различалась ( $p > 0,05$ ). Концентрация Т4св была выше у пациентов с ХСН 2А и 2Б, чем у пациентов 1 и 2 групп ( $p \leq 0,01$ ). По длительности заболевания все три группы существенно не отличались друг от друга ( $p > 0,05$ ). При исследовании АТ-рТТГ их уровень был достоверно выше среди пациентов с ДТЗ (в 1-й группе – 13,6 [6,5; 30,2], в группе 2 – 14,2 [6,1; 36,9] и 14,4 [5,8; 34,1] – в 3-й группе) по сравнению с группой контроля ( $p \leq 0,05$ ); при сравнении между 1, 2 и 3 групп по этому показателю, значения его оказались сопоставимы между собой ( $p > 0,05$ ). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

### Характеристика пациентов с ДТЗ и контрольной группы

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Контрольная группа
Количество пациентов	30	12	26	30
Возраст	42,5 [29,0; 45,0]*	40,0 [29,5; 45,5]*	44,0 [36,0; 50,0]*	41 [33,0; 45,0]
Пол	83,3% женщин; 16,7% мужчин*	66,7% женщин; 33,3% мужчин*	65,4% женщин; 34,6% мужчин*	66,7% женщин; 33,3% мужчин
Длительность заболевания (месяцев)	5,2 [1,3; 8,7]	4,6 [2,1; 9,1]	4,9 [1,7; 8,2]	–
ТТГ, мМЕ/л	0,0125 [0,01; 0,025]**	0,01 [0,003; 0,02]**	0,02 [0,01; 0,04]**	1,67 [1,2; 3,6]
fT4, пмоль/л	38,85 [34,0; 45,1]**	40,65 [33,25; 48,45]**	63,2 [39,8; 83,0]**	18,22 [15,4; 19,7]
Объем щитовидной железы, мл	22,65 [18,9; 28,9]**	26,0 [22,4; 31,1]**	34,6 [18,1; 87,1]**	15,6 [12,5; 20,4]

Примечание: \* –  $p > 0,05$  при сравнении с группой контроля; \*\* –  $p \leq 0,05$  при сравнении с группой контроля.

Концентрация АТ-рТТГ и всех исследуемых цитокинов у пациентов с ДТЗ (1-3 группы) была достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p \leq 0,05$ ).

При сравнении групп больных ДТЗ между собой различий по концентрации АТ-рТТГ не выявлено ( $p > 0,05$ ). По результатам анализа отмечено, что у пациентов с ДТЗ и ХСН 2А и 2Б уровни ИЛ-6 (группа 1 – 8,4 [7,8; 11,5], группа 2 – 8,55 [7,9; 11,4], группа 3 – 15,45 [11,9; 18,6];  $p1-3 \leq 0,05$ ,  $p2-3 \leq 0,05$ ), ИЛ-8 (группа 1 – 8,2 [7,3; 10,4], группа 2 – 8,95 [7,5; 12,1], группа 3 – 16,8 [7,7; 65,9];  $p1-3 \leq 0,05$ ,  $p2-3 \leq 0,05$ ), ИЛ-10 (группа 1 – 29,0 [25,9; 33,2], группа 2 – 29,5 [19,35; 38,55], группа 3 – 43,6 [34,5; 69,7];  $p1-3 \leq 0,05$ ,  $p2-3 \leq 0,05$ ) были значительно выше, чем в группах 1 и 2. Иммунологические показатели полученные при обследовании пациентов, представлены в табл. 2.

Выявлена прямая корреляция между нарастанием стадии ХСН и уровнем ИЛ-6 ( $r=0,52$ ,  $p \leq 0,001$ ), ИЛ-8 ( $r=0,41$ ,  $p \leq 0,001$ ) и ИЛ-10 ( $r=0,39$ ,  $p \leq 0,01$ ). Ассоциации повышенной концентрации ФНО- $\alpha$  и АТ-рТТГ с формированием ХСН у пациентов с ДТЗ не получено.

ДТЗ – хронической аутоиммунное заболевание, ведущую роль в патогенезе которого играют АТ-рТТГ. По данным проведенного исследования, для пациентов с тиреотоксикозом (не зависимо от степени тяжести) характерно значимое повышение концентрации АТ-рТТГ, в сравнении со здоровыми лицами. Также выявлено статистически значимое повышение уровней ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$  по сравнению с контрольной группой. При этом концентрация ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 достоверно выше у пациентов с ДТЗ в сочетании с ХСН 2а и 2б, чем у больных без признаков ХСН или с ХСН 1 стадии. На основании полученных данных можно предположить, что существует прямая взаимосвязь между разви-

тием тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы (с формированием ХСН) при ДТЗ с активацией системы цитокинов.

### Выводы

1. Для пациентов с ДТЗ, по сравнению с контрольной группой, характерно значимая активация системы цитокинов с повышением концентрации как провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ), так и противовоспалительных фракций (ИЛ-10).

2. Развитие поражения сердечно-сосудистой системы с формированием ХСН при ДТЗ ассоциировано с повышением концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10.

3. Прямой корреляции между уровнем АТ-рТТГ и ФНО- $\alpha$  с развитием ХСН у пациентов с ДТЗ не выявлено.

### Литература

1. Bahn, RS, Burch NB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis // Endocrine Practice. – 2011. – №17 – P. 520.
2. Эндокринология: Руководство для врачей / В.В. Потемкин [ и др.]. - М.: ООО «Медицинской информационное агентство», 2013. – 776 с.
3. Иммунология / под ред. Ройтга А., Броstoffа Дж., Дейла Д.; пер. с англ.- М.: «Логосфера», 2007 – 568с.
4. Esfahanian, F., Naimi E., Doroodgar F. et al. Th1/Th2 Cytokines in Patients with Graves' Disease with or without Ophthalmopathy // Iran J. Allergy Asthma Immunol. – 2013. -12(2) – P. 168-175.
5. Michels, AW, Eisenbarth GS. Immunologic endocrine disorders // J Allergy Clin Immunol. – 2010. – 125(2). – 226–237.
6. Lumachi F, Basso SM, Orlando R. Cytokines, thyroid diseases and thyroid cancer // Cytokine. – 2010. – 50(3). – P. 229-33.

Таблица 2

### Иммунологическая характеристика пациентов с ДТЗ и группы контроля

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Контрольная группа
АТ-рТТГ, Ед/л	13,6[6,5; 30,2]	14,2[6,1; 36,9]	14,4[5,8; 34,1]*	0,01 [0,0; 0,67]
ИЛ-6, пг/мл	8,4 [7,8; 11,5]	8,55 [7,9; 11,4]	15,45 [11,9; 18,6]**	3,42 [1,9; 3,9]
ИЛ-8, пг/мл	8,2 [7,3; 10,4]	8,95 [7,5; 12,1]	16,8 [7,7; 65,9]**	6,55 [3,8; 9,15]
ИЛ-10, пг/мл	29,0 [25,9; 33,2]	29,5 [19,35; 38,55]	43,6 [34,5; 69,7]**	9,3 [4,1; 11,2]
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	6,75 [5,8; 7,9]	6,65 [5,95; 11,2]	8,0 [6,5; 12,5]	4,28 [1,8; 5,3]

Примечание: \* –  $p1-3 > 0,05$ ,  $p2-3 > 0,05$ , \*\* –  $p1-3 \leq 0,05$ ,  $p2-3 \leq 0,05$

7. Салихова А.В., Фархутдинова Л.М. О роли иммунной системы в развитии сердечно-сосудистых нарушений при диффузном токсическом зобе // Цитокины и воспаление. - 2013. - № 3. - С. 18-20.

8. Серебрякова О.В. Патогенетические механизмы формирования кардиомиопатии при тиреотоксикозе и гипотиреозе. Автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Чита, 2008.

8. Латогуз И.К., Зимина М.С. Активность цитокинов при тиреотоксической кардиомиопатии // Врач. - 2005. - №2. - С. 23–26.

9. Гома Т.В., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М. Клинико-иммунологические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы у больных с болезнью Грейвса и хронической сердечной недостаточностью // Клиническая и экспериментальная тиреология. - 2011. - Т. 7, №3. - С. 42–47.

10. Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 1084 с.

*А.В. Фролова*

Тел.: 8(919)821-35-01

E-mail: arinaf64@rambler.ru

**А.В. Фролова, Т.И. Родионова** Роль активации цитокинов в развитии поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с диффузным токсическим зобом и хронической сердечной недостаточностью // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2015. - Том 7, № 2. - С. 74–77.

## ROLE OF CYTOKINE ACTIVATION IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISORDERS IN PATIENT WITH GRAVES DISEASE AND CHRONIC HEART FAILURE

*A.V. Frolova, T.I. Rodionova*

Saratov State medical university named after V.I. Razumovsky

The aim of the study is to assess the ability to influence immunological changes on the formation of cardiovascular complications of hyperthyroidism by determining the level of thyrotropin-receptor antibodies (TRAb), 6,8,10 interleukins (IL-6,8,10) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) in patients with Graves' disease (GD) and chronic heart failure (CHF) and without it. 68 patients were investigated with GD, CHF diagnosed in 38 patients (55.9%), stage 1- in 12 patients (31.6%), stage 2A – in 19 (50%) patients, stage 2B – in 7 (18,4%) patients. For the analysis, patients were divided into 3 groups: 1 - with no signs of heart failure, 2 with CHF 1 stage (because the clinical signs characteristic of heart failure stage 1 can also be symptoms of hyperthyroidism, these patients were in separate group), 3 - CHF 2A and step 2B. In all three patients groups showed a significant increase in the levels of cytokines and TRAb compared with the control group. The development of CHF in patients with Graves' disease is associated with increasing of IL-6, IL-8 and IL-10 concentration. Direct correlation between the level of TRAb, TNF- $\alpha$  and development of the cardiovascular complications in patients with GD have not been identified.

**Key words:** Graves disease, chronic heart failure, thyrotropin-receptor antibodies, cytokines.

### Authors

A.V. Frolova

Tel.: 8(919)821-35-01

E-mail: arinaf64@rambler.ru

A.V. Frolova, T.I. Rodionova Role of cytokine activation in the development of cardiovascular disorders in patient with graves disease and chronic heart failure // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. - 2015. - Vol. 7, № 2. - P. 74–77.

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ

*В.П. Земляной, А.Б. Сингаевский, Р.С. Сидоров, Ю.В. Летина, В.М. Лабазанов*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

В ходе исследования проанализированы протоколы аутопсий больных с декомпенсированными формами вирусного гепатита. По данным аутопсии выявлено, что у больных с декомпенсированными формами вирусного гепатита в 60% случаев наблюдаются патологические изменения в поджелудочной железе, которые в 2/3 случаев морфологически классифицируются как острый панкреатит. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с выявленными на секции изменениями поджелудочной железы. Клиническая картина, характерная для поражения поджелудочной железы, была крайне скудна и завуалирована тяжелыми клиническими проявлениями декомпенсированной печеночной недостаточности вследствие прогрессирования хронического вирусного гепатита.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, вирусный гепатит, цирроз печени, хронический панкреатит, панкреонекроз, абсцессы поджелудочной железы.

### Введение

Проблема лечения острого панкреатита (ОП) в настоящее время является одной из наиболее актуальных в неотложной абдоминальной хирургии. За последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты заболеваемости панкреатитом как в России, так и в большинстве стран мира [1, 2, 3, 4, 5].

Изучение этиологии острого панкреатита представляет интерес как для поиска путей улучшения результатов лечения, так и с целью профилактики развития заболевания. Одной из теорий развития ОП является инфекционная теория. История изучения роли инфекционных агентов в развитии ОП восходит к началу XX века. В 1905 году G.H. Lemoine опубликовал наблюдение развития острого панкреатита у больного с эпидемическим паротитом [6].

Позднее исследователи неоднократно докладывали о случаях развития острого панкреатита, когда в роли этиологического агента выступали такие вирусы, как Коксаки, аденовирус, цитомегаловирус, вирус паротита, простого герпеса [7,8,9]. Среди вирусов, тропных к поджелудочной железе (ПЖ), выделяют: вирус кори, эпидемического паротита, Эпштейна – Барра, Коксаки, цитомегаловирус, а также вирусы гепатита А, В, С, Е [10,11,12]. Об этиологической связи острого панкреатита и вирусного гепатита (ВГ) впервые сообщил А.А. Linsey в 1944 году [13].

Ж. Нам в 1973 году опубликовал данные о наличии признаков острого панкреатита, выявленных по данным аутопсии у 33% больных

с острой печеночной недостаточностью вследствие хронических заболеваний печени [14]. В аналогичном исследовании, проведенном S.P. Parbhoo et al. в 1973 году, были получены данные о 36% больных с острым панкреатитом, выявленным по данным аутопсии у пациентов с острой печеночной недостаточностью, вследствие хронических заболеваний печени [15].

Степень повреждения ПЖ может быть различной – от субклинического повышения активности панкреатических ферментов в крови до развития деструктивных форм [16, 17, 18]. При этом тяжесть панкреатита, как правило, соответствует тяжести гепатита [19, 18, 20]. Установлена и доказана возможность репликации вирусов гепатита В и С в ткани ПЖ (в ацинарных, эндокринных и в протоковых клетках) [21, 22, 23, 24, 25]. Механизм развития поражения поджелудочной железы при ВГ может реализовываться как за счет прямого и/или иммуноопосредованного поражения клеток ПЖ вирусными частицами, подобно поражению гепатоцитов [26, 27], так и вследствие нарушения оттока панкреатического сока из-за отека и дисфункции сфинктерного аппарата БДС при ВГ [28]. Деструктивное поражение ткани поджелудочной железы возможно и вследствие развития геморрагического синдрома (и/или ДВС) при ВГ и как результат формирования внутриорганных гематом в паренхиме поджелудочной железы [14]. Нельзя исключить и мультифакторный генез ОП при ВГ.

В последние десятилетия в мире наблюдается неуклонный рост заболеваемости вирусными гепатитами [29, 30, 31]. В связи с этим изучение особенностей сочетания таких патологических состояний, как ВГ и ОП представляет научный и практический интерес.

**Цель исследования:** верификация морфологических признаков повреждения поджелудочной железы у больных с декомпенсированными формами вирусного гепатита и изучение соответствия клинических данных морфологическим изменениям в ткани поджелудочной железы у больных вирусным гепатитом.

### Материалы и методы

На стационарном лечении в 2004–2005 гг. в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина находилось 4668 пациентов с верифицированными формами вирусного гепатита (ВГ), при этом число летальных исходов составило 257 (5,5%), проведено аутопсий 190.

В ходе проведенного исследования были проанализированы протоколы аутопсий в патолого-анатомическом отделении Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина 190 больных вирусным гепатитом, умерших в 2004–2005 гг. В ходе исследования анализировались характер и степень изменений ткани поджелудочной железы. Кроме того, был проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов с ВГ, у которых, по данным аутопсии, морфологическая картина соответствовала картине острого панкреатита.

В зависимости от характера патологических изменений в ПЖ, выявленных на секции, были сформированы четыре группы сравнения.

Первую группу сравнения составили пациенты с выявленным на секции сочетанием стеатонекрозов и отека ПЖ (n=14).

Во вторую группу вошли больные с выявленными на секции очагами кровоизлияний и геморрагического пропитывания ткани поджелудочной железы (n=6).

В третьей группе находились случаи выявления абсцессов ПЖ и гнойных жидкостных скоплений в парапанкреатических тканях (n=15).

Больные, у которых при аутопсии были выявлены изменения, интерпретируемые только как стеатонекрозы ПЖ и парапанкреатических тканей, составили четвертую группу (n = 43).

Средний возраст больных ВГ, умерших в стационаре, составлял  $44,7 \pm 13,5$  года. Соотношение мужчин и женщин составляло 101 и 89, соответ-

ственно. Длительность заболевания вирусным гепатитом от момента постановки диагноза до настоящей госпитализации в 142 наблюдениях составляла  $3,3 \pm 1,8$  года, в 48 случаях диагноз ВГ поставлен впервые.

В ходе исследования были получены данные о распределении больных в зависимости от формы ВГ: ХВГ «В» – 89 случаев, ХВГ «С» – 50 наблюдений, ХВГ В+С – 48 больных, В+D – двое больных, сочетание В+С+D – один пациент.

При анализе историй болезни умерших больных в 89 случаях (46,8%) было выявлено злоупотребление алкоголем. В большинстве случаев – 175 наблюдений (92,1%) – наблюдалась стадия «С» (по классификации Child-Pugh) цирротической стадии ВГ с развитием таких осложнений, как портальная гипертензия, отечно-асцитический синдром, тяжелая степень печено-почечной недостаточности. В 5 случаях (2,6%) основным заболеванием являлся острый вирусный гепатит, в 10 наблюдениях (5,3%) – обострение хронического вирусного гепатита без анулярной перестройки.

### Результаты и их обсуждение

При анализе результатов аутопсии патологические изменения в ткани поджелудочной железы были выявлены в 112 случаях (59,2%). Из них в 34 случаях характер изменений морфологически соответствовал картине хронического панкреатита, в 78 наблюдениях имелись признаки острого панкреатита.

Морфологические изменения, соответствующие картине хронического панкреатита (n=34), характеризовались как уплотнение, склероз, сглаженность дольчатости, атрофия ацинарных клеток и деформация за счет массивных соединительнотканых рубцов. При этом кисты различного диаметра в ткани поджелудочной железы были выявлены в 6 случаях. Кистозные изменения протоковой системы поджелудочной железы по типу «четок» обнаружены в двух наблюдениях. В двух наблюдениях в ткани поджелудочной железы были выявлены крупные кальцинаты.

В 78 наблюдениях (41,1%) наряду с признаками хронического панкреатита наблюдались патологические изменения, соответствующие картине острого панкреатита, при этом морфологическим субстратом являлись фокусы стеатонекрозов. 95% – доверительный интервал (ДИ) для доли случаев морфологических признаков острого панкреатита находился в пределах от 33,9% до 48,1%.

Стеатонекрозы располагались в поджелудочной железе во всех 78 наблюдениях. Наряду с наличием фокусов стеатонекрозов в поджелудочной железе в 40 случаях стеатонекрозы располагались в парапанкреатической клетчатке и сальниковой сумке и у 15 больных – на париетальной брюшине среднего этажа брюшной полости, брыжейке тонкой кишки.

Кроме того, морфологическими признаками острого поражения поджелудочной железы также являлись: отек, геморрагическое пропитывание и абсцессы поджелудочной железы, парапанкреатических тканей.

У пациентов первой группы (n=14) на секции были выявлены стеатонекрозы в сочетании с отеком ПЖ. При этом в 12 наблюдениях были выявлены также и признаки инфильтрации ткани ПЖ. Лейкоцитарная инфильтрация ткани поджелудочной железы с гнойным расплавлением протоков наблюдалась в 6 случаях (5,4%) и во всех случаях сочеталась со стеатонекрозами.

Во вторую группу вошли 6 больных (5,4%) с выявленными на секции очагами кровоизлияний и геморрагического пропитывания ткани поджелудочной железы. В одном случае участки кровоизлияний распространялись и на парапанкреатическую клетчатку.

В ходе проведенного исследования наряду со стеатонекрозами были обнаружены абсцессы, локализующиеся в 15 случаях (13,4%) в поджелудочной железе. Кроме наличия абсцессов в ткани ПЖ у 8 больных (7,1%) наблюдались гнойные жидкостные скопления в парапанкреатической клетчатке и сальниковой сумке. В 3 наблюдениях (2,7%) гнойный процесс распространялся на брыжейку толстой кишки, параколярную клетчатку.

Случаи выявления абсцессов ПЖ и гнойных жидкостных скоплений в парапанкреатических тканях составили третью группу наблюдения (n=15).

Больные, у которых при аутопсии были выявлены изменения интерпретируемые только как стеатонекрозы ПЖ и парапанкреатических тканей, составили четвертую группу сравнения (43 случая).

Характер выпота брюшной полости и степень изменения брюшины, позволяющие интерпретировать данные аутопсии как перитонит, патоморфологически были отнесены к случаям асцит-перитонита. Деструктивные изменения поджелудочной железы являлись источником асцит-перитонита в 3 случаях (1,5%).

Необходимо отметить, что у всех больных с выявленными изменениями поджелудочной железы, по данным аутопсии, клиническая картина и данные лабораторных и инструментальных методов исследования не позволили поставить диагноз острого панкреатита прижизненно.

В ходе проведенного ретроспективного анализа клинической картины заболевания пациентов с выявленными при аутопсии патологическими изменениями поджелудочной железы были получены данные представленные в таблицах 1–4.

В таблице 1 представлены показатели длительности клинических проявлений, предшествующих настоящей госпитализации.

Как представлено в таблице 1, наибольшая длительность клинических проявлений перед госпитализацией в стационар наблюдалась в третьей группе больных, с выявленными на секции абсцессами поджелудочной железы и парапанкреатических тканей (16,5±5,0).

При анализе особенностей клинической картины было установлено, что у всех больных с выявленными на секции морфологическими признаками ОП (78 наблюдений) основными жалобами при поступлении в стационар были: слабость, желтуха, увеличение объема живота (табл. 2). Неинтенсивные боли в верхних отделах живота в сочетании с тошнотой и рвотой наблюдались лишь у 12 больных.

Таблица 1

**Длительность клинических проявлений заболевания до госпитализации в стационар**

Показатель	Группы сравнения			
	Первая группа (n = 14)	Вторая группа (n = 6)	Третья группа (n = 15)	Четвертая группа (n = 43)
Длительность клинических проявлений, предшествующих настоящей госпитализации, сут.	11,6±4,0	14,3±4,0	16,5±5,0	10,3±3,8

Таблица 2

**Жалобы больных исследуемых групп при поступлении в стационар**

Жалобы больных	Группы сравнения			
	Первая группа (n = 14)	Вторая группа (n = 6)	Третья группа (n = 15)	Четвертая группа (n = 43)
Слабость	14 (100,0%)	6 (100,0%)	15 (100,0%)	43 (100,0%)
Боли в верхних отделах живота	5 (35,7%)	1 (16,6%)	2 (13,3%)	4 (9,3%)
Рвота	1 (7,1%)	1 (16,6%)	2 (13,3%)	3 (6,9%)
Вздутие и увеличение размеров живота	8 (57,1%)	6 (100%)	5 (33,3%)	22 (51,1%)
Желтуха	14 (100,0%)	6 (100%)	14 (93,3%)	43 (100%)
Повышение температуры тела	2 (14,3%)	0	5 (33,3%)	8 (18,6%)

Таблица 3

**Биохимические показатели крови больных вирусным гепатитом в цирротической стадии с выявленными на секции признаками острого панкреатита**

Биохимические показатели, медиана	Группы сравнения			
	Первая группа (n = 14)	Вторая группа (n = 6)	Третья группа (n = 15)	Четвертая группа (n = 43)
Общий билирубин, мкмоль/л.	332,0	523,0	130,0	242,5
АЛТ, Е/л	61,0	77,0	40,5	73,5
АСТ, Е/л	79,0	231,0	97,5	118,0
Амилаза, Е/л	29,0	181,0	142,0	75,0
Протромбиновый индекс, %	57,5	52,0	59,0	60,2

Таблица 4

**Лабораторные показатели мочи больных вирусным гепатитом в цирротической стадии с выявленными на секции признаками острого панкреатита**

Лабораторные показатели, медиана	Группы сравнения			
	Первая группа (n = 14)	Вторая группа (n = 6)	Третья группа (n = 15)	Четвертая группа (n = 43)
Амилаза мочи, Е/л	190	240	401	120,0

Больные с выявленными на секции стеатонекрозами и отеком ПЖ (первая группа) поступили в среднем в срок  $11,6 \pm 4,0$  суток от начала заболевания. При этом в состоянии средней степени тяжести поступили 12 больных, двое пациентов поступили в тяжелом состоянии.

Наиболее частыми жалобами больных первой группы были: слабость и желтуха (14 наблюдений), увеличение в объеме живота (8 случаев). Боли в верхних отделах живота наблюдались у 5 пациентов и характеризовались как неинтенсивные.

У больных второй группы во всех 6 случаях прижизненно наблюдались выраженные клинические признаки нарушения гемостаза, с развитием массивного пищеводно-желудочного кровотечения, что и явилось причиной смерти. Двое больных поступили в крайне тяжелом состоянии. У всех больных основными жалобами являлись: слабость, желтуха, увеличение размеров живота за счет асцита. Неинтенсивные боли в животе наблюдались лишь у одного больного.

Пациенты третьей группы в 7 случаях (46,6%) поступили в крайне тяжелом состоянии с явлениями тяжелой печеночно-клеточной и другими проявлениями полиорганной недостаточности, из них в 3 случаях с уровнем сознания сопор, в одном – кома. Желтуха наблюдалась у 14 пациентов (93,3%).

Из клинических проявлений преобладали жалобы на слабость (во всех случаях), увеличение объема живота (5 наблюдений), повышение температуры тела до 38,5°C (5 случаев), боли в правом подреберье – вследствие увеличения размеров печени (4 больных). Тошнота и рвота в сочетании с дискомфортом в верхних отделах живота наблюдалась лишь у 2 пациентов. Жалобы на жидкий стул – в 2 случаях.

Вследствие маскированности проявлений и наличия тяжелой печеночной энцефалопатии классическая клиническая картина острого панкреатита не наблюдалась ни в одном случае.

Больные четвертой группы при поступлении в стационар наиболее часто предъявляли жалобы на слабость и желтуху. В 22 случаях больные предъявляли жалобы на увеличение размеров живота (нарастание асцита, вздутие живота).

При анализе клинической картины у больных всех исследуемых групп наблюдалось преобладание жалоб на слабость, желтуху. Данные клинические проявления характеризуют прогрессирующую печеночную недостаточность, наблюдаемую у больных ВГ в цирротической стадии.

При анализе биохимических показателей у больных ВГ с выявленными на секции изменениями были получены данные, представленные в таблицах 3–4.

Из представленных таблиц 3–4 следует, что у больных первой группы не было отмечено повышения значений амилазы крови и мочи. Медиана уровня амилазы крови составила: 29,0 Е/л (1 квартиль = 19,0Е/л; 3 квартиль = 45,8Е/л). Медиана значения амилазы мочи больных первой группы так же не превышала значений нормы и составляла 190 Е/л (1 квартиль = 135Е/л; 3 квартиль = 259 Е/л).

При анализе лабораторных показателей у больных второй группы были выявлены выраженные расстройства гемостаза, характеризующие гипокоагуляцию (ПТИ снижен до 52,0±5,8%; АЧТВ увеличено до 45,7±6,2 с.).

Значение амилазы крови было несколько повышенным и медиана составляла: 181 Е/л (1-ый квартиль = 115Е/л; 3-й квартиль = 229Е/л). Значение амилазы мочи составляло: 240 Е/л (1-ый квартиль = 195Е/л; 3-й квартиль = 310Е/л).

При рассмотрении лабораторных показателей у больных третьей группы с выявленными на секции абсцессами ПЖ выявлена умеренная гиперферментемия и гиперферментурия. Медиана амилазы крови у данной группы больных составляла 142 Е/л, (1-й квартиль = 28 Е/л; 3-й квартиль = 277 Е/л); амилаза мочи 401 Е/л (1кв = 262,5 Е/л; 3кв=1000,5 Е/л). Показатель лейкоцитов крови составил 12,7±4,7\*10<sup>9</sup>/л.

При анализе лабораторных показателей у больных четвертой группы выявлена гипербилирубинемия: медиана значения билирубина крови составила 242,5 мкмоль/л (1-й квартиль = 150,5 мкмоль/л; 3-й квартиль = 310 мкмоль/л). Значения амилазы крови и мочи не превышали значений нормы.

При ретроспективном анализе историй болезни умерших пациентов с декомпенсированными формами ВГ были рассмотрены случаи выявления на секции признаков ОП. Частота выявления патологии поджелудочной железы составила 58,9%. Частота выявления морфологических признаков острого панкреатита составила 41,1% (95% доверительный интервал 33,9% – 48,1%). Клиническая картина поражения ПЖ была крайне скудна и завуалирована тяжелыми проявлениями печеночно-клеточной недостаточности.

В ходе исследования проведена сравнительная оценка секционных, клинических и лабораторных данных больных с декомпенсированными формами ВГ. Анализировались случаи выявления на аутопсии случаев ОП. В зависимости от преобладания морфологических признаков ОП сформированы четыре группы. Получены данные, свидетельствующие о поражении поджелудочной железы у больных с декомпенсированными формами вирусного гепатита. Так, в 60% случаев имеются патологические изменения поджелудочной железы, из них у 2/3 больных наряду с признаками хронического панкреатита морфологическая картина соответствует картине острого панкреатита. Сделан вывод о том, что у больных с декомпенсированными формами вирусного гепатита имеет место преобладание деструктивных про-

цессов в ткани поджелудочной железы над склеротическими. В 34 случаях характер изменений морфологически соответствовал картине хронического панкреатита, в 78 наблюдениях имелись признаки острого панкреатита.

Полученные показатели выше средних значений частоты выявления морфологических признаков острого панкреатита (1,5-2% по данным аутопсии) полученных в ходе проведенных ранее исследований [32].

Результаты исследования коррелируют с литературными данными, в которых сообщается о том, что при фульминантных формах вирусного гепатита при аутопсии выявляют тяжелые формы острого панкреатита в 13,5–44,0% случаев [33, 34, 35]. При нетяжелом течении ВГ панкреатит протекает без выраженных клинических, лабораторных и инструментальных проявлений [36].

При рассмотрении особенностей клинической картины у больных ОП на фоне декомпенсированных форм ВГ наблюдалось превалирование жалоб на слабость, желтуху. Данные клинические проявления характеризуют прогрессирующую печеночную недостаточность, наблюдаемую у больных ВГ в цирротической стадии. Наличие декомпенсированных форм ВГ с резистентным отечно-асцитическим синдромом, тяжелыми нарушениями гемостаза с рецидивирующими пищеводными кровотечениями и выраженной печеночной энцефалопатией смазывала и маскировала типичную клиническую картину, характерную для ОП. В большинстве случаев диагностика ОП была затруднена вследствие тяжести состояния больного, наличия выраженной печеночной энцефалопатии, продолжающегося пищеводного кровотечения и отсутствия патогномичных клинических, анамнестических, лабораторных маркеров ОП.

Определены наиболее частые формы поражения поджелудочной железы у больных с декомпенсированными формами ВГ. Наиболее частыми патологическими изменениями являлись стеатонекрозы ткани поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки (55 случаев). На втором по частоте месте находились случаи «поздних» инфекционных осложнений, а именно: выявления у больных абсцессов поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки (15 наблюдений). Признаки отека ткани поджелудочной железы в сочетании со стеатонекрозами занимали третье место по частоте (14 случаев). Очаги кровоизлияний и геморрагическое пропитывание ткани поджелудочной железы были обнаружены в 6 случаях.

Гистологическими маркерами хронического панкреатита являлись различной степени выраженности и распространенности склеротический процесс, фиброз, кальциноз и атрофия ткани.

При рассмотрении вариантов течения ОП на фоне ВГ было выявлено, что наиболее тяжелое течение наблюдалось у больных с абсцессами поджелудочной железы. Так, в 47% случаев больные поступали в крайне тяжелом состоянии с выраженной энцефалопатией, тяжелой печеночно-почечной недостаточностью и эндогенной интоксикацией.

Наличие кровоизлияний и геморрагического пропитывания ткани поджелудочной железы, выявленное на аутопсии, сочеталось прижизненно с выраженным геморрагическим синдромом, тяжелыми нарушениями гемостаза. Причиной смерти у данной категории больных являлось массивное пищеводное кровотечение. Вероятно, поражение поджелудочной железы в этих случаях было вторичным и являлось осложнением прогрессирующей печеночной недостаточности с выраженной коагулопатией.

Таким образом, при ретроспективном анализе течения заболевания было установлено, что в клинической картине превалировали признаки декомпенсации цирротической стадии ВГ, энцефалопатия тяжелой степени вплоть до печеночной комы, геморрагический синдром с развитием кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода. Классические признаки острого панкреатита были завуалированы тяжелыми проявлениями декомпенсированных форм ВГ.

### Выводы

1. У больных декомпенсированными формами вирусного гепатита частота выявления морфологических признаков острого панкреатита, по данным аутопсии, составила 41,1% (95% доверительный интервал составил 33,9% – 48,1%).

2. Клиническая картина, характерная для поражения поджелудочной железы, носит маскированный характер, что не позволяло прижизненно заподозрить острую патологию поджелудочной железы.

3. Развитие геморрагического синдрома у больных декомпенсированными формами цирротической стадии вирусного гепатита может привести к повреждению поджелудочной железы, характеризующемуся обширными кровоизлияниями и геморрагическим пропитыванием и сопровождаться скудной клинической картиной заболевания.

4. Наиболее тяжелое течение заболевания наблюдается при развитии гнойных осложне-

ях острого панкреатита у больных с декомпенсированными формами цирротической стадии вирусного гепатита и характеризуется развитием тяжелой степени печеночно-клеточной и другими проявлениями полиорганной недостаточности. Степень изменения клинических и лабораторных маркеров острого панкреатита при этом не соответствует тяжести морфологических изменений.

### Литература

1. *Савельев, В.С.* Панкреонекрозы / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, С. З. Бурневич // Медицинское информационное агентство. – М., 2008. – С.49-51.
2. *Затевахин, И.И.* Панкреонекроз (диагностика, прогнозирование, лечение) монография / И.И. Затевахин, М.Ш. Цициашвили, М.Д. Будурова, А.И. Алтунин // М. – 2007. – 224с.
3. *Афанасьев, А.Н.* Место малоинвазивных методов лечения при остром деструктивном панкреатите / А.Н. Афанасьев, О.Е. Селиванова, А.Б. Шалыгин, И.Н. Смыслов // Материалы VII Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием совместно с Пленумом проблемных комиссий «Неотложная хирургия» и «Инфекции в хирургии» Межведомственного научного совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ / Отв. ред. В.К. Гостищев; редкол.: В.А. Кубышкин и др. – Красноярск: Версо, 2012. – 876 с.
4. *Shen, H.N.* Epidemiology of first-attack acute pancreatitis in Taiwan from 2000 through 2009: a nationwide population-based study / H.N. Shen, C.L. Lu, C.Y. Li // *Pancreas*. – 2012. – V.41. P.696–702.
5. *Yadav, D.* The role of alcohol and smoking in Pancreatitis / D. Yadav, C. Whitcomb // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – V.7. – P.131–145.
6. *Lemoine, G.H.* Un cas de pancreatite ourlienne avec autopsie / G.H. Lemoine, F. Lapasset // *Bull. Soc. Med. Hop. Paris*. – 1905. – V.22. P.640-647.
7. *Parenti, DM.* Infectious causes of acute pancreatitis / DM Parenti, W. Steinberg, P. Kang // *Pancreas*. – 1996. – V. 13. – P.356-371.
8. *Konstantinou, GN.* Acute pancreatitis associated with herpes simplex virus infection: report of a case and review of the literature / GN. Konstantinou, CN. Liatsos, EG. Patelaros, SS. Karagiannis, LI. Karnesis, CC. Mavrogiannis // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2009. – V. 21. – P.114–120.
9. *Feldstein, J.* Acute hemorrhagic pancreatitis and pseudocyst due to mumps / J. Feldstein, F.R. Johnson, CA. Kallick, A. Doolas // *Ann Surg*. – 1974. – V.180. – P.85-93.
10. *Wislocki, LC.* Acute pancreatitis in infectious mononucleosis / LC. Wislocki // *N Engl J Med*. – 1966. – N.275. – P.322-323.
11. *Ursing, B.* Acute pancreatitis in coxsackie B infection / B.Ursing // *Br Med J*. – 1973. – N.3.- P. 524-525.
12. *Mishra, A.* Acute pancreatitis associated with viral hepatitis: a report of six cases with review of literature / A.Mishra, S.Saigal, R.Gupta, S.K. Sarin // *Am. J. Gastroenterol.* – 1999. – V. 94, N 8. – P. 2292-2295.
13. *Lisney, AA.* Infective hepatitis in Leicester-shire: a survey of 1062 cases / AA. Lisney // *Proc R Soc Med*. – 1944. – V.37. – P.165.
14. *Ham, JM.* Acute pancreatitis in patients with acute hepatic failure/ JM. Ham, P. Fitzpatrick // *Am J Dig Dis*. – 1973. – V.18. – P.1079-1083.
15. *Parbhoo, SP.* Acute pancreatitis in patients with fulminant hepatic failure / SP. Parbhoo, J. Welch, S.Sherlock // *Gut*. – 1973. – V.14. – P.428.
16. *Charmot, G.* Functional exploration of the pancreas in 30 cases of epidemic viral hepatitis. Statistical and clinical study / G.Charmot, P.Clergeaud, L.J.Andre // *Presse Med*. – 1963. – V. 71. – P. 57–58.
17. *Laverdant, C.* Functional damage of the pancreas during different clinical forms of viral hepatitis / C. Laverdant, J. Meunier, C. Molinie // *Ann. Gastroenterol. Hepatol.* – 1971. – V. 7, N 2. – P.119–136.
18. *Lutz, M.P.* Infectious diseases and acute pancreatitis / M.P. Lutz, G. Adler // *The Pancreas*. – 1998. – V.1. – P.321–330.
19. *Губергриц, Н.Б.* Поражение поджелудочной железы при вирусных гепатитах / Н.Б. Губергриц // *Сучасна гастроентерологія*. – 2008. – N.2. – P. 87–92.
20. *Khanna, S.* Severe acute pancreatitis due to hepatitis A virus infection in a patient of acute viral hepatitis / S. Khanna, J.C. Vij // *Trop. Gastroenterol.* – 2003. – V. 24. – N.1. – P. 25–26.
21. *Серов, В.В.* Иммунопатология хронических вирусных заболеваний печени / В.В. Серов, Н.А. Мухин // *Вест. Рос. акад. мед. наук*. – 2001. – № 11. – С. 44–47.
22. *Yoffe, B.* Extrahepatic hepatitis B virus DNA sequences in patients with acute hepatitis B infection / B.Yoffe, D.K. Burns, H.S. Bhatt, B. Combes // *Hepatology*. – 1990. – V.12, N 2. – P. 187–192.
23. *Walter, E.* Duck hepatitis B virus infection of nonhepatocytes / E.Walter, K. Teubner, H.E. Blum // *Liver* – 1991. – V. 11. – P. 53–62.

24. *Banks, P.A.* Acute pancreatitis: Infectious agents and toxins / P.A. Banks // *Bockus Gastroenterology*. – 1995. – V.4. – P. 2894.
25. *Gowans, E.J.* Distribution of markers of hepatitis C virus in fection throughout the body / E.J. Gowans // *Semin. Liver. Dis.* – 2000. – V. 20, N1. – P. 85 – 102.
26. *Lever, AM.* Mechanisms of virally induced liver damage/ AM. Lever // *J. Hepatol.* – 1987. – V.4. – P. 399–403.
27. *Jain, P.* Acute pancreatitis in acute viral hepatitis / P. Jain, S.Nijhawan, R.R. Rai // *World J Gastroenterol.* – 2007. – V. 21. – P. 5741–5744.
28. *Tsui, CY.* Pancreatitis in mice infected with coxsackievirus B1 / CY. Tsui, GE. Burch, J. Harb // *Arch. Pathol.* – 1972. – V. 93. – P. 379–389.
29. *Perz, JF.* The contri butions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide / J.F. Perz, G.L. Armstrong, L.A. Farrington, Y.J. Hutin, B.P. Bell // *J. Hepatol.* – 2006. – V.45. – P. 529–538.
30. *Elizabeth, W.* Hwang. Global Epidemiology of Hepatitis B Virus (HBV) Infection / Elizabeth W. Hwang, Ramsey Cheung // *North American Journal of Medicine and Science.* – 2011. – V.4. – P. 7-13.
31. *Khayriyyah Mohd Hanafiah.* Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence / *Khayriyyah Mohd Hanafiah, Justina Groeger, Abraham D. Flaxman, Steven T. Wiersma* // *Hepatjlogy.* – V. 57, I.4. – 2013. – P.1333–1342.
32. *Зайратьяни, О.В.* Анализ результатов клинико-экспертной работы патологоанатомической службы г. Москвы за последнее десятилетие XX века. // *Арх. патол.* – 2002. – Приложение №1. – С. 3–41.
33. *Geokas, C.* The association of viral hepatitis and acute pancreatitis / C. Geokas, H. Olsen, V. Swanson, H. Rinderknecht // *Calif. Med.* – 1972. – V. 117, N 3. – P. 1–7.
34. *Wands, J.R.* Fulminant hepatitis complicated by pancreatitis / J.R. Wands, D.C. Salyer, J.K. Boitnott // *Johns Hopkins Med. J.* – 1973. – V. 133. – P. 156–160.
35. *Ichihara, S.* Prevalence of pancreatitis in liver diseases of various etiologies: an analysis of 107 754 adult autopsies in Japan / S.Ichihara, M.Sato, S. Kozuka // *Digestion.* – 1992. – V. 51. – P. 86–94.
36. *Achord, I.L.* Acute pancreatitis with infectious hepatitis / I.L. Achord // *JAMA.* – 1968. – V. 205. – P. 129–132.

*P.C. Сидоров*

*Тел.: 8-921-7969689*

*E-mail: sidorov.rs@gmail.com*

**В.П. Земляной, А.Б. Сингаевский, Р.С. Сидоров, Ю.В. Летина, В.М. Лабазанов** Морфологическая характеристика и клинические проявления поражения поджелудочной железы у больных вирусным гепатитом // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* – 2015. – Том 7, № 2. – С. 78–85.

## MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF THE PANCREAS DISEASES IN PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS

*Zemlanoy V.P., Syngaevskiy A.B., Sidorov R.S., Letina U.V., Labazanov V.M.*

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

The study analyzed the protocols autopsies of patients with decompensated forms of viral hepatitis. According to the autopsy 60% of patients with decompensated forms of viral hepatitis had pathological changes in the pancreas of which 2/3 were morphologically classified as acute pancreatitis. We performed retrospective analysis of medical records of patients who was found to have changes of the pancreas at autopsy. The clinical picture typical for pancreas involvement was scanty and concealed by severe clinical manifestations of decompensated liver failure due to progression of chronic viral hepatitis.

**Key words:** Acute pancreatitis, viral hepatitis, liver cirrhosis, chronic pancreatitis, pancreatic necrosis, abscess of the pancreas.

### Authors

*Zemlanoy V.P.*

*Tel.: 8-921-7969689*

*E-mail: sidorov.rs@gmail.com*

*Zemlanoy V.P., Syngaevskiy A.B., Sidorov R.S., Letina U.V., Labazanov V.M.* Morphological characteristics and clinical manifestations of the pancreas diseases in patients with viral hepatitis // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov.* – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 78–85.

**СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ У БЕРЕМЕННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ***М.М. Матлубов, А.А. Семенухин, С.А. Рузубаев, Н.И. Закирова, О.В. Ким*

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии, г. Ташкент, Узбекистан

Самаркандский Государственный медицинский институт, г. Самарканд, Узбекистан

С целью исследования состояния гемодинамики у беременных с ожирением различной степени выраженности были обследованы 84 беременные в возрасте от 23 до 28 лет при сроках гестации 36–38 недель. В контрольную группу вошли 21 беременные аналогичного возраста и срока гестации с нормальной массой тела. У всех наблюдаемых пациентов беременность согласно консультациям акушеров-гинекологов была признана неосложненной. Степень ожирения оценивали по индексу массы тела. Проведенное исследование показало, что избыточная масса тела по мере ее прогрессирования оказывает крайне неблагоприятное влияние на гемодинамику и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в целом, снижает коронарные резервы. Наиболее выраженные нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы имеют место при ожирении II-й и III-й степени.

**Ключевые слова:** беременность, ожирение, гемодинамика.

**Введение**

Общеизвестно, что избыточная масса тела при беременности по мере ее прогрессирования приводит к нарушениям функций основных систем жизнеобеспечения и в первую очередь – сердечно-сосудистой системы [3–8]. Необходимо отметить также, что беременные с ожирением представляют группу повышенного риска на развитие преэклампсии, поскольку в возникновении данной патологии ведущую роль отводят нарушениям макро- и микрогемодикуляции [9–13]. В этой связи изучение состояния гемодинамики у беременных с ожирением приобретает особое значение в плане подготовки к родоразрешению, определения направленности медикаментозного лечения, выбора рационального способа анестезиологического пособия.

**Цель исследования:** изучение состояния гемодинамики у беременных с ожирением различной степени выраженности при сроках гестации 36–38 недель.

**Материал и методы**

С целью исследования состояния гемодинамики у беременных с ожирением различной степени выраженности были обследованы 84 беременных (1-я, основная группа) в возрасте от 23 до 28 лет с ожирением различной степени выраженности при сроках гестации 36–38 недель. 2-я (контрольная) группа состояла из 21 беременной аналогичного возраста и срока гестации с нормальной массой тела (индекс массы тела от 19 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>). Группы были идентичными по

возрасту, срокам гестации, что позволило проводить объективную и сравнительную их оценку.

Беременные основной группы были разделены на 4 подгруппы в зависимости от степени ожирения. У всех наблюдаемых нами пациентов беременность, согласно консультациям акушеров-гинекологов, была признана неосложненной.

Степень ожирения определяли при первом обращении к врачу (8–9 неделя гестации) по индексу массы тела (ИМТ). Согласно ИМТ беременные основной группы распределялись следующим образом: у 21 беременной он составил от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> (избыточная масса тела) – 1-я подгруппа; у 21 – от 30 до 34,9 кг/м<sup>2</sup> (I-я степень ожирения) – 2-я подгруппа; у 21 – от 35 до 39,9 кг/м<sup>2</sup> (2-я степень ожирения) – III-я подгруппа; у 21 – ≥40 кг/м<sup>2</sup> (3-я степень ожирения) – 4-я подгруппа.

Центральную гемодинамику изучали методом эхокардиографии, с помощью аппарата ACCUVIXQX, Medison, Япония.

Рассчитывали ударный (УИ) и сердечный индекс (СИ), удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС), индекс мощности левого желудочка (ИМЛЖ). Также рассчитывали коэффициент резерва (КР) в покое по формуле:

$$КР = \frac{МОСф}{МОСд},$$

где МОСф – фактический минутный объем сердца, МОСд – должный минутный объем сердца, который определяли по формуле:

$$\text{МОСД} = \frac{\text{ООд}}{422}$$

где ООд – должный основной обмен, рассчитанный в соответствии с данными пола, возраста, роста и массы тела по таблицам Гарриса – Бенедикта [1,14].

Центральную гемодинамику дифференцировали по типам: гиперкинетический, эукинетический и гипокинетический.

Артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхания (ЧД), сатурацию крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) контролировали с помощью монитора Schiller-argus (Швеция). Вычисляли среднее динамическое давление (СДД) и потребность миокарда в кислороде в покое, которую оценивали по двойному произведению (ДП)=АДсистхЧСС/1000, принимая за норму 8–12 усл.ед. [15]. Известно, что ДП – индекс Робинсона, характеризует систолическую работу сердца и отражает закономерности формирования «экономизации функций» при возрастании максимальной аэробной способности. Соответственно, чем ниже ДП в покое, тем выше максимальные аэробные возможности и, следовательно, уровень физического здоровья индивида [2]. Изучали также

часовой диурез, вычисляя его из суточного количества выделенной мочи.

Все числовые величины, полученные при исследовании, обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента (с помощью программ Microsoft Office Excel) и представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднееарифметическое значение,  $m$  – стандартная ошибка. Статистически достоверными считали различия при  $P < 0,05$ . Полученные результаты представлены в таблице.

### Результаты и их обсуждение

Как видно из таблицы, при сроках гестации 36–38 недель показатели гемодинамики у женщин с нормальной массой тела (ИМТ – 19–24,9 кг/м<sup>2</sup>) соответствовали нормативам, характерным для здоровых беременных данного срока гестации [16]. У всех женщин имел место эукинетический тип кровообращения, КР составлял  $1,1 \pm 0,04$  усл.ед., ИМЛЖ –  $0,58 \pm 0,005$  Вт×м<sup>2</sup>. ЧД соответствовала  $19,2 \pm 1,2$  в минуту, SpO<sub>2</sub> –  $98,4 \pm 0,6\%$ , часовой диурез –  $0,82 \pm 0,09$  мл/кг/час, что свидетельствует об эффективной оксигенации и вполне удовлетворительном состоянии периферического кровообращения и функции почек в целом.

Таблица

### Некоторые показатели системы кровообращения и функции дыхания у беременных с нормальным, избыточным весом и ожирением при сроках гестации 36-38 недель

Изучаемые показатели	II (контрольная) группа (n=21)	I-ая (основная) группа, (n=84)			
		I подгруппа (n=21)	II подгруппа (n=21)	III подгруппа (n=21)	IV подгруппа (n=21)
ЧСС, в минутах	76,9±2,6	82,2±2,1	85,8±1,6Δ	86,9±1,8Δ	92,4±2,1*Δ
СДД, мм.рт.ст.	80,1±3,2	85,6±2,2	90,4±2,6Δ	96,6±2,1*Δ	101,6±2,8Δ
УИ, мл/ м <sup>2</sup>	41,7±2,1	34,8±0,5Δ	31,0±0,4*Δ	26,3±0,3*Δ	23,40,4*Δ
СИ, л/м <sup>2</sup> /мин	3,22±0,14	2,86±0,09Δ	2,65±0,06 *Δ	2,28±0,04*Δ	2,16±0,04*Δ
УПСС, дин×с/см <sup>5</sup> /м <sup>2</sup>	723,8±40,3	879,2±30,2	1002,3±35,4 *Δ	1241,7±42,3*Δ	1380,7±38,4*Δ
КР, усл.ед.	1,1±0,04	0,9±0,03Δ	0,8±0,02 *Δ	0,7±0,02*Δ	0,65±0,02Δ
ИМЛЖ, Вт× м <sup>2</sup>	0,58±0,005	0,54±0,007Δ	0,52±0,005*Δ	0,48±0,007*Δ	0,47±0,008Δ
ДПпокой, усл.ед.	7,7±0,1	9,2±0,08Δ	11,1±0,6*Δ	13,1±0,1*Δ	14,2±0,08*Δ
ЧД, в минуту	19,2±1,2	22,3±0,5Δ	23,9±0,4Δ	24,2±0,3Δ	24,9±0,2Δ
SpO <sub>2</sub> ,%	98,4±0,6	97,2±0,8	96,3±0,5Δ	95,6±0,4Δ	94,3±0,6Δ
Часовой диурез, мл/кг/час	0,82±0,09	0,72±0,11	0,71±0,09	0,63±0,07Δ	0,61±0,08Δ

**Примечание:** Δ – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) относительно группы беременных с нормальной массой тела;

\* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) относительно предыдущей группы беременных с меньшим ИМТ.

Увеличение ИМТ до 25–29,9 кг/м<sup>2</sup> в те же сроки гестации провоцировало умеренно выраженные нарушения гемодинамики – достоверное снижение разовой и минутной производительности сердца, ИМЛЖ и КР, соответственно, на 16,5%, 11,2%, 6,9% и 18,2%. ДП увеличилось с 7,7±0,1 до 9,2±0,08 усл.ед., что свидетельствует об увеличении потребности миокарда в кислороде. В то же время сохранялся эукинетический режим кровообращения, адекватный диурез и насыщение крови кислородом.

Сопоставляя полученные результаты с соответствующими показателями у пациенток с нормальным весом можно заключить, что избыточный вес провоцирует ряд патологических процессов, приводящих к умеренно выраженным нарушениям функционального состояния сердечно-сосудистой системы, снижению ее резервных возможностей.

Увеличение ИМТ до 30–34,9 кг/м<sup>2</sup> (ожирение 1-й степени) сопровождалось достоверным, относительно группы беременных с нормальным весом, учащением ЧСС на 11,6%, повышением СДД и УПСС, соответственно, на 12,8% и 38,5%, а также снижением УИ, СИ, КР и ИМЛЖ на 25,7%, 17,7%, 27,3% и 10,4% соответственно. ДП увеличилось до 11,1±0,6 усл.ед., часовой диурез оставался на стабильных цифрах, достоверно не меняясь. На этом фоне достоверно учащалась ЧД до 23,9±0,4 в минуту с одновременным снижением SpO<sub>2</sub> до 96,3±0,5%.

Сопоставляя полученные результаты 2-й подгруппы с беременными с избыточным весом (1-я подгруппа) отмечали также прогрессивное снижение УИ, СИ, КР, ИМЛЖ с одновременным повышением УПСС и ДП (см. табл.).

Увеличение ИМТ до 35–39,9 кг/м<sup>2</sup> (ожирение 2-й степени) сопровождалось достоверным снижением, относительно нормальной массы тела, УИ, СИ, КР, ИМЛЖ, соответственно, на 37%, 29,2%, 36,4% и 17,2%, что свидетельствует о предпосылках к развитию сердечной недостаточности. Одновременно повышались СДД, УПСС, ДП на 20,6%, 71,6%, 70%; ЧСС и ЧД учащались на 13% и 26%. SpO<sub>2</sub> соответствовало 95,6±0,4%, часовой диурез 0,63±0,07 мл/кг/час.

Намечалась четкая тенденция перехода эукинетического режима кровообращения в гипокинетический.

Необходимо отметить, что практически все изучаемые нами параметры, характеризующие функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, достоверно отличались от II-ой подгруппы беременных с ожирением 1-й степе-

ни (ИМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>) с четкой тенденцией к ухудшению (см. табл).

Увеличение ИМТ до 40 и более кг/м<sup>2</sup> (морбидное ожирение 3-й степени) служит предпосылкой к развитию сердечной недостаточности, что проявлялось в достоверном снижении разовой и минутной производительности сердца, КР, ИМЛЖ; учащением ЧСС; повышением потребности миокарда в кислороде; снижением часового диуреза (см. табл). Имел место гипокинетический режим кровообращения. На этом фоне наблюдалась выраженная тахикардия (ЧСС – 92,4±2,1 в минуту). СДД и УПСС повышались относительно группы беременных с нормальным весом, соответственно, на 26,8% и 90,8%. ДП составляло 14,2±0,008 усл.ед., что свидетельствует о высокой потребности миокарда в кислороде. Имело место тахипноэ (ЧД – 24,9±0,2 в минуту) и низкое насыщение крови кислородом (SpO<sub>2</sub> – 94,3±0,6%).

Вышеизложенное позволяет заключить, что избыточная масса тела по мере ее прогрессирования оказывает крайне неблагоприятное влияние на гемодинамику и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в целом, снижает коронарные резервы. Наиболее выраженные нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы имеют место при ожирении 2-й и 3-й степени. У данного контингента женщин даже при неосложненной беременности к срокам гестации в 36–38 недель формируются предпосылки к развитию сердечной недостаточности, гипокинетический режим кровообращения, требующие индивидуального подхода к преродовой медикаментозной подготовке, срокам и способу родоразрешения, методам анестезиологического пособия.

### Выводы

1. Увеличение индекса массы тела до 39,9 кг/м<sup>2</sup> у беременных основной группы сопровождается достоверным снижением, относительно беременных с нормальной массой тела, ударного индекса, сердечного индекса, коэффициента резерва, индекса мощности левого желудочка, что свидетельствует о снижении коронарных резервов и формировании предпосылок к развитию сердечной недостаточности.

2. Увеличение индекса массы тела до 40 и более кг/м<sup>2</sup> служит предпосылкой к развитию сердечной недостаточности, что требует индивидуального подхода к преродовой подготовке, выбору срока, способа родоразрешения и метода анестезиологического пособия.

## Литература

1. Аваков В.Е. Дифференциально-диагностические таблицы, нормограммы, формулы и расчеты, используемые в практике интенсивной терапии и реанимации: справочное пособие/ В.Е. Аваков, Д.Ф. Каримова, Э.Х. Исмаилов, Х.Р. Ташев. – Ташкент, 1992 – 36 с.
2. Апанасенко Г.Л. Медицинская валеология: лекции/ Г.Л. Апанасенко, Л.А. Попова/ Серия «Гиппократ». Ростов на Дону: Феникс, 2000. – 68 с.
3. Ахмедов Ф.К., Туксонова Д.И., Негматуллаева М.Н., Дустова Н.К. Сердечная и почечная гемодинамика у беременных с преэклампсией на фоне ожирения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. Москва. – 2013 – №11 – С. 18–20.
4. Байранова М.А. Оптимальная тактика ведения беременных с ожирением. Автореферат дис. к.м.н. Москва, – 2012.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты: Руководство для врачей. Москва. – 2006 – С. 114–178.
6. Abdullah A, Hoq S, Choudhary R, Laifer S, Zarich S. Cardiac performance is impaired in morbidly obese pregnant females // J Obstet Gynaecol Res. – 2012 – Vol. 38(1) – P. 258–265.
7. Dennis AT, Castro JM, Ong M, Carr C. Haemodynamics in obese pregnant women//Int J Obstet Anesth. – 2012 – Vol. 21(2) – P. 129–134.
8. Nickens MA, Long RC, Geraci SA. Cardiovascular disease in pregnancy: (women's health series). South Med J. 2013 Nov; 106(11):624–630.
9. Геворкян М.А. Ожирение и репродуктивное здоровье женщин // Ожирение и метаболизм. Москва. – 2008. – №3. – С. 14–16.
10. Давидович В.В. Функция внешнего дыхания у пациентов с морбидным ожирением// Военная медицина. Минск. – 2013. – №3. – С. 34–38.
11. Салов И.А., Маршалов Д.В., Шифман Е.М., Петренко А.П. Особенности обезболивания родоразрешения женщин с морбидным ожирением//Анестезиология и реаниматология. Москва. – 2012 – №6 – С. 67–71.
12. Ellinas EH. Labor analgesia for the obese parturient//Anesth Analg. – 2012. – Vol. 115(4). – P. 899-903.
13. Satpathy HK, Fleming A, Frey D, Barsoom M, Satpathy C, Khandalavala J. Maternal obesity and pregnancy//Postgrad Med. – 2008 – Vol. 120(3). – P. 01–9.
14. Петросяну Э.А. Динамика уровня кровообращения при физиологической беременности // Вестник врача общей практики. Спец. выпуск. Ташкент. – 2003. № 2. – С. 79–80.
15. Гурьянов В.А., Толмачев Г.Н., Володин А.В., Марчик Н.В., Немировский В.Б., Пивоварова Г.М., Шепетовская Н.Л. Предоперационная подготовка беременных с гипертонической болезнью в зависимости от состояния автономной нервной системы и системы кровообращения//Анестезиология и реаниматология. Москва. – 2010. – №6. – С. 7–12.
16. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Петрухин В.А., Котов Ю.Б., Гурьева В.М., Капустина М.В., Новикова С.В., Реброва Т.В. Диагностика и прогнозирование развития тяжелых форм гестоза у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. Москва. – 2006 – №1 – С. 69–72.

---

М.М. Матлубов

Тел.: +99879279171

E-mail: mm-mansur@mail.ru

М.М. Матлубов, А.А. Семенихин, С.А. Рузибаев, Н.И. Закирова, О.В. Ким Состояние гемодинамики у беременных с ожирением // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 2. – С. 86–90.

## HEMODYNAMIC STATUS OF PREGNANT WOMEN WITH OBESITY

M.M. Matlubov, A.A. Semenikhin, S.A. Ruzibaev, N.I. Zakirova, O.V. Kim

OAS Republic Scientific research medical center of gynecology and obstetrics,  
Samarkand State medical institute Republic of Uzbekistan Tashkent, Samarkand

In order to study the state of hemodynamics in pregnant women with obesity of varying severity were examined 84 pregnant women aged between 23 and 28 years at 36–38 weeks gestation. The control group included 21 pregnant women of similar age and gestational age with normal body weight. All observed patients, pregnancy according obstetrical consultation was recognized uncomplicated. The degree of obesity was assessed by body mass index. Researches conducted showed that overweight as

its progression has a very adverse effect on hemodynamics and functional state of the cardiovascular system as a whole, reduces coronary reserve. The most pronounced violation of the functional state of the cardiovascular system occur in obesity 2nd and 3rd degree.

**Key words:** Gestation, obesity, hemodynamic

**Authors**

M.M. Matlubov

Tel.: +99879279171

E-mail: mm-mansur@mail.ru

M.M. Matlubov, A.A. Semenixin, S.A. Ruzibaev, N.I. Zakirova, O.V. Kim Hemodynamic status of pregnant women with obesity // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 86–90..

## ХАРАКТЕР ГЕМОДИНАМИКИ И ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ У ЛЮДЕЙ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО БАЛАНСА

*В.И. Николаев, Н.П. Денисенко, М.Д. Денисенко, А.В. Исакова*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

Изучены особенности гемодинамики в зависимости от индивидуальных психофизиологических характеристик у пациентов в остром периоде нарушения мозгового кровообращения и здоровых испытуемых, находящихся в состоянии эмоционального стресса. Доказано, что формирование «отрицательного» эмоционального баланса (преобладание личностной тревожности над реактивной) способствует возникновению формированию признаков напряжения адаптивных систем организма вне зависимости от типа исходной гемодинамики. Выявлено, что психофизиологические характеристики, особенности гемодинамики и степень напряжения адаптивных механизмов пациентов, находящихся в остром периоде нарушения мозгового кровообращения сопоставимы с аналогичными показателями здоровых волонтеров с «отрицательным» эмоциональным балансом в условиях эмоционального стресса.

**Ключевые слова:** стресс, адаптация, эмоциональный баланс, тревожность, гемодинамика, острое нарушение мозгового кровообращения.

Известно, что эмоциональный стресс (ЭС) – ведущий фактор развития целого ряда заболеваний, которые принято объединять в группу психосоматических нарушений нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной систем [1, 2]. Чрезмерная нагрузка на психоэмоциональный аппарат человека становится причиной перенапряжения регуляторных механизмов и срыва работы адаптивных систем [1, 3].

Уровень устойчивости организма к стрессу во многом определяется индивидуальными особенностями функционального состояния, т.е. индивидуальным стилем реагирования на стресс, зависящим от свойств личности, типа высшей нервной деятельности и особенностей вегетативной и эндокринной регуляции [2, 4]. В современной литературе описывается понятие так называемой «негативной аффектации» у пациентов с психосоматической патологией – склонность испытывать негативные эмоциональные переживания (тревогу, депрессию и враждебность) и создавать негативную «Я-концепцию» [5, 6]. Доказано, что значимым фактором для прогнозирования возможной дезадаптации при воздействии стресса является не уровень тревожности сам по себе, а показатель эмоционального баланса. [4, 7].

Открытие новых патохимических и патофизиологических механизмов развития инсультов позволяет рассматривать это состояние с позиции стрессового повреждения органа с включением адаптационно-компенсаторных реакций.

Можно предположить, что многообразие клинических проявлений острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) обусловлено индивидуальными особенностями личности, состоянием гемодинамических и гемостатических резервов [8]. Определение индивидуальных механизмов развития стресса у людей с разным типом гемодинамики и эмоционального баланса создает возможности для разработки эффективных методов профилактики сосудистых катастроф (в том числе повторных инсультов) и оптимизации диагностического подхода на донологическом этапе.

**Цель исследования:** изучить особенности гемодинамики в зависимости от индивидуальных психофизиологических характеристик у пациентов в остром периоде ОНМК и здоровых испытуемых, находящихся в состоянии эмоционального стресса.

### Материалы и методы

Были обследованы 159 здоровых волонтеров обоего пола в возрасте от 19 до 26 лет (68,8% женщин и 31,2% мужчин) и 67 пациентов в остром периоде нарушения мозгового кровообращения, находящихся в отделении реанимации, в возрасте от 40 до 60 лет (55,2% женщин и 44,8% мужчин). Определяли тип гемодинамики с помощью интегральной реографии тела (ИРГТ) (использовали мониторный компьютеризированный комплекс кардио-респираторной системы и гидратации тканей КМ-

АР-01 «Диамант»), вариабельность сердечного ритма (ВСР) (с помощью ритмокардиографии; использовали пакет прикладных программ «КардиоКит»). Оценивали показатели эмоционального состояния: определяли уровень тревожности (личностной – у волонтеров (Тл), реактивной – у всех испытуемых (Тр)), агрессии, депрессии [9], алекситимии [10]; высчитывали индекс функциональных изменений (ИФИ) [11]. Здоровых волонтеров обследовали дважды: в исходном состоянии и при развитии ЭС, моделью которого служила ситуация экзамена. У пациентов исследование проводилось в состоянии ЭС – в остром периоде ОНМК.

Статистическую обработку данных проводили с помощью параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических (Вилкоксона-Уайта, Шапиро-Уилкса) методов.

### Результаты и их обсуждение

В соответствии с данными реографии все здоровые испытуемые в периоде относительно функционального покоя были разделены на 3 группы: 1-я группа (44%) – лица с гиподинамическим типом кровообращения, 2-я (27%) – с нормодинамическим, 3-я (29%) – с гипердинамическим. Первичный анализ психологического ответа на эмоциональный стресс (вне зависимости от стрессиндуцированного изменения гемодинамики) выявил в каждой из исследуемых групп наличие всех видов эмоционального баланса: «положительный» эмоциональный баланс (увеличение тревожности (Тл < Тр)); «равновесный» эмоциональный баланс (отсутствие изменений показателя тревожности (Тл = Тр)); «отрицательный» эмоциональный баланс (снижение тревожности при ЭС (Тл > Тр)).

У большинства здоровых волонтеров (90 человек), независимо от исходного типа гемодинамики, личностная тревожность была достоверно меньше, чем показатели тревожности в ответ на эмоциональный стресс: было выявлено увеличение Тр на 21,6% в среднем по группе ( $p < 0,01$ ), соответствующей «умеренной тревожности».

Несмотря на малочисленность группы с «равновесным» эмоциональным балансом (21 человек) с помощью непараметрических статистических методов были выявлены следующие закономерности: средние значения Тл и Тр колебались от 41,0 [39-42] балла до 43,7 [40-44] баллов ( $p < 0,681$ ), что соответствовало уровню «умеренной тревожности».

У лиц, составивших группу испытуемых с «отрицательным» эмоциональным балансом

(45 человек) уровень личностной тревожности соответствовал уровню «высокая»: 48,4 [45-51] балла ( $p < 0,01$ ). При воздействии стресса уровень тревожности снижался (44,4 [41-50] балла,  $p < 0,01$ ), однако соответствовал значению «умеренно высокая».

Показатели изменений агрессии как свойств личности (Ач) и враждебности в ответ на ситуацию экзамена (Ас) во всех группах отличались на уровне средних значений и характеризовались приблизительно одинаковыми изменениями – увеличением значений во время ЭС. Показатель агрессии в структуре темперамента среди всех испытуемых (Ат) имел тенденцию к снижению. Показатели депрессии (уровень депрессии – УД) у всех волонтеров отражали «низкий уровень депрессии», однако у индивидов с отрицательным эмоциональным балансом были выше, чем у испытуемых 1-й и 2-й групп (41,5 баллов [45-61]) ( $p < 0,01$ ) (табл. 1).

У пациентов, обследованных в острый период ОНМК, вне зависимости от локализации процесса отмечались высокие показатели реактивной тревожности Тр – 61,2 баллов ( $p < 0,01$ ), враждебности (Ар) – 15,3 [12-16], ( $p < 0,01$ ), а уровень депрессии составил 52,7 [45-61], что соответствует критерию легкой депрессии ситуативного или невротического генеза.

Также было установлено, что признаки алекситимии были различны в группах, определяемых эмоциональным балансом. Наименьший процент алекситимиков наблюдался в группе «отрицательного» эмоционального баланса, а наибольшее число людей среди здоровых волонтеров, имеющих признаки алекситимии, было в группах эмоционального «равновесия» и «положительного» эмоционального баланса. Признаки алекситимии наблюдались у 43,1% пациентов с ОНМК, а группу риска составили 26,9% человек (табл. 2).

При выявлении изменений гемодинамики у людей с разным эмоциональным балансом были установлены следующие особенности: вне зависимости от вновь сформированного типа кровообращения, в целом, в группе с «положительным» эмоциональным балансом наблюдалось увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) с  $61,1 \pm 0,09$  уд/мин до  $85,8 \pm 0,15$  уд/мин ( $p < 0,01$ ), нарастание минутного объема кровообращения (МОК) до  $7,48 \pm 0,25$  л/мин, при  $МОК = 5,52 \pm 0,41$  л/мин в фоне ( $p < 0,05$ ), сохранение сердечного индекса (СИ) и ударного объема крови (УОК) (табл. 3).

Таблица 1

**Изменение психологического состояния во время эмоционального стресса у лиц с различным эмоциональным балансом и пациентов в остром периоде ОНМК**

Показатель	Средние показатели в группе Тл<Тр		Средние показатели в группе Тл=Тр		Средние показатели в группе Тл>Тр		Средние показатели в группе пациентов
	фон	стресс	фон	стресс	фон	стресс	стресс
Тл/Тр, баллы	37,0 [28–39]	45,0* [44–46]	42,4 [40–44]	42,4 [39–43]	48,4 [45–49]	44,4* [40–49]	61,2** [54–69]
Ач, баллы	20,2 [19–21]	20,7 [19–22]	21,9 [18–23]	20,5 [17–23]	24,4 [21–25]	22,3 [20–24]	24,7** [20–26]
Ат, баллы	8,27 [6–10]	7,6 [5–11]	9,08 [9–11]	8,51 [7–10]	9,99 [8–11]	7,79* [5–10]	8,7 [7–10]
Ас, баллы	8,26 [6–11]	9,22 [5–11]	8,83 [6–10]	9,27 [8–10]	9,68 [7–10]	9,77 [7–11]	10,3 [8–11]
Ар, баллы		12,7 [10–15]		12,9 [10–14]		12,2 [10–14]	15,3** [12–16]
УД, баллы	34,7 [30–39]	36,1 [31–39]	39,3 [35–40]	38,1 [36–39]	38,4 [31–40]	41,5 [35–48]	52,7** [45–61]

**Примечание:** данные представлены медианой (первое число), в скобках указан интерквартильный размах.

\* – достоверные изменения по отношению к фоновым значениям,  $p < 0,01$ .

\*\* – достоверные изменения по отношению к здоровым волонтерам,  $p < 0,01$ .

Таблица 2

**Уровень алекситимии у лиц с разным типом эмоционального баланса и пациентов в остром периоде ОНМК (в % от общего числа испытуемых в группе)**

Группа	Признак		
	Алекситимия отсутствует	Группа риска	Алекситимия
Тл < Тр	66,6	25,4	7,0
Тл = Тр	85,7	4,8	9,5
Тл > Тр	86,7	11,1	2,2
ОНМК	30	26,9	43,1

Таблица 3

**Изменение показателей ИРТГ во время ЭС у людей с разным типом психологической реакции и пациентов в остром периоде ОНМК**

Показатель	Пациенты в остром периоде ОНМК	«Положительный» эмоциональный баланс		«Равновесный» эмоциональный баланс		«Отрицательный» эмоциональный баланс	
		фон	стресс	фон	стресс	фон	стресс
ЧСС, уд/мин	72,2±0,03	69,1±0,09	85,8±0,15*	67,8±0,21	84,9±0,17*	68,5±0,03	85,1±0,05*
МОК, л/мин	5,2±0,34	5,52±0,41	7,48±0,25*	6,01±0,51	5,9±0,61	5,75±0,37	5,21±0,42
УОК, мл	72,7±0,51**	79,7±0,52	78,0±0,51	78,3±0,31	79,1±0,34	72,8±0,25	61,1±0,71*
УИ, мл/м2	42,3±0,13	48,1±0,31	42,5±0,53	43,1±0,27	39,1±0,15	47,8±0,31	41,0±0,28*
СИ, л/м2	2,9±0,15**	3,8±0,18	3,7±0,27	3,12±0,21	3,29±0,28	3,4±0,31	3,39±0,41
КИТ, у.е.	79,6±0,23	77,2±0,52	80,1±0,65	73,7±0,41	75,9±0,15	78,9±0,27	80,5±0,27

**Примечание:** \* – достоверные изменения по отношению к фоновым значениям,  $p < 0,05$ .

\*\* – достоверные изменения по отношению к здоровым волонтерам,  $p < 0,05$ .

Анализ вариабельности сердечного ритма показал активацию симпатического звена регуляции, что проявилось снижением среднеквадратичного отклонения (SDNN) на 33,7%, и нарастание индекса напряжения (ИН) на 80,2%. Следует отметить, что адаптивные возможности организма у испытуемых с «положительным» эмоциональным балансом расценивались как состояние удовлетворительной адаптации (ИФИ =  $2,26 \pm 0,17$  балла,  $p < 0,05$ ); показатель активности регуляторных систем (ПАРС) ( $4,1 \pm 0,19$  у.е.,  $p < 0,05$ ) соответствовал «выраженному функциональному напряжению» (табл. 4).

Аналогичные изменения гемодинамики и степень напряжения регуляторных систем наблюдалась у волонтеров с «равновесным» эмоциональным балансом. Наибольшие изменения гемодинамики и наивысшее напряжение регуляторных систем были выявлены среди испытуемых с «отрицательным» эмоциональным балансом. Так, поддержание МОК в период ЭС происходило за счет увеличения ЧСС при снижении УОК до  $61,1 \pm 0,71$  мл при  $72,8 \pm 0,25$  мл в фоновом состоянии ( $p < 0,05$ ). Активация симпатического звена регуляции также была наибольшей в группе индивидов с «отрицательным» эмоциональным балансом, ИН составил  $255,6 \pm 0,81$  у.е. ( $p < 0,05$ ). Уровень функционирования организма расценивался как возникнове-

ние напряжения механизмов адаптации (ИФИ =  $2,67 \pm 0,52$  балла,  $p < 0,05$ ), а значение ПАРС ( $4,9 \pm 0,72$  у.е.,  $p < 0,05$ ) характеризовало переход «выраженного» в «резко выраженное функциональное напряжение».

При оценке гемодинамических показателей у пациентов с ОНМК вне зависимости от локализации процесса, первичного и «стресс индуцированного» типа гемодинамики было отмечено достоверное снижение СИ до  $2,9 \pm 0,15$  л/м<sup>2</sup>, ( $p < 0,05$ ) и УОК –  $72,7 \pm 0,51$  мл, ( $p < 0,05$ ). Анализ вариабельности сердечного ритма у пациентов показал выраженную активацию симпатической регуляции – снижение SDNN на 15,4% по отношению к фоновым показателям здоровых испытуемых. Степень напряжения функциональных систем была сопоставима с таковой у лиц с отрицательным эмоциональным балансом (табл. 4), а значение ПАРС в группе пациентов соответствовало «резко выраженному функциональному напряжению» ( $5,5 \pm 0,15$  у.е.,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать, что психологическая реакция личности на ЭС не только характеризуется особыми механизмами регуляции и функции эффекторных систем организма, влияет на адаптивные механизмы в условиях физиологического реагирования на неблагоприятную ситуацию, но и может привести к нарушению процессов

Таблица 4

**Изменение показателей ВСП и уровня функционирования систем во время ЭС у людей с разным типом психологической реакции и пациентов в остром периоде ОНМК**

Показатель	Пациенты в остром периоде ОНМК	Тл < Тр фон		Тл = Тр		Тл > Тр	
		фон	стресс	фон	стресс	фон	стресс
SDNN, мс	$50,5 \pm 0,15$	$51,4 \pm 0,05$	$40,7 \pm 0,15^*$	$56,2 \pm 0,68$	$36,5 \pm 0,15^*$	$50,6 \pm 0,25$	$40,7 \pm 0,27$
RMSSD, мс	$38,1 \pm 0,02$	$61,5 \pm 0,15$	$40,5 \pm 0,21^*$	$45,0 \pm 0,03$	$31,1 \pm 0,29$	$52,3 \pm 0,03$	$40,7 \pm 0,25^*$
ИН, у.е.	$252,05 \pm 0,25^{**}$	$102,1 \pm 0,45$	$182,2 \pm 0,61^*$	$103,2 \pm 0,25$	$185,4 \pm 0,27^*$	$103,8 \pm 0,62$	$255,6 \pm 0,81^*$
LF%	$33,1 \pm 0,15$	$52,3 \pm 0,04$	$51,5 \pm 0,04$	$67,3 \pm 0,15$	$31,0 \pm 0,21^*$	$59,7 \pm 0,21$	$36,1 \pm 0,25$
HF%	$69,0 \pm 0,12$	$47,7 \pm 0,03$	$48,5 \pm 0,02$	$39,7 \pm 0,15$	$69,0 \pm 0,05^*$	$35,1 \pm 0,15$	$70,0 \pm 0,12^*$
VLF, мс <sup>2</sup>	$33,0 \pm 0,25^{**}$	$121,7 \pm 0,15$	$261,0 \pm 0,15^*$	$502,1 \pm 0,27$	$183,7 \pm 0,38$	$64,9 \pm 0,27$	$30,0 \pm 0,25^*$
ПАРС, у.е.	$5,5 \pm 0,15^{**}$	$3,05 \pm 0,15$	$4,1 \pm 0,19^*$	$3,5 \pm 1,2$	$4,0 \pm 0,8$	$3,83 \pm 0,29$	$4,9 \pm 0,72^*$
ИФИ, баллы	$2,93 \pm 0,25^{**}$	$1,81 \pm 0,21$	$2,26 \pm 0,17$	$1,75 \pm 0,35$	$2,07 \pm 0,31$	$1,69 \pm 0,21$	$2,67 \pm 0,52^*$

**Примечание:** \* – достоверные различия по отношению к фоновым исследованиям,  $p < 0,05$ .

\*\* – достоверные изменения по отношению к здоровым волонтерам,  $p < 0,05$

адаптации, проявляющегося нарушением регинарного кровообращения.

### Выводы

1. «Отрицательный» эмоциональный баланс (преобладание личностной тревожности над реактивной) способствует возникновению признаков напряжения адаптивных систем организма вне зависимости от типа исходной гемодинамики.

2. Формирование «отрицательного» эмоционального баланса способствует возникновению чрезмерного напряжения и/или перенапряжения механизмов адаптации.

3. Психофизиологические характеристики, особенности гемодинамики и степень напряжения адаптивных механизмов пациентов, находящихся в остром периоде острого нарушения мозгового кровообращения, сопоставимы с аналогичными показателями здоровых волонтеров с «отрицательным» эмоциональным балансом в условиях эмоционального стресса.

### Литература

1. Пшенникова, М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Пат. физиология и эксп. терапия. – 2000. – № 2. – С. 24–31.

2. Chrousos G., Gofti P. The concepts of Stress and Stress System Disorders: Overview of Physical and Behavioral Homeostasis // JAMA. – 2002. – № 267. – Р. 1244–1252.

3. Николаев, В.И., Денисенко Н.П., Денисенко М.Д. Тип кровообращения и адаптация (физио-

логия и психология) // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – № 2. – С. 70–73.

4. Николаев, В.И., Денисенко Н.П., Денисенко М.Д. Индивидуальные особенности развития эмоционального стресса у людей с разным типом гемодинамики и эмоциональным балансом // Профилактическая и клиническая медицина. – 2012. – № 1. – С. 143–147.

5. Watson, D., Clark L. Negative affectivity: the disposition to experience aversive emotional state // Psychological Bulletin. – 1984. – Vol. 96. – P. 465–490.

6. Брайт, Д., Джонс Ф. Стресс: теория, исследования, мифы. – СПб.: Олма-пресс, 2003. – 353 с.

7. Соловьева, С.Л., Николаев В.И. Эмоциональный баланс как критерий стрессоустойчивости // Исследования по приоритетным направлениям в медицине: мат. конф. СПбГМА им. И.И. Мечникова. – СПб, 2008. – С. 237–239.

8. Spielberger, C.D. Measuring the experience, expression and control of anger // Am. Psych. Assoc., 1994. – P. 25-29.

9. Taylor, J.L. Alexithymia: concept, measurement and implications for treatment // Amer. J. Psychiat. – 1984. – Vol. 141, № 6 – P. 725–732.

10. Баевский, Р.М., Берсенева А.П. Теоретические основы донозологической диагностики // Донозоология. – 2008. – № 2 (3). – С. 2–13.

11. Волосникова, Н.Н. Состояние активности эндорфинергической системы головного мозга при острых нарушениях мозгового кровообращения: Автореф. ...дис. канд. мед. наук. – Саратов, 2004. – 42 с.

Н.П. Денисенко

Тел.: +7(921)333-92-56

E-mail: nataliya\_denisen@mail.ru

В.И. Николаев, Н.П. Денисенко, М.Д. Денисенко, А.В. Исакова Характер гемодинамики и особенности адаптации у людей с разными типами эмоционального баланса // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 2. – С. 91–96.

## FEATURES OF HEMODYNAMICS AND PECULIARITIES OF ADAPTATION IN INDIVIDUALS WITH DIFFERENT TYPES OF EMOTIONAL BALANCE

V.I. Nikolaev, N.P. Denisenko, M.D. Denisenko, A.V. Isakova

North-Western State medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Peculiarities of hemodynamics in dependence of individual psycho-physiological features are examined among patients with acute disorders of cerebral circulation and healthy volunteers remaining in the situation of emotional stress. It was demonstrated that formation of “negative” emotional balance (prevailing of personal anxiety on reactive anxiety) promoted occurrence of the excessive tension and/or overstrain of the adaptive mechanisms. It was either revealed that “negative” emotional balance facilitated the appearance of signs of the adaptive systems overexertion regardless of the type of the

initial hemodynamics. It was detected that the psycho-physiological parameters, the peculiarities of hemodynamics and the level of tension of adaptive mechanisms in patients with acute disorders of cerebral circulation were comparable with the similar indices of healthy volunteers characterized by “negative” emotional balance in the situation of the emotional stress.

**Key words:** stress, adaptation, emotional balance, anxiety, hemodynamics, acute disorder of cerebral circulation.

**Authors**

N.P. Denisenko

Tel.: +7(921)333-92-56

E-mail: nataliya\_denisen@mail.ru

V.I. Nikolaev, N.P. Denisenko, M.D. Denisenko, A.V. Isakova Features of hemodynamics and peculiarities of adaptation in individuals with different types of emotional balance // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 91–96.

## ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА КОПИНГ-СТРАТЕГИЙ У РАЗВЕДЕННЫХ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН, НАХОДЯЩИХСЯ В СОСТОЯНИИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

*О.С. Булгакова, В.И. Николаев, Н.П. Денисенко, О.П. Сибилев*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

Целью работы было изучение выбора копинг-стратегий у разведенных мужчин и женщин, находящихся в состоянии психоэмоционального стресса. В ходе исследования выявлено, что существуют отличия у мужчин и женщин в выборе копинг-стратегий при разводе. Копинг-стратегии являются социально-поведенческими формами защиты, в основе формирования которых лежит адаптация личности к изменяющимся условиям окружающей среды. Полученные в ходе исследования данные необходимо учитывать в работе врачей и психологов при проведении коррекции данного вида психоэмоционального стресса.

**Ключевые слова:** психоэмоциональный стресс, адаптация, стрессоустойчивость, семья, брак, пол, мужчина, женщина, развод, копинг-стратегия.

### Введение

Актуальность исследования связана с возрастающим числом разводов и сопутствующих этому процессу психоэмоциональных стрессов, которые касаются не только взрослых людей, но и рожденных в браке детей [5, 7, 9, 14, 16]. Развод – это не только расставание людей, оформивших отношения официально, но и пар, которые не ставили государственные структуры в известность о совместном проживании, ведении хозяйственной деятельности, проведении досуга [1, 3, 10, 13]. Развод может привести к дезадаптации, психосоматической патологии, социальным аддиктам [5, 6, 15]. Не до конца изученными остаются вопросы выбора стратегий преодоления после развода. Важность поставленных здесь вопросов также связана с малой изученностью особенности коррекции именно этой формы постстрессорного расстройства [4, 5, 8, 9].

**Цель исследования:** изучение выбора копинг-стратегий у разведенных мужчин и женщин, находящихся в состоянии психоэмоционального стресса.

### Материалы и методы

Тестировались 15 разведенных мужчин и 15 разведенных женщин в возрасте от 20 до 50 лет (время развода до двух лет). Рассматривался показатель выбора преимущественной копинг-стратегии после развода [2, 11, 12]. Контрольную группу составляли 10 человек, состоящих в браке (5 мужчин и 5 женщин). Исследование проводилось на кафедре патофизиологии СЗГМУ им.

И.И. Мечникова совместно с сотрудниками научно-практического центра «Психосоматическая нормализация» (отбор волонтеров) в период с апреля по сентябрь 2014 года. Методы исследования включали в себя анкетирование для отбора испытуемых (социально – профессиональные данные, время после развода), определение уровня реактивной и личностной тревожности (Спилбургерг Ч.Д., Ханин Ю.Л.) и опросник «Способы совладающего поведения Р. Лазаруса» (копинг-тест Лазаруса).

Статистическая обработка проводилась с помощью компьютерной программы SPSS-13.

### Результаты и их обсуждение

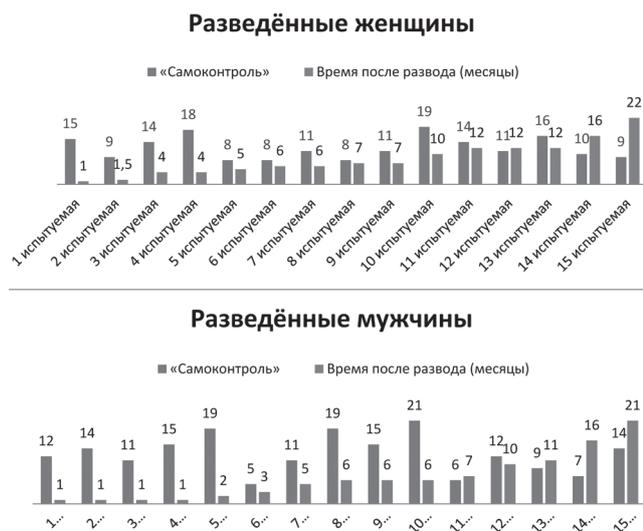
По результатам уровня тревожности все испытуемые находились в состоянии психоэмоционального напряжения по сравнению с контрольной группой. В результате математико-статистического анализа уровень личностной тревожности между разведенными людьми и людьми, состоящими в браке, имел достоверные отличия. Полученное эмпирическое значение  $U_{эмп}(92)$  находится в зоне неопределенности между 1% и 5% уровнями значимости.

Наиболее высокие результаты имели разведенные женщины по шкале личностной тревожности –  $39,8 \pm 7,16$  балла. Данные результаты дают возможность предполагать у разведенных женщин появление состояния тревожности в разнообразных ситуациях, особенно когда они касаются оценки ее компетенции и престижа. При высокой личностной тревожности каждая из этих ситуаций будет обладать стрессовым воздействием, вызывая выраженную тревогу.

Также и по шкале ситуативной тревожности у разведенных женщин наиболее высокие результаты –  $38,7 \pm 7,45$ , но они незначительно выше показателей по ситуативной тревожности у разведенных мужчин –  $38,5 \pm 6,32$ . Состояние реактивной (ситуационной) тревоги возникает при попадании в стрессовую ситуацию и характеризуется субъективным дискомфортом, напряженностью, беспокойством и вегетативным возбуждением.

Согласно предложенному тестированию, при оценке были выделены такие направления копинг-стратегий: самоконтроль, положительная переоценка, конфронтационный копинг, принятие ответственности, планирование решения проблемы.

При рассмотрении взаимосвязи исследуемой копинг-стратегии «Самоконтроль» и прошедшего после развода времени у разведенных женщин и мужчин были получены результаты, которые представлены на рисунке 1.



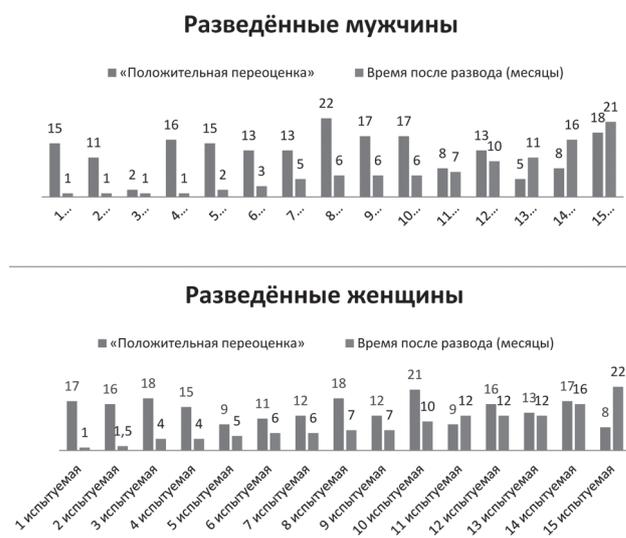
**Рис. 1.** Диаграмма взаимосвязи копинг-стратегии «Самоконтроль» и времени после развода у разведенных женщин и мужчин

В таблице критических значений коэффициента корреляции полученные эмпирические значения находятся в зоне незначимости для выборки числом элементов  $n=15$  и уровнем значимости  $p=0,05$  критическое значение коэффициента Спирмэна  $r=0,514$  и уровнем значимости  $p=0,01$   $r=0,641$ .

Таким образом, такое направление копинг-стратегии, как «Самоконтроль», со временем развода фактически не меняется.

Также в ходе нашего исследования был проведен корреляционный анализ между ис-

следуемыми показателями копинг-стратегией «Положительная переоценка» и временем, прошедшим после развода. Полученные результаты представлены на рисунке 2.



**Рис. 2.** Диаграмма взаимосвязи копинг-стратегии «Положительная переоценка» и времени после развода у разведенных мужчин и женщин

Видно, что у разведенных мужчин и женщин прослеживается противоположная тенденция в выборе копинг-стратегии «Положительная переоценка». У мужчин получено эмпирическое значение коэффициента Спирмэна  $r=0,044$ , оно слишком низкое, чтобы назвать его статистически достоверным, однако оно имеет прямую связь, говорящую о том, что у разведенных мужчин выбор данной копинг-стратегии незначительно увеличивается с возрастанием после-разводного срока. Данная стратегия говорит о том, что преодоление негативных переживаний в связи с проблемой происходит за счет ее положительного переосмысления, рассмотрения ее как стимула для личностного роста. У женщин, так как получено отрицательное эмпирическое значение  $r=-0,230$ , наоборот, существует тенденция к уменьшению использования стратегии «Положительная переоценка» с возрастанием срока после развода.

Наиболее высокие и близкие к статистически достоверным оказались результаты поиска связи между количеством прошедшего времени после развода у разведенных мужчин и копинг-стратегиями по таким шкалам как: «Конфронтационный копинг» (полученное значение  $r_{\text{Эмп}} = -0,321$ ); «Принятие ответственности» (полученное значение  $r_{\text{Эмп}} = -0,337$ ). Однако и эти эмпирические значения находятся в зоне

незначимости для выборки, так как при выборке числом элементов  $n=15$  и уровнем значимости  $p=0,05$  критическое значение коэффициента Спирмэна  $r=0,514$ , а при уровне значимости  $p=0,01$   $r=0,641$ .

На рисунке 3 наглядно видно, что у разведённых мужчин изменяется выбор копинг-стратегий при возрастании времени после развода. Мужчинам на более ранних сроках после развода свойственны описанный выше «Конфронтационный копинг» и копинг-стратегия «Принятие ответственности», при которой происходит признание субъектом своей роли в возникновении проблемы и ответственности за ее решение, в ряде случаев с отчетливым компонентом самокритики и самообвинения. Выраженность данной стратегии в поведении может приводить к неоправданной самокритике и самобичеванию, переживанию чувства вины и хронической неудовлетворенности собой.

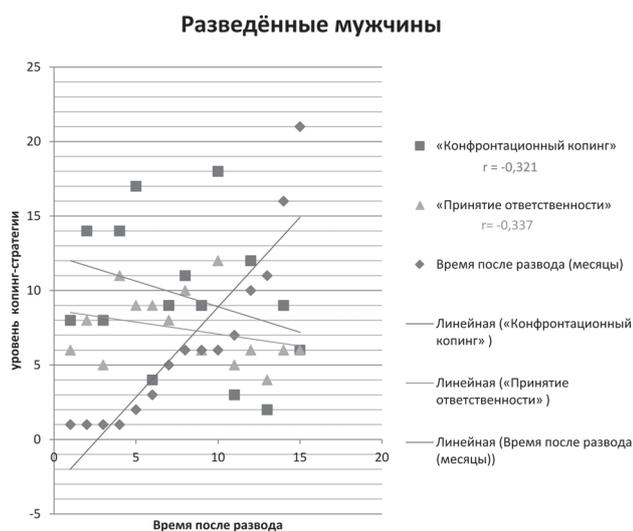


Рис. 3. Диаграмма рассеивания взаимосвязи копинг-стратегий и времени после развода у разведённых мужчин.

У разведенных женщин (рис. 4) наблюдаются наиболее высокие значения результатов корреляционного анализа по сравнению с разведенными мужчинами (рис.3) по копинг-стратегии «Положительная переоценка» ( $r_{Эмп}=-0,230$ ) и по копинг-стратегии «Планирование решения проблемы» (полученное значение  $r_{Эмп} = 0,225$ ). Копинг-стратегия «Положительная переоценка» имеет тенденцию к убыванию с возрастанием срока после развода, а копинг-стратегии «Планирование решения проблемы» имеет тенденцию к возрастанию по мере увеличения срока после развода.

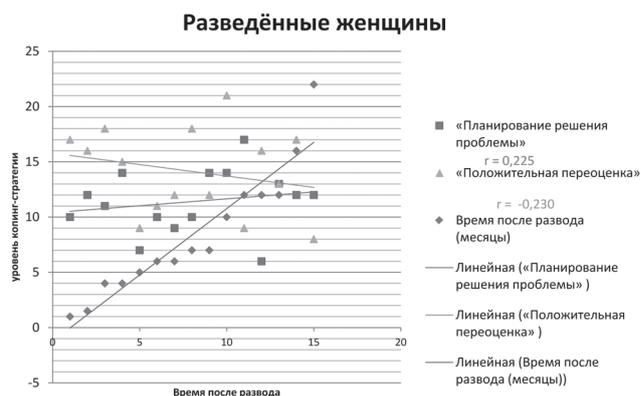


Рис. 4. Диаграмма рассеивания взаимосвязи копинг-стратегий и времени после развода у разведённых женщин.

Таким образом, существуют отличия у мужчин и женщин в выборе совладающего поведения после развода. Более выраженное психоэмоциональное напряжение разведенных женщин и особенности вырабатываемых копинг-стратегий у мужчин и женщин необходимо учитывать при проведении коррекции данного вида психоэмоционального стресса.

## Выводы

В основе формирования копинг-стратегии при разводе лежит адаптация личности к изменяющимся условиям окружающей среды. Выбор формы копинг-стратегии имеет особенности в зависимости от половой принадлежности индивида.

Выбранная форма совладающего поведения после развода у мужчин и женщин не меняется с течением двух лет, прошедшего после развода.

## Литература

1. Авдеев, А.А. Браки и разводы в России: устойчивость и изменчивость. Доклад, представленный на российско-французском семинаре «Браки, разводы и семья в XXI веке» / А.А. Авдеев – 2-4 февраля 1998. – М., 2008.
2. Агазаде, Н. Копинг-стратегии во время кризиса / Н.Агазаде // [Электронный ресурс] Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2012. N 1. Электрон. дан.: 1 файл. [http:// medpsy.ru](http://medpsy.ru)
3. Батаршев, А.В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности: Практическое руководство по психологической диагностике / А.В. Батаршев – СПб.: Речь. – 2005. – 49 с.
4. Белогурова, Е.А., Сибилев, О.П. Особенности развития эмоционального стресса в за-

висимости от свойств высшей нервной деятельности / Е.Ф.А. Белогурова, О.П. Сибилев // Профилактическая и клиническая медицина. – 2012. – №1. – С. 122–125.

5. *Булгакова, О.С.* Психофизиологические дисфункции: механизмы, диагностика / О.С. Булгакова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2010. – №7. – С. 45–51.

6. *Булгакова, О.С.* Феномен «расщепленной тревожности» при прохождении коррекционных процедур у пациентов с постстрессорными расстройствами / О.С. Булгакова // Совр. проблемы науки и образования. – 2013. – №3. – С. 438.

7. *Булгакова, О.С.* и др. Влияние коррекционных сеансов биоуправления с обратной связью по кардиоритму на течение невропатии у детей младшего и среднего школьного возраста / О.С. Булгакова // Психология образования в поликультурном пространстве. – 2008. – №1. – С. 34–39.

8. *Булгакова, О.С.* и др. Адаптивное биоуправление в психофизиологической подготовке операторов / О.С. Булгакова // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. – 2004. – Т.24. – №3. – С. 18–24.

9. *Булгакова, О.С.* и др. Связь вариабельности субъективного времени с работой механизмов адаптационной защиты / О.С. Булгакова и др. // Фундаментальные исследования. – 2009. – №5. – С. 81–82.

10. *Василюк, Ф.Е.* Психология переживания. Анализ преодоления критических ситуаций / Ф.Е. Василюк М.Наука. – 1984. – 186с.

11. Копинг-тест Лазаруса [Электронный ресурс] Электрон. дан.: 1 файл.- psylist.net/praktikum/00298.htm

12. *Крюкова, Т.Л.,* Куфтяк, Е.В. Опросник способов совладания (адаптация методики WCQ) / Т.Л. Крюкова, Е.В. Куфтяк // Журнал практического психолога. – 2007. – №3. – 112с.

13. *Набиуллина, Р. Р.* Механизмы психологической защиты и совладания со стрессом (определение, структура, функции, виды, психотерапевтическая коррекция): учеб. пособие / Р. Р. Набиуллина, И.В. Тухтарова. – Казань: Изд-во ИП Тухтаров В. Н., 2003. – 99 с.

14. *Николаев, В.И.,* Денисенко, М.Д. Особенности формирования эмоционального напряжения и изменения гемодинамики у человека во время психоэмоционального стресса / В.И. Николаев, М.Д. Денисенко // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – №1. – С.47-50.

15. *Николаев, В.И.,* Денисенко, Н.П., Денисенко, М.Д. Тип кровообращения и адаптация (физиология и психология) / В.И. Николаев, Н.П. Денисенко, М.Д. Денисенко // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – №2. – С. 70–73.

16. *Николаев, В.И.,* Денисенко, Н.П., Денисенко М.Д. Индивидуальные особенности развития эмоционального стресса у людей с разным типом гемодинамики и эмоциональным баланс / В.И. Николаев, Н.П. Денисенко, М.Д. Денисенко // Профилактическая и клиническая медицина. – 2012. – №1. – С. 143–147.

*В.И. Николаев*

Тел.: 8 (812) 543-16-30

E-mail: kafedra33@mail.ru

**О. С.Булгакова, В.И. Николаев, Н.П. Денисенко, О.П. Сибилев** Особенности выбора копинг-стратегий у разведенных мужчин и женщин, находящихся в состоянии психоэмоционального стресса // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 2. – С. 97–101.

## THE COPING STRATEGIES CHOICE IN THE PSYCHO-EMOTIONAL STRESS AMONG MEN AND WOMEN OUTSIDE OF MARRIAGE

*O.S. Bulgakova, V.I. Nikolaev, N.P. Denisenko, O.P. Sibilev*

North-Western State medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

The aim of this work was to study the choice of coping strategies divorced men and women in a state of emotional stress. Thus, the research identified that there are differences in men and women in the choice of coping strategies in divorce, they are socio-behavioral forms of protection, in the basis of which is the adaptation to changing environmental conditions. Survey data must be taken into account in the work of doctors and psychologists when performing correction of this type of psycho-emotional stress.

**Key words:** psycho-emotional stress, adaptation, stress, family, marriage, sex, man, woman, divorce, coping strategy.

**Authors**

V.I. Nikolaev

Tel.: 8 (812) 543-16-30

E-mail: kafedra33@mail.ru

O.S. Bulgakova, V.I. Nikolaev, N.P. Denisenko, O.P. Sibilev The coping strategies choice in the psycho-emotional stress among men and women outside of marriage // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 97–101.

## ОСОБЕННОСТИ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ У БОЛЬНЫХ АКТИВНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

*И.В. Октябрьская, В.А. Ташлыков, И.Б. Беляева*

Клиническая ревматологическая больница № 25,  
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург

Проведена оценка психосоматических взаимосвязей у 120 пациентов с активным ревматоидным артритом. Тревожно-депрессивные расстройства выявлены у 80 (66,2 %) пациентов. Отмечена прямая корреляционная взаимосвязь между количеством больных с тревожно-депрессивными расстройствами и значениями индекса активности DAS 28, функциональным индексом оценки здоровья HAQ, длительностью заболевания и количественными значениями ревматоидного фактора. Комбинированная терапия метотрексатом и инфликсимабом имеет очевидные преимущества перед монотерапией метотрексатом у больных активным ревматоидным артритом и ведет к значимому клиническому улучшению, увеличению функциональных способностей суставов, улучшению показателей качества жизни, повышению стрессоустойчивости и снижению степени астении и соматизированной депрессии.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, инфликсимаб, качество жизни, метотрексат, тревожно-депрессивные расстройства.

### Введение

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием эрозивного симметричного полиартрита в сочетании с системным иммуновоспалительным поражением внутренних органов [1]. Данные последних исследований свидетельствуют о том, что наличие астении и депрессии существенно ухудшают клиническое течение РА и качество жизни этих пациентов [2,3]. Депрессивные нарушения при РА широко распространены. Возможно, это обусловлено тем, что депрессия и воспалительные ревматические заболевания имеют во многом сходные причины и механизмы развития, им свойственна системность патогенетических и клинических проявлений, что обуславливает необходимость комплексного подхода к их изучению. Из многообразия средств, применяемых для лечения больных РА, только болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП) способны затормозить прогрессирование болезни [4,5,6,7]. Применяемые БМАРП далеко не всегда контролируют активность заболевания и имеют ряд побочных эффектов. В связи с этим продолжается поиск новых препаратов, способных существенно улучшать течение РА и уменьшать количество побочных эффектов. Одним из представителей нового класса лечебных средств является инфликсимаб (ИФ) – химерное моноклональное антитело против фактора некроза опухоли  $\alpha$ . Сведения о преимуществах ИФ

перед метотрексатом (МТ) в плане влияния на показатели качества жизни и психологический статус пациентов с активным РА немногочисленны [7, 8, 9].

**Целью исследования** явилась оценка психосоматических взаимосвязей у больных РА, а также сравнительная оценка динамики клинической активности, качества жизни и показателей тревоги и депрессии у пациентов с РА при применении монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ и ИФ.

### Материал и методы

Проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование 120 пациентов с РА. Диагноз РА был установлен по критериям ACR (1987) [10]. Средняя длительность заболевания составила  $7,82 \pm 3,57$  года. В исследование вошли преимущественно больные женского пола (85,8%). Средний возраст пациентов составил  $58,2 \pm 5,5$  года. Серопозитивный по ревматоидному фактору (РФ) вариант РА диагностирован у 90% пациентов. Преобладал II рентгенологическая стадия РА (56, 9%) (по Штейнброекеру) и высокий индекс активности DAS 28 ( $6,12 \pm 0,09$ ). Большинство пациентов имели II функциональный класс недостаточности суставов (89,2%). Все пациенты получали в качестве базисной терапии метотрексат (МТ) в дозе 15–20 мг/неделю. Средняя доза МТ составила  $11,50 \pm 0,20$  мг. 38% пациентов получали глюкокортикоиды (ГКС) per os в варианте преднизолона. Средняя длительность приема ГКС соста-

вила  $5,87 \pm 0,50$  лет, а средняя доза принимаемых ГКС— $8,86 \pm 0,26$  мг. Сопутствующая патология определялась у всех больных РА. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто выявлялись артериальная гипертензия (42,2%), первичный остеоартроз (32%), ИБС (24,2%), хронический пиелонефрит (32,1%), заболевания щитовидной железы (18%), остеопороз (16,2%). У 46,8% пациентов выявлено 5 и более сопутствующих заболеваний.

Методом случайной выборки обследованные больные были распределены на две группы. В группе I (60 пациентов) больные продолжали получать терапию МТ (15–20 мг/нед) и преднизолон 10 мг/сут; в группе II (60 пациентов) больным с сохраняющейся высокой клинико-лабораторной активностью дополнительно назначался инфликсимаб (ИФ) из расчета 3 мг/кг внутривенно капельно по схеме введения 0, 2 и 6 недель, затем через каждые 8 недель. Группы были сравнимы по полу, возрасту, длительности течения заболевания, активности РА по DAS 28 и рентгенологической стадии. Длительность наблюдения составила 24 недели.

При объективном обследовании осуществлялась оценка суставного синдрома с помощью визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ), определялось число болезненных суставов (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), применялся функциональный индекс оценки здоровья Health Assessment Questionnaire (HAQ). Оценивались показатели качества жизни с помощью опросника SF-36, определялась стрессоустойчивость и социальная адаптации по опроснику Холмса и Раге, степень астенического состояния, тревоги и депрессии по шкале Цунга, госпитальной шкале тревоги и депрессии [11,13]. Эффективность лечения оценивалась с использованием индекса активности DAS 28 [12]. Статистическая обработка проводилась с помощью компьютерной программы (Statistica 5,5 для Windows) с использованием критериев Стьюдента, Манна–Уитни, критерия Фишера, медианного хи-квадрата, модуля ANOVA, коэффициента корреляции Спирмена. Средние значения представлены в виде  $M \pm m$ . Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

На первом этапе исследования проведена оценка психосоматического статуса у 120 обследованных пациентов с РА из обеих групп. Тревожно-депрессивные расстройства регистрировались у 66,2 % (80 пациентов).

Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между длительностью течения РА и степенью выраженности тревоги и депрессии. При длительности РА  $\geq 9$  лет умеренно выраженная и тяжелая депрессия по шкале Цунга выявлялись у 40% и 26,6% пациентов, что достоверно превышало эти показатели у пациентов с длительностью РА  $\leq 5$  лет (23,7% и 9,30%,  $p < 0,05$ ). Аналогичная закономерность выявлена при оценке депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии.

При длительности РА  $\geq 9$  лет высокая стрессоустойчивость выявлялась в 3 раза реже, чем у больных с длительностью болезни  $\leq 5$  лет (13,33% и 39,5%), а пороговая стрессоустойчивость регистрировалась в 1,5 раза чаще (53,33% и 39,5%,  $p < 0,05$ ) (рис. 1)

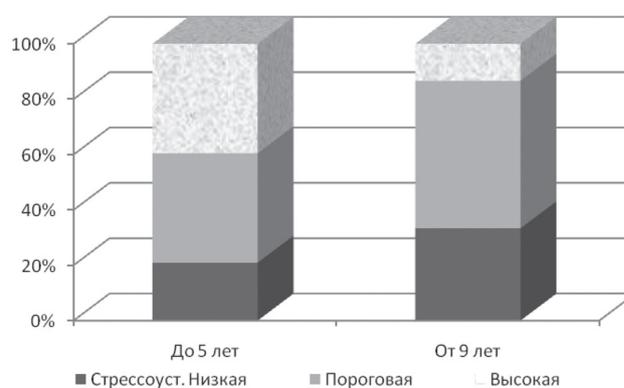


Рис. 1. Показатели стрессоустойчивости у больных с РА при длительности заболевания  $\leq 5$  и  $\geq 9$  лет

У больных с длительностью РА  $\geq 9$  лет отмечен достоверно более высокий уровень астении по шкале астении, чем в группе больных с длительностью болезни  $\leq 5$  лет ( $101,22 \pm 3,9$  и  $85,28 \pm 2,90$  баллов,  $p < 0,05$ ) (рис. 2).

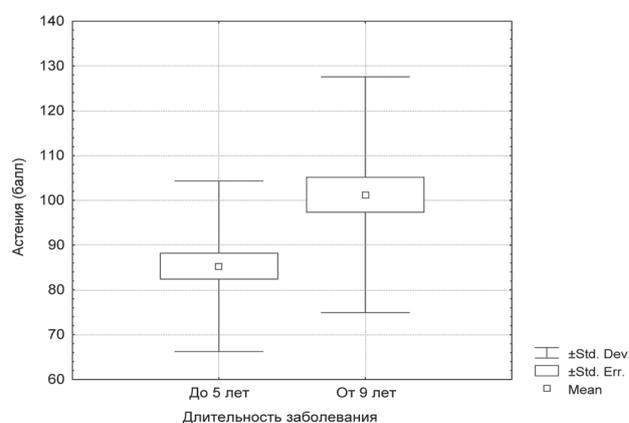


Рис. 2. Показатели астении в баллах у больных РА с продолжительностью заболевания  $\leq 5$  и  $\geq 9$  лет

Отмечено, что у больных РА, принимавших ГКС в связи с активным течением заболевания, отмечалось снижение стрессоустойчивости по методике определения уровня стрессоустойчивости и социальной адаптации Холмса и Раге, что свидетельствовало о возможном развитии побочных центральных эффектов преднизолона при его длительном применении (рис. 3).

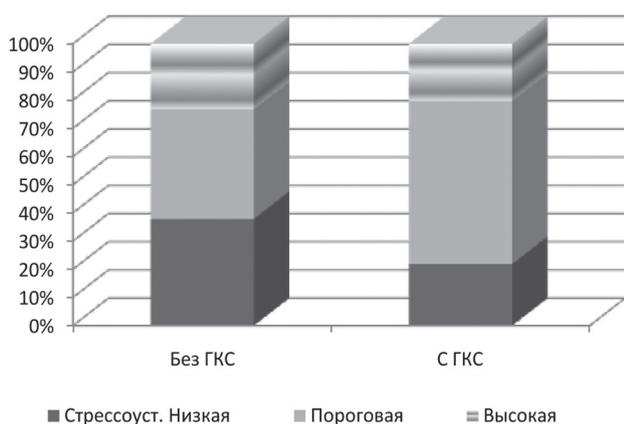


Рис. 3. Показатели стрессоустойчивости у пациентов с РА, не принимавших и принимавших ГКС

Установлена прямая корреляционная зависимость между количественными характеристиками суставного синдрома и уровнем астении по шкале астении. Так, коэффициент корреляции между уровнем астении по шкале астении в баллах и индексом DAS 28 составил  $r=0,32$  ( $p<0,05$ ), продолжительностью утренней скованности  $r=0,46$  ( $p<0,001$ ), СРБ —  $+r=0,29$  ( $p<0,05$ ) и уровнем ЦИК —  $+r=0,26$  ( $p<0,01$ ). Отмечены прямые корреляционные зависимости между количеством пациентов с высокой

степенью депрессии и длительностью РА ( $r=0,4$ ,  $p<0,01$ ), дозой преднизолона ( $r=0,37$ ,  $p<0,01$ ) и HAQ ( $r=0,29$ ,  $p<0,05$ ). Нами отмечена также высокая корреляционная взаимосвязь между исходными количественными значениями РФ и числом пациентов с депрессивными расстройствами через 24 недели наблюдения ( $r=+0,52$ ,  $p=0,0038$ ), количеством сопутствующих заболеваний и числом пациентов с депрессивными расстройствами через 24 недели наблюдения ( $r=+0,49$ ,  $p=0,004$ ).

На втором этапе обследования сравнивалась динамика клинических показателей активности РА, функциональный индекс оценки здоровья Health Assessment Questionnaire (HAQ), качество жизни, стрессоустойчивость и степень астении и депрессии у больных РА на фоне лечения МТ и МТ + ИФ через 24 недели наблюдения.

В таблице 1 представлена динамика клинических показателей больных РА на фоне лечения МТ и МТ + ИФ за 24 недели наблюдения. В группе I после 24 недель терапии МТ отмечалось достоверное снижение интенсивности боли по шкале ВАШ и ЧБС. К концу наблюдения у пациентов этой группы отмечена тенденция к снижению значений HAQ, СОЭ и DAS 28, однако достоверных различий с исходными показателями получено не было.

В группе II у пациентов после 24 недель терапии ИФ + МТ наблюдалось статистически значимое уменьшение ЧБС и ЧПС, ВАШ, HAQ и СОЭ. Определялось достоверное снижение DAS 28 с 5,3 до 3,4 ( $DAS\ 28 > 3,2 < 5,1$ ), что соответствовало умеренной активности заболевания и удовлетворительному ответу на терапию по критериям ELUAR ( $\Delta DAS\ 28$ ).

Таблица 1

**Динамика клинических показателей больных РА на фоне лечения МТ и МТ + ИФ исходно и через 24 недели терапии**

Показатель	МТ исходно (n= 60)	МТ через 24 нед (n= 60)	МТ+ИФ сходно (n= 60)	МТ+ ИФ через 24 нед (n= 60)
ВАШ (мм)	89,2±4,6	54,1±2,9*	90,4±1,6	45,8±1,9*
ЧПС	24,3±4,0	25,2±9,4	25,8±1,6	13,5±1,1*
ЧБС	26,2±2,7	13,9±1,8*	28,0±3,0	14,5±1,1*
HAQ	1,81±1,5	1,64±0,5	1,89±1,5	1,39±0,15*
DAS 28	4,6±2,1	3,9±1,9	5,3±1,3	3,4±0,7*
СОЭ мм/час	35,2±1,7	28,1±5,9	47,3±1,3	25,7±1,9*

\*  $p < 0,05$  – достоверность различий относительно исходных значений в каждой группе.

В таблице 2 представлены показатели качества жизни больных РА по значениям шкалы SF-36 исходно и через 24 недели лечения МТ и ИФ + МТ. Через 24 недели лечения в группе МТ+ИФ, по сравнению с показателями в группе МТ, отмечены достоверно более высокие значения физического функционирования, жизнеспособности и ролевого эмоционального функционирования ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты свидетельствуют о том, что увеличение физической активности на фоне уменьшения болевого синдрома у пациентов группы II влияло на общий уровень здоровья и жизнеспособности, повышало их социальную активность.

Сравнительные показатели стрессоустойчивости по опроснику Холмса через 24 недели терапии МТ и МТ + ИФ представлены на рис. 1. В группе II через 24 недели терапии отмечено большее число пациентов, имевших высокую стрессоустойчивость, по сравнению с больными группы I (38,7 и 27,9 %;  $p < 0,05$ ) (рис. 4).

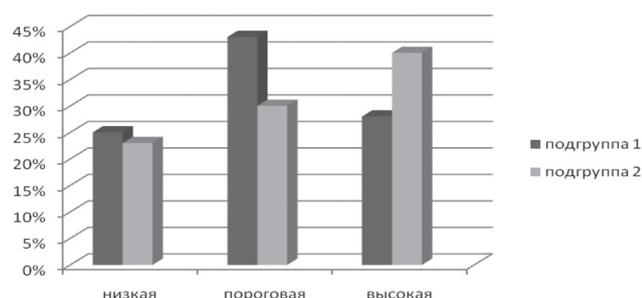


Рис. 4. Показатели стрессоустойчивости по опроснику Холмса через 24 недели терапии МТ или МТ+ ИФ

Оценка депрессии по шкале Цунга на фоне терапии МТ и МТ + ИФ представлена в таблице 3. Через 24 недели патогенетической терапии тяжёлая степень депрессии определялась в 2 раза чаще в группе I, чем в группе II (12,5 и 6,7%,  $p < 0,05$ ), а отсутствие депрессии наблюдалось только у больных, получавших комбинированную терапию МТ и ИФ.

Таблица 3

**Показатели степени депрессии по шкале Цунга у пациентов РА, получавших МТ и МТ + ИФ через 24 недели наблюдения**

Степень депрессии	МТ (n= 60)	МТ+ИФ (n= 60)
Лёгкая %	30,0	35,0
Умеренная %	57,5	33,3
Тяжёлая %	12,5	6,7*
Отсутствие депрессии	0	25,0*

\*  $p < 0,05$  – достоверность различий относительно значений в группе МТ.

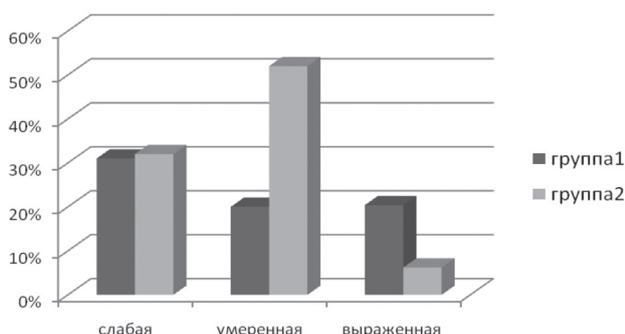
Показатели степени астении в баллах у больных РА в исследуемых подгруппах через 24 недели терапии представлены на рисунке 5. Различные степени астении определялись у 71,0 и 99,2 % пациентов в исследуемых группах. На фоне применения комбинированной терапии МТ + ИФ у достоверно меньшего числа пациентов определена выраженная астения по сравнению с пациентами, получавшими терапию МТ (6,2 и 20,4 % при  $p < 0,05$ ) (рис. 5).

Таблица 2

**Показатели качества жизни по шкале SF-36 у больных РА, получавших терапию МТ и МТ + ИФ**

Показатель	МТ исходно (n= 60)	МТ через 24 нед (n= 60)	МТ+ИФ сходно (n= 60)	МТ+ИФ через 24 нед (n= 60)
PF	32,22±8,12	33,19±7,97	30,14±6,81	36,24±1,61*
RP	39,62±5,53	41,34±8,9	35,12±5,14	44,13±6,44
BP	39,23±7,12	43,67±9,45	40,65±6,12	47,55±5,92
GH	38,84±6,23	42,45±5,91	39,43±7,34	43,40±7,74
VT	42,33±6,98	41,56±2,65	37,35±7,64	44,37±7,84*
SF	42,83±8,87	47,92±7,65	36,76±8,12	46,45±9,23
RE	41,78±9,13	41,83±1,34	40,17±7,32	43,61±1,62*
MH	41,68±8,12	42,65±3,78	40,71±7,89	41,91±8,98

**Примечание:** PF – физическое функционирование; RP – ролевое физическое функционирование; BP – соматическая боль; GH – общее состояние здоровья; VT – жизнеспособность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое эмоциональное функционирование; MH – психическое здоровье. \*  $p < 0,05$  – достоверность различий относительно значений в группе МТ



**Рис. 5.** Степени астении у больных в исследуемых группах после 24 недель терапии МТ и МТ+ ИФ

### Заключение

Оценка психологического статуса больных с активным течением РА свидетельствует о наличии тревоги, депрессии и астении у подавляющего числа обследованных. Отмечена прямая корреляционная взаимосвязь между числом больных РА с тревожно-депрессивными расстройствами и значениями индекса активности РА DAS 28, HAQ, длительностью РА, количественными значениями по РФ. Проведенное исследование показало, что при нарастании клинико-лабораторной активности РА и снижении функциональных способностей у пациентов с РА нарастает выраженность тревожных и депрессивных расстройств. Результаты наблюдения за пациентами с активным течением РА свидетельствуют о том, что комбинированная терапия МТ и ИФ имеет очевидные преимущества перед монотерапией МТ в отсутствие эффекта от его применения в дозе не менее 15–20 мг/нед в течение 3 месяцев и ведет к значимому клиническому улучшению, увеличению функциональных способностей суставов у больных РА, улучшению показателей качества жизни, повышению стрессоустойчивости и снижению степени астении и депрессии.

Полученные нами результаты свидетельствуют о необходимости объективно оценивать психологический статус больных РА с помощью многофакторных психологических тестов для своевременного выявления лиц, нуждающихся в оказании специальной психологической помощи и решении вопроса о необходимости включения в комплексную терапию современных антидепрессантов. Дальнейшее изучение предикторов, особенностей патогенеза и течения психических нарушений у больных РА, а также совершенствование психофармакологических и психотерапевтических стратегий поможет не

только уменьшить вклад психических нарушений в общую картину болезни и повысить качество жизни пациентов, но и значительно улучшить прогноз этого тяжелого ревматического заболевания.

### Литература

1. Насонов, Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. – С.290–331.
2. Насонов, Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита – взгляд в 21 век.// Клиническая медицина. – 2005. – №6. – С.8–12.
3. Насонов, Е.Л., Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата.//Д.Е. Каратеев, Н.В. Чичасова//Научно-практическая ревматология. – 2014. – №1. – С.8-27.
4. Насонов, Е.Л. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы.
5. Каратеев, Д.Е., Н.В. Чичасова//Научно-практическая ревматология. – 2013. – №6. – С.609-623.
6. Мазуров В.И., Лиля А.М. Ревматоидный артрит. В кн : Под ред. В.И. Мазурова //Клиническая ревматология. Руководство для врачей. С-Пб.,Фолиант, 2005- С. 87–140.
7. Беляева И.Б. Сравнительная оценка лечебного эффекта сульфасалазина, метотрексата и лефлуномида при раннем ревматоидном артрите /И.Б. Беляева, В.И. Мазуров //Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2006. – №3. – С.129-132.
8. Беляева И.Б. Ранний ревматоидный артрит. Принципы диагностики и лечения. Учебное пособие /И.Б. Беляева, В.И. Мазуров, Т.Н. Трофимова – СПб: Изд. Дом СПб МАПО, 2007. – 102с.
9. Авлохова, С.Р., Мазуров В.И. Зависимость показателей качества жизни больных ревматоидным артритом от длительности заболевания. //Материалы XIII Северо-Западной научно-практической конференции по ревматологии. – СПб.: Изд-во «Человек и здоровье», 2013– С. 3
10. Жугрова, Е.С., Мазуров В.И., Рассохин В.В., Завьялкина Е.В. Применение инфликсимаба (ремикейд) у больных ревматоидным артритом // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2007. – Вып.3. – Сер.11. –С. 50–55.
11. Arnett, F. C., Edworthy S., Bloch D. A. et al. The American rheumatism association 1987 re-

vised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum*, 1988 – № 31(3). – P. 315–324.

12. *Октябрьская, И.В.* Влияние средств базисной и биологической терапии на показатели клинической активности, качество жизни и психологический статус больных ранним ревматоидным артритом / *И.Б. Беляева* // *Фарматека*. – 2011. – №9. – С.75–77.

13. *Van Vollenhoven, R.F.* Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat Rev Rheumatol*. – 2009. – №5 – С.531–541.

14. *Ташлыков, В.А.* Особенности клиники и терапии депрессии при ревматоидном артрите // *Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования*. – 2010. – Т.2, №1. – С.832–850.

---

*И.Б. Беляева*  
Тел.: 8-921-750-86-39  
E-mail: belib@mail.ru

**И.В. Октябрьская, В.А. Ташлыков, И.Б. Беляева** Особенности психосоматических взаимосвязей у больных активным ревматоидным артритом // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. – 2015. – Том 7, № 2. – С. 102–107.

## PARTICULAR QUALITIES OF PSYCHOSOMATIC RELATIONSHIPS IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS

*I.V. Octiaborskaya, V.A. Tashlykov, I.B. Belyaeva*

Rheumatic Clinical Hospital № 25, North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov,  
Saint-Petersburg

In 120 patients with active rheumatoid arthritis evaluated psychosomatic relationships Anxiety and depressive disorders were found in 80 (66.2%) patients. There was a positive correlation relationship between the number of patients with anxiety and depressive disorders and values of activity index DAS 28, functional health assessment index HAQ, disease duration and quantitative values of rheumatoid factor. Combination therapy with methotrexate and infliximab has obvious advantages over monotherapy with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and leads to significant clinical improvement, increase functional ability of joints, improve the quality of life and decreased fatigue and somatization depression.

**Key words:** rheumatoid arthritis, infliximab, quality of life, methotrexate, anxiety and depressive disorders.

**Authors**  
*I.B. Belyaeva*  
Tel.: 8-921-750-86-39  
E-mail: belib@mail.ru

*I.V. Octiaborskaya, V.A. Tashlykov, I.B. Belyaeva* Particular qualities of psychosomatic relationships in patients with active rheumatoid arthritis // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov*. – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 102–107.

## ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ (FGF) 21 ПРИ ПОЛИМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ С ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ У МУЖЧИН МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

А.Н. Мироненко<sup>1,3</sup>, А.С. Парцерняк<sup>2</sup>, Г.А. Процай<sup>2</sup>, С.А. Парцерняк<sup>1,3</sup>, М.А. Афлитонов<sup>1</sup>, А.А. Топанова<sup>1</sup>

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия  
СПб ГБУЗ «Городская больница №15», Санкт-Петербург

Цель исследования. Изучить динамику показателя FGF21 у больных молодого и среднего возраста при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии (ПССП) (ИБС, гипертоническая болезнь (ГБ), метаболический синдром (МС)) с непсихотическими психическими расстройствами (НПР) тревожно-депрессивного типа до и после проведенного лечения. Материалы и методы: В исследование включено 70 мужчин (средний возраст  $37,46 \pm 6,74$ ) с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией разделенные на 4 группы методом простой случайной выборки и 20 практически здоровых мужчин (средний возраст  $38,3 \pm 6,73$  г.). Пациенты 1-й группы ( $n = 22$ ) получали стандартную терапию ИБС, ГБ и НПР, во 2-й группе ( $n = 25$ ) стандартную терапию ИБС, ГБ, НПР и визуально-аудиальную коррекцию. Пациенты 3-й группы ( $n = 23$ ) получали стандартную терапию ИБС, ГБ, НПР, визуально-аудиальную коррекцию и сеансы психотерапии. В исследовании использовались: комплекс психологических тестов, инструментальные и лабораторные методы оценки сердечно-сосудистой системы. Определение в сыворотке крови FGF21 проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов BSM Diagnostics SK00145-01 (BSM Diagnostics, США). Результаты: Выявлено двукратное увеличение концентрации сывороточного FGF21 после проведенного курса стандартной терапии в первой группе. В остальных группах отмечалось статистически достоверное снижение FGF 21 на фоне проведения психофармакологической и визуально-аудиальной терапии. Во всех группах после лечения достоверно наблюдалась смена типа НПР «тяжелая депрессия»; «клиническая тревога» на «легкая депрессия»; «субклиническая тревога» ( $p < 0,001$ ). Выводы: Сывороточный уровень FGF21 может быть важным биомаркером ранней диагностики метаболических нарушений при рассматриваемой патологии, однако это требует дальнейшего изучения. Полученные результаты исследования свидетельствуют о преимуществах комплексной терапии полиморбидной сердечно-сосудистой патологии у лиц молодого возраста с использованием психотропных препаратов и визуально-аудиального метода коррекции. Выбирая метод комплексного лечения нужно учитывать возможные побочные эффекты фармакологических препаратов.

**Ключевые слова:** полиморбидная сердечно-сосудистая патология, фактора роста фибробластов 21 (FGF21), тревожно- депрессивные расстройства.

### Введение

Ни для кого не секрет, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) справедливо называют эпидемией XX века, которая, несмотря на современные достижения в кардиологии, к сожалению, продолжается и XXI веке. В последние десятилетия в странах с развитой экономикой они являются основной причиной смертности населения трудоспособного возраста, составляя до 55% от общей смертности [1].

Широкое распространение и «омоложение» ИБС на фоне увеличивающейся общей продолжительности жизни населения определяет ее большую практическую и социальную значимость. Рост заболеваемости ИБС вследствие

коронарного атеросклероза обеспечивается в основном за счет больных молодого возраста. Здесь необходимо отметить, что частота встречаемости ИБС у лиц молодого возраста до 40 лет составляет 3% [2]. Много это или мало, но факт того, что таких пациентов с каждым годом становится все больше, заставляет задуматься врачей об «омоложении» ИБС. У молодых мужчин в возрасте до 40 лет ИБС чаще манифестирует развитием острого инфаркта миокарда без предшествующих эпизодов стенокардии, и чаще наблюдаются проксимальные изолированные атеросклеротические поражения коронарных артерий. Согласно современным представлениям, факторы риска ССЗ провоцируют дебют эн-

дотелиальной дисфункции, что в свою очередь провоцирует развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса [3].

Эндотелиальная дисфункция и образуемые эндотелием нейрогормональные вещества факторы роста фибробластов (Fibroblast growth factor - FGF), цитокины, молекулы клеточной адгезии опосредуют атеросклеротический процесс [4].

Фактор роста фибробластов 21 (FGF21) является метаболическим гормоном преимущественно синтезируемым в печени, а также в адипоцитах и поджелудочной железе. Основной биологический эффект связан с регуляцией метаболизма глюкозы и липидов через плейотропное действие в этих тканях и головном мозге. В исследованиях на мышах голодание приводило к увеличению PPAR- $\alpha$  опосредованной экспрессии FGF21 в печени, где он стимулирует глюконеогенез, окисление жирных кислот и кетогенез. В сытом состоянии, FGF21 действует как аутокринный фактор в адипоцитах, регулируя активность PPAR- $\gamma$  по механизму прямой связи [5].

Введение рекомбинантного FGF21 влияет на чувствительность клеток к инсулину, уровень глюкозы в крови, липидный профиль и массу тела у тучных мышей и обезьян с сахарным диабетом, не вызывая побочных эффекты. Эти результаты исследований подчеркивают потенциальную роль FGF21 в качестве лекарственного средства при заболеваниях связанных с ожирением. Тем не менее, некоторые исследования на людях, показали высокие титры FGF21 у лиц с ожирением и связанных с ним кардиометаболическими расстройствами, включая ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, безалкогольную жировую болезнь печени. Эти результаты свидетельствуют о резистентности FGF21 или компенсаторных реакциях метаболического стресса, и предполагают необходимость супрафизиологических доз FGF21 для достижения терапевтической эффективности. С другой стороны, сывороточный FGF21 может рассматриваться в качестве потенциального биомаркера раннего обнаружения кардиометаболических расстройств [6].

Отечественные исследования на животных, подвергшихся ложному инфаркту миокарда через 6 и 12 ч, показывают кратковременное повышение в 2 раза от исходных значений уровня FGF21, что совпадало с пиками концентрации ферментов цитолиза (креатинфосфокиназа, гидроксибутиратдегидрогеназа). Увеличение концентрации FGF21 в начале заболевания может

приводить к пролиферативным процессам в различных органах-мишенях (почки, сердце и сосуды, сетчатка глаза), а с течением времени вместе с уменьшением концентрации — к дистрофическим процессам в соединительной ткани и усугублению возникших ранее осложнений [7].

Помимо вышеизложенного в настоящее время доказана роль психологических факторов в увеличении заболеваемости и смертности при ИБС. Этому были посвящены программные многоцентровые исследования по изучению депрессии «КОМПАС» и «КООРДИНАТА», которые свидетельствуют о высоком риске осложнений на фоне тревожных и депрессивных расстройств при сердечно-сосудистых заболеваниях [1].

Таким образом, краткий обзор позволяет нам с определенной надеждой рассматривать фактор роста фибробластов 21 в качестве возможного диагностического биологического маркера при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии. Однако данный вопрос остается малоизученным, что и определило актуальность проведения нашего исследования.

### Цель исследования

Изучить динамику показателя FGF21 у больных молодого и среднего возраста при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии (ПССП) (ИБС, гипертоническая болезнь (ГБ), метаболический синдром (МС)) с непсихотическими психическими расстройствами (НПР) тревожно-депрессивного типа до и после проведенного лечения.

### Материал и методы исследования

Исследование выполнено на базе Городской клинической больницы №23 Санкт-Петербурга. В исследование включено 70 пациентов мужского пола (средний возраст  $37,46 \pm 6,74$  г., ОТ= $97,16 \pm 6,86$  см, ИМТ= $31,36 \pm 2,22$  кг/м<sup>2</sup>) с ПССП (ИБС, Стенокардия I-II ФК., ГБ II стадии, степень 3, Риск 2-3, МС), НПР тревожно/депрессивного типа и 20 условно здоровых добровольцев (мужчины, средний возраст  $38,3 \pm 6,73$  г., ОТ= $82,67 \pm 5,33$  см, ИМТ= $22,82 \pm 1,85$  кг/м<sup>2</sup>). Обследуемые были стратифицированы на 3 группы:

– 1-я группа (n=22) - пациенты среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ИБС, Стенокардия I-II ФК., ГБ II стадии, степень 3, Риск 2-3, МС) и НПР тревожно/депрессивного типа, которым проводилась стандартная терапия ИБС и ГБ II стадии карди-

отропными препаратами и стандартная терапия НПР, средний возраст  $36,7 \pm 8,46$  г.,

– 2-я группа (n=25) - пациенты среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ИБС, Стенокардия I-II ФК., ГБ II стадии, степень 3, Риск 2-3, МС) и НПР тревожно/депрессивного типа, которым проводилась стандартная терапия ИБС и ГБ II стадии кардиотропными препаратами, стандартная терапия НПР и визуально-аудиальная коррекция,  $37,3 \pm 7,86$  г.,

– 3-я группа (n=23) - пациенты среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ИБС, Стенокардия I-II ФК., ГБ II стадии, степень 3, Риск 2-3, МС) и НПР тревожно/депрессивного типа, которым проводилась стандартная терапия ИБС и ГБ II стадии кардиотропными препаратами, стандартная терапия НПР, визуально-аудиальная коррекция и сеансы психотерапии, средний возраст  $38,4 \pm 8,67$  г.,

– 4-я группа (n=20) человек - практически здоровые добровольцы, средний возраст  $38,3 \pm 6,73$  г.

Диагностика и лечение больных проводилось в соответствии с Национальными рекомендациями МЗ РФ и Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ИБС и АГ.

Стандартная терапия НПР тревожно/депрессивного типа включала:

- транквилизаторы: атаракс, грандаксин;
- антидепрессанты: ингибиторы обратного захвата серотонина (коаксил, паксил);
- анксиолитики - афобазол.

Лабораторное исследование включало количественное определение в сыворотке крови FGF 21 (fibroblast growth factor 21) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов BSM Diagnostics SK00145-01 (BSM Diagnostics, США).

Забор венозной крови проводили натощак не позднее трех дней от момента госпитализации в пробирки с ЭДТА. Плазма крови отделялась центрифугированием от клеточной взвеси, дозированно разливалась в пробирки типа Эппендорф; до аналитического момента хранилась в низкотемпературном холодильнике при температуре до  $-75^{\circ}\text{C}$ .

Исследования проводились в центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Диагностика НПР проводилась с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS, шкал Гамильтона, CES-D.

В работе использовалась методика визуаль-

но- аудиальной коррекции представляющая собой комплексную коррекцию НПР депрессивного/ тревожного типа путем цветоформовоздействия специально отобранными реальными изображениями и звуковыми эффектами с экрана монитора компьютера и звукового сопровождения (частота визуальной стимуляции: 0,5- 50 Гц; аудиальной: 60- 400 Гц ). Целевая программа коррекции НПР тревожного/ депрессивного типа «Визуальная и аудиальная коррекция» имеет сертификат соответствия № РОСС RU.СП04.Н00113 от 13.05.2009 года.

Все исследования проводились в стандартных условиях, по единым методикам. Критериями включения являлось подписанное информированное согласие на участие в исследовании, наличие полиморбидной сердечно-сосудистой патологии. Исключены пациенты с инфекционными заболеваниями, почечной и печеночной недостаточностью, онкологическими заболеваниями, терминальными состояниями.

Результаты исследования статистически обрабатывались с использованием программ Microsoft Excel 2007, Statsoft Statistica 10.0. При сравнении групп для выборок с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента, для непараметрических выборок U-критерий Манна-Уитни и  $\chi^2$  (с поправкой Yates). W-критерий Вилкоксона использовался для сравнения парных связанных групп, если распределение показателей хотя бы в одной группе отличалось от нормального. Для оценки корреляции использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Во всех обследуемых группах отмечались статистически значимые различия в концентрации FGF 21 до и после лечения (табл. 1). В первой группе отмечалось почти двукратное увеличение концентрации сывороточного FGF 21 после проведенного курса стандартной терапии полиморбидной сердечно-сосудистой патологии. Возможно, это связано с компенсаторной реакцией организма в виде попытки преодолеть сформировавшуюся резистентность к FGF 21 на фоне имеющегося метаболического стресса, однако данное предположение, связанное с высоким уровнем циркулирующего FGF 21 предстоит изучить. В остальных группах отмечалось статистически достоверное снижение FGF 21 на фоне проведения психофармакологической и визуально- аудиальной терапии.

Таблица 1

**Уровень FGF 21 (нг/л) у пациентов с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией до и после лечения**

Группы	До лечения	После лечения	Распределение
1 группа	168,59	334,85	p<0,005
2 группа	253,63	199,35	p<0,006
3 группа	382,54	162,83	p<0,002

При более детальном изучении результатов обследования групп по уровню сывороточного FGF 21 после лечения нами были обнаружены следующие особенности (табл. 2): статистически значимые различия наблюдались между 1-й и 2-й группами и 1-й и 3-й группами обследуемых. Полученные результаты показывают преимущество использования комбинированной терапии при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии по сравнению с терапией только кардиотропными препаратами. Статистически значимых различий в группах в которых использовали психотропные препараты и визуально-аудиальное воздействие получено не было. Таким образом, можно использовать один из предложенных методов лечения, однако применение нефармакологических методов имеет несомненно ряд преимуществ, таких как отсутствие побочных лекарственных эффектов и себестоимость.

Таблица 2

**Сравнительная характеристика пациентов с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией до и после лечения в обследуемых группах по уровню FGF 21**

Уровень FGF 21(нг/л)	Разброс средних		
	группа 1	группа 2	группа 3
После лечения	334,85	199,35*	162,83*

\* - различия между группой 1 и группой 2 достоверны, p<0,05;

# - различия между группой 1 и группой 3 достоверны, p<0,05;

В нашей работе мы проводили исследование психо-эмоционального статуса лиц молодого возраста (табл. 3). До лечения по результатам анкетирования у большинства пациентов были получены данные, свидетельствующие

о тяжелой депрессии и клинической тревоге у всех обследуемых. После проведенного курса лечения отмечался положительный эффект в виде смены типов НПР в сторону субклинической тревоги и легкой депрессии что подтверждают исследования зарубежных авторов [8].

Таблица 3

**Верификация тяжести НПР тревожного/депрессивного типа до и после терапии**

Группа	Тяжесть НПР	
	До лечения	После лечения
1 Группа	76,6% «тяжелая депрессия» 57,4% «клиническая тревога» (p<0,001)	88,9% «легкая депрессия» 39,9% «субклиническая тревога» (p<0,001)
	82,4% «тяжелая депрессия» 63,9% «клиническая тревога» (p<0,001)	56,3% «легкая депрессия» 48,1% «субклиническая тревога» (p<0,001)
2 Группа	71,9% «тяжелая депрессия» 52,1% «клиническая тревога» (p<0,001)	19,3% «легкая депрессия» 25,3% «субклиническая тревога» (p<0,001)

Примечание: НПР – непсихотические психические расстройства.

**Выводы:**

1. Сывороточный уровень FGF 21 может быть важным биомаркером ранней диагностики метаболических нарушений при рассматриваемой патологии, однако это требует дальнейшего изучения.

2. Полученные результаты исследования свидетельствуют о преимуществах комплексной терапии полиморбидной сердечно-сосудистой патологии у лиц молодого возраста с использованием психотропных препаратов и визуально-аудиального метода коррекции.

3. При выборе метода комплексного лечения нужно исходить с позиции возможных побочных эффектов от применения фармакологических препаратов.

**Литература**

1. *Оганов, Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Шальнова С.А., Погосова Г.В.* Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС // Кардиология. – 2004. – № 1. – P. 48–54.

2. *Watanabe, H., Shiomi H., Nakatsuma K., Morimoto T., Taniguchi T., Furukawa Y. et al.* Clinical Efficacy of Thrombus Aspiration on 5-Year Clinical Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention // Journal of the American Heart Association

Cardiovascular and Cerebrovascular Disease. – 2015. – Vol.4. – № 6. – P. 35-40.

3. *Sepanlou, S.G., Sharafkhan M., Poustchi H., Malekzadeh M.M., Etemadi A., Khademi H.* Hypertension and mortality in the Golestan Cohort Study: A prospective study of 50 000 adults in Iran // Journal of Human Hypertension. – 2015. – Vol. 6. – № 11. – P. 43-54.

4. *Шурыгин, М.Г., Шурыгина И.А.* Фактор роста фибробластов как стимулятор ангиогенеза при инфаркте миокарда // Бюллетень ВШЦ СО РАМН. – 2010. – № 6. – Т. 30. – С. 89–92.

5. *Dutchak, P.A., Katafuchi T., Bookout A.L., Choi J.H., Yu R.T., Mangelsdorf D.J. et al.* Fibroblast growth factor-21 regulates PPAR $\gamma$  activity and the antidiabetic actions of thiazolidinediones // Cell. – 2012. – Vol. 3. – № 148. – P. 556–67.

6. *Xiao Y., Liu L., Xu A., Zhou P., Long Z., Tu Y., et al.* Serum fibroblast growth factor 21 levels are related to subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes // Cardiovascular Diabetology. – 2015. – Vol. 6. – № 14. – P. 72.

7. *Woo, Y. C., Xu Aimin, Wang Yu, Lam Karen S. L.* Fibroblast Growth Factor 21 as an Emerging Metabolic Regulator // Clin Endocrinol. – 2013. – Vol. 78. – № 4. – P. 489–496.

8. *Anderson, G., Maes M.* Bipolar disorder: role of immune-inflammatory cytokines, oxidative and nitrosative stress and tryptophan catabolites. // Current Psychiatry Reports. – 2015. – Vol. 17. – № 2. – P. 8.

Конфликт интересов.

«Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов» / «Authors declare no conflict of interest»

*А.С. Парцернак*

Тел.: 8-921- 292-33-62

E-mail: post@www.vmeda.spb.ru

**Мироненко А.Н., Парцернак А.С., Прошай Г.А., Парцернак С.А., Афлитонов М.А., Топанова А.А.** Изучение фактора роста фибробластов (FGF) 21 при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии с тревожно-депрессивными расстройствами у мужчин молодого и среднего возраста // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 2. – С. 108–113.

## FIBROBLAST GROWTH FACTOR (FGF) 21 AT MULTIMORBID CARDIOVASCULAR PATHOLOGY WITH ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDERS IN YOUNG AND MIDDLE-AGED MEN

*Mironenko A.N.<sup>1,3</sup>, Partsernyak A.S.<sup>2</sup>, Proshyay G.A.<sup>2</sup>, Partsernyak S.A.<sup>1,3</sup>, Afritonov M.A.<sup>1</sup>, Topanova A.A.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> City hospital №15, Saint-Petersburg, Russia

Evaluate (FGF) 21 at multimorbid cardiovascular pathology (MCVP) (coronary artery disease (CAD), hypertension, metabolic syndrome (MS)) with non-psychotic mental disorders (NPMD) anxiety/ depressive type. Identify the effectiveness of visual-auditory effects in the treatment of these

pathologies. Design and methods: The study included 70 men (mean age  $37,46 \pm 6,74$ ) with MCVP divided into 4 groups by simple random sampling, and 20 healthy men (mean age  $38,3 \pm 6,73$  g). Patients in Group 1 (n = 22) received standard therapy CAD, hypertension and NPMD, in group 2 (n = 25) standard therapy CAD, hypertension, NPMD and visual-auditory correction. Patients of group 3 (n = 23) received standard therapy CAD, hypertension, NPMD, visual-auditory correction and psychotherapy. Used in the study: complex psychological test methods and laboratory-instrumental evaluation of the cardiovascular system. Definition of FGF21 performed by ELISA using kits BCM Diagnostics SK00145-01 (BCM Diagnostics, USA). Results: Identified a two-fold increase in the concentration of serum FGF 21 after the course of standard therapy in the first group. In the other groups showed a statistically significant decrease FGF21 after psychopharmacological and visual-auditory therapy. In all groups after treatment was observed significantly change the type of NDP «severe depression», «clinical anxiety» to «mild depression»; «subclinical anxiety» ( $p < 0,001$ ). Conclusions: FGF21 may be important biomarker for early diagnosis of metabolic abnormalities in this pathology. Results indicate benefits of combined therapy MCVP with the use of psychotropic drugs and visual-auditory correction method. Choose the method of complex treatment given the side effects of pharmacological agents.

**Keywords:** multimorbid cardiovascular pathology, fibroblast growth factor 21 (FGF21), anxiety and depressive disorders.

#### Authors

A.S. Partsernyak

Tel.: 8-921- 292-33-62

E-mail: post@www.vmeda.spb.ru

Mironenko A.N., Partsernyak A.S., Proshyai G.A., Partsernyak S.A., Aflitonov M.A., Topanova A.A. Fibroblast growth factor (FGF) 21 at multimorbid cardiovascular pathology with anxiety and depressive disorders in young and middle-aged men // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 108–113.

## ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ НЕЙРОХИРУРГИИ (НЕЙРОХИРУРГИИ ПЛОДА)

*А.С. Иова, Ю.А. Гармашов, Е.Ю. Крюков, Д.А. Иова*

Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Представлены возможности и перспективы пренатальной нейрохирургии при гидроцефалии и миеломенингоцеле, основанные на экспериментальных и клинических исследованиях. Анализируются причины снижения интереса к хирургическому лечению гидроцефалии плода и «революции» в области хирургического лечения миеломенингоцеле плода. Обсуждаются требования к медицинским центрам, которые планируют внедрение технологий хирургического лечения миеломенингоцеле плода. Приводятся сведения о перспективах применения технологий перинатальной нейрохирургии в Санкт-Петербурге.

**Ключевые слова:** плод, гидроцефалия, миеломенингоцеле, хирургическое лечение, внутриматочные операции.

### Введение

Впервые внутриматочная операция была выполнена в 1981 году американским хирургом Michael R. Harrison (Сан-Франциско). Автор провел открытую везикостомию у плода с задним клапаном уретры [1]. За последние 30 лет фетальная хирургия совершила огромный скачок. Однако, несмотря на это, до сих пор существует очень немного показаний для пренатальных операций. К классическим показаниям для внутриматочной хирургии плода относятся врожденные пороки развития легких (открытые операции), крестцово-копчиковые тератомы (открытые операции) и врожденные диафрагмальные грыжи (эндоскопические операции) [2–7]. Среди нейрохирургической патологии у плодов основное значение принадлежит *spina bifida aperta* (открытые операции) и гидроцефалии (вентрикулоамниотическое шунтирование и пункционные технологии) [8].

Мы в течение многих лет принимали участие в оказании медицинской помощи при нейрохирургической патологии у плода, основываясь на концепции о единстве биологической системы «мать-плод-новорожденный». С учетом экспериментальных и клинических данных были сформулированы основные принципы персонализированной минимально инвазивной медицинской тактики. Она основана на приоритете интересов матери и предполагает раннюю диагностику нейрохирургической патологии у плодов, тщательный интраскопический мониторинг и, при необходимости хирургического лечения, проведение операций после рождения доношенного новорожденного или преждевременного родоразрешения [9–11]. Безусловно, преимуществом

пользуются операции, проводимые после рождения ребенка. Однако в последнее время появляются работы, которые позволяют нам пересмотреть обязательность принципа «диагностика у плода – операция у новорожденного». Касается это в основном двух нейрохирургических проблем: гидроцефалии (ГЦ) и миеломенингоцеле (ММЦ) у плодов.

### Нейрохирургические аспекты гидроцефалии у плода

Успешное применение шунтирующих систем в лечении ГЦ у новорожденных вызвало большой энтузиазм в отношении возможностей лечения ГЦ плода. В эксперименте M. Michejda и G.D. Hodgen (1981) создали модель ГЦ плода у обезьяны макака-резус [12]. Авторы наблюдали за прогрессированием ГЦ с помощью сонографии. Особи с «нелеченной» ГЦ обезьян развились хуже, прогрессивно нарастало расширение желудочков, возникала задержка развития, нарушение координации, частые приступы. Большинство из них умерли в течение 2 недель после родов. Обезьяны, которым интранатально имплантировали шунт в начале 3-го триместра не только выживали, но и отличались значительно лучшим постнатальным развитием двигательных навыков. Эти данные подтвердили P.L. Glick и M.R. Harrison [13], работая с плодами овец и обезьян.

Впервые внутриматочное хирургическое лечение ГЦ плода у людей применили J.C. Birnholz и F.D. Frigoletto в 1981 году [14]. Авторами описан плод с прогрессирующей гидроцефалией, выявленной на 24 неделе беременности. Плоду выполнено шесть трансабдоминальных

пункций расширенных боковых желудочков (цефалоцентезов) между 25 и 32 неделями под сонографическим контролем. Родоразрешение осуществлено в конце 35 недели беременности и новорождённому имплантирован вентрикулоперитонеальный шунт. Однако, к возрасту 16 месяцев ребенок сильно отставал в развитии [15]. Было высказано мнение, что серийные цефалоцентезы не могут обеспечить стабильную желудочковую декомпрессию [16]. Это привело к разработке технологии вентрикулоамниотического шунтирования. W.H. Clewell с соавт. (1982) описали первый случай имплантации вентрикулоамниотического шунта при ГЦ плода человека [17]. После процедуры уменьшились размеры желудочков и увеличилась толщина мозговой мантрии. Родоразрешение осуществлено на 32 неделе беременности с последующей имплантацией вентрикулоперитонеального шунта. Перспективность вентрикулоамниотического шунтирования подтверждена в работах других авторов [18–20]. Были предложены следующие принципы отбора для хирургии ГЦ у плода [19]: 1) ГЦ должна быть обнаружена достаточно рано, когда роды и послеродовое шунтирование еще невозможны; 2) ГЦ должна быть простой, окклюзионной и без сочетания с другими изменениями мозга; 3) ГЦ не должна сочетаться с другими тяжёлыми пороками, которые сами по себе могут быть несовместимыми с жизнью или указывающими на синдром непоправимого порока развития; 4) сначала беременная женщина должна быть обследована на хромосомные аномалии и связанные с ними дефекты нервной трубки; 5) расширение желудочков должно быть прогрессирующим; 6) предварительная оценка должна включать консультации мультидисциплинарной команды, включающей перинатолога, неонатолога, сонографиста, нейрохирурга и генетика.

В 1982 году был создан международный реестр фетальной хирургии [17, 21]. В 1986 году F.A. Manning с соавт. [21] в этом реестре представили результаты 44 операций при окклюзионной ГЦ. Несмотря на изначальный энтузиазм, стало ясно, что общие результаты внутриматочного шунтирования оказались неудовлетворительными [15]. Это было в первую очередь связано с тем, что у многих из этих пациентов были тяжелые церебральные и внецеребральные изменения, которые не удалось выявить до операции. Кроме того, такие шунты не обеспечивали вентрикулярной декомпрессии из-за их окклюзии и миграции [21].

Учитывая результаты этого обобщенного анализа, общество фетальной медицины и хирургии рекомендовало считать эффективность внутриматочного лечения окклюзионной ГЦ не доказанной. Хирургическое лечение ГЦ плода остается экспериментальной процедурой, которая может проводиться только в отдельных высокоспециализированных центрах [21].

В июне 1999 года J.P. Bruner и N. Tulipan [22] провели открытую имплантацию шунта плоду с X-хромосомной гидроцефалией. Эффективность таких операций неясная, однако, эти данные возобновили интерес к возможностям лечения гидроцефалии плода. В настоящее время внутриматочные операции при гидроцефалии продолжают проводиться отдельными авторами [8, 23]. Например, S. Cavalheiro с соавт. (Сан-Паулу, Бразилия) в 2011 году опубликовали результаты лечения гидроцефалии у 57 плодов. Использовались повторные цефалоцентезы, вентрикулоамниотическое шунтирование и эндоскопические операции. Авторы считают, что перспективы хирургического лечения гидроцефалии плода зависят от очень тщательного определения показаний к операции и совершенствования хирургической техники [23].

#### **Нейрохирургические аспекты миеломенингоцеле у плода**

Существует два основных варианта ММЦ – кистозная форма (*spina bifida cystica aperta*) и «некистозная» форма (*myeloschisis*). До конца прошлого века их причиной считалось отсутствие нейруляции (формирования нервной трубки из нервной пластины), как правило, происходящей в конце первого месяца беременности. Именно с этим первичным пороком связывались наиболее серьезные неврологические и психические нарушения, например, мальформация Киари II, гидроцефалия, параличи и нарушения функций тазовых органов. Впервые гистологические изменения в области ММЦ, вызванные с дополнительной механической травмой, вторичной дегенерацией нервной ткани и массивным воспалением были описаны около 60 лет назад [24, 25]. Однако, только после работ M.R. Harrison в области фетальной хирургии [1], постепенно возникло понимание того, что врожденные аномалии имеют свою естественную пренатальную эволюцию, в течение которой могут возникать вторичные очень тяжелые повреждения.

При тщательном исследовании спинного мозга в области ММЦ (незавершённой нейру-

ляции) было показано, что нервная ткань на ранних сроках беременности гистологически не изменена (!). Только в дальнейшем появляются и нарастают повреждения (ссадины, эрозии, разрушение, кровоизлияния, воспаление, дистрофия), которые часто к концу беременности становятся очень выраженными и необратимыми [26, 31]. Эти особенности обнаруживались во всех случаях, поэтому было логичным, предположить механизм «двойного удара». Первый «удар» - отсутствие нейруляции, а второй «удар» - нарастающие внутриматочные повреждения (травмы, воспаление, дегенерация). Это революционное предположение стало основой очень привлекательной идеи о том, что ранее внутриматочное закрытие спинного мозга при ММЦ может остановить прогрессирующее его повреждение и, таким образом, спасти неврологические функции у новорожденного.

В экспериментальных работах на плодах обезьян, крыс, свиней, кроликов и овец [28, 29, 32–37] убедительно доказано, что, если хирургическим путем открыть «нормальный» спинной мозг у плода, то при рождении выявляются очень тяжелые проявления, характерные для ММЦ. Показана возможность успешного закрытия в утробе матери экспериментально созданных у плодов овец ММЦ с помощью лоскута на ножке из широкой мышцы спины (*m. latissimus dorsi*) [38]. Рожденные спустя 4 недели особи были без неврологических нарушений. Эти результаты доказывают, что своевременное внутриутробное закрытие ткани спинного мозга защищает его от дополнительного повреждения [34]. Сегодня существование патогенеза «двойного удара» при ММЦ признается большинством исследователей [37–44].

Важные данные получили S. Bouchard и B.W. Paek. Они независимо друг от друга, используя экспериментальную модель ММЦ у плодов овец, показали, что изменения характерные для мальформации Киари (грыжевое выпячивание заднего мозга и гидроцефалия) являются следствием длительной ликвореи из области ММЦ [45, 46].

В свете этого, концепция внутриутробной хирургии становится особенно привлекательной, поскольку эти операции могут предотвратить развитие необратимых вторичных повреждений открытого спинного, а также формирование синдрома Киари II и гидроцефалии [8].

В 1997 году J.P. Bruner сообщил о самом первом, но не успешном случае эндоскопической операции при ММЦ у плода человека [47]. В

1998 году N.S. Adzick в детской больнице Филадельфии, выполнил первую (успешную) открытую операцию [48].

Год спустя J.P. Bruner и L.N. Sutton показали, что внутриматочная операция при ММЦ приводит к обратному развитию грыжи заднего мозга почти у всех плодов и тем самым уменьшает необходимость шунтирования примерно на 50% [49, 50]. Группа исследований из Филадельфии также подготовила замечательную серию работ, подтверждающих, что грыжи заднего мозга являются обратимыми и потребность шунта резко снижается [51, 52]. Кроме того, показана благоприятная динамика в отношении размеров головы [53], функции ствола мозга [54], моторной функции ног [55], а также некоторых других функций нервной системы [56, 57]. Однако у некоторых пациентов отмечалось ухудшение неврологического статуса, связанное с фиксацией спинного мозга в области операции [58].

Изучены функции мочевого пузыря и кишечника через 7-10 лет после внутриутробных операций и не найдено существенных отличий от больных, которым операцию проводили после рождения [59]. Причиной этого могут быть общие изменения в мышцах и нервах мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта у плодов с ММЦ, возникающие после 20 недели беременности [60].

Существуют исследования, показывающие, что эффективность внутриматочных операций после 26 недели беременности снижается. Это одна из причин, почему «окно» для внутриматочной хирургии при ММЦ включает период от 20 до 26 недели беременности [61]. После внутриматочных операций, проведенных при ММЦ у плодов женского пола не было потери репродуктивного потенциала [62, 63].

Таким образом, сложились условия для проведения самого важного исследования в истории фетальной хирургии – проекта «Management of Myelomeningocele Study» (MOMS). Это проспективное, рандомизированное и многоцентровое клиническое исследование, обобщающее опыт трех ведущих центров фетальной хирургии США. Цель MOMS – сравнить эффективность хирургического лечения ММЦ у 100 плодов и 100 новорожденных. Этот проект выполнялся в период 2003–2010 гг. и был досрочно остановлен после анализа 183 из 200 запланированных операций. В группе хирургического лечения плодов получены значительно более высокие как ранние, так и отдаленные результаты. На протяжении всего исследова-

ния оценивалась и материнская безопасность. В группе пренатальной хирургии были значительно выше риски стойкого маловодия и преждевременных родов. Следует отметить, что у 25% женщин после фетальной хирургии отмечалось истончение стенки матки в области гистеротомии, но разрывов матки не было.

Учитывая данные, обобщенные программой MOMS и после сопоставления преимуществ и рисков, сделано следующее заключение: хотя открытая хирургия плода при ММЦ не обеспечивает полного излечения и не исключает дополнительные риски, она безусловно дает наилучшие общие результаты из всех существующих сегодня методов лечения. Таким образом, открытая хирургия плода стала рассматриваться как новый стандарт медицинской помощи при ММЦ [87].

### **Чрескожная эндоскопическая хирургия плода с ММС**

Фетальная эндоскопия уже завоевала определенную нишу в пренатальной медицине, например, во время лазерной терапии при фето-фетальном трансфузионном синдроме [64] или в тяжелых случаях закупорки трахеи при врожденной диафрагмальной грыже [65].

Теоретически минимально инвазивный вариант внутриматочной хирургии является очень привлекательным. Однако, с практической точки зрения, необходимо доказать, что неоспоримые преимущества постнатальной эндоскопии можно реализовать и на пренатальном этапе.

Сегодня только три центра сообщили о своих результатах в области эндоскопической хирургии: J.P. Bruner (Nashville, USA) [47, 66, 67]; D.L. Farmer (San Francisco, USA) [68]; T. Kohl (Giessen-Marburg, Germany) [69–71]. Авторы считают, что в некоторых случаях эндоскопия была полезной, хотя делать выводы пока рано из-за небольшого числа пациентов в группах [47, 66, 68] или несопоставимости данных [69, 70, 72, 73]. С другой стороны, эти работы содержали подробную информацию о серьезных осложнениях, например, интраоперационной смерти плода, массивном кровотечении в области введения троакара с прекращением вмешательства, частичной или неудачной «заплатке», что потребовало постнатальной операции, технических проблемах, требующих конверсии эндоскопической операции в открытую, очень большой длительности операций, маловодии из-за потери амниотической жидкости через порт эндоскопа, преждевременном вскрытии

околоплодных оболочек, хориоамнионите и экстремально преждевременных родах (при сроке беременности около 28 недель) [47, 68, 70]. В американских центрах, основываясь на этих данных, отказались от эндоскопического подхода, а в центре Giessen-Marburg проведение эндоскопических операций продолжается [73, 74].

Все эти опасные осложнения могут оказаться фатальным. Следует отметить, что при открытой операции используются приемы (например, специальные степлеры), которые значительно уменьшают риск интраоперационных геморрагий и гарантируют герметизацию амниотической полости.

Эндоскопическое лечение в основном состоит из наложения «заплаток» на область дефекта оболочек и кожи. Эти «заплатки» должны защитить нервную ткань от «второго удара», но они не могут обеспечить проведение относительно сложной нейрохирургической реконструкции с удалением зоны epithelioserosa, пересечением натянутой концевой нити, формированием нервной трубки, пластикой дефекта твердой мозговой оболочки, укреплением этой области с помощью параспинальных (мио) фасциальных лоскутов, и, наконец, ушиванием кожи. D. Shurtleff, один из самых известных специалистов по проблеме spina bifida, считает, что «проводить внутриматочные эндоскопические операции при лечении миеломенингоцеле у людей неэтично, пока эта процедура не будет усовершенствована на животных» [75].

В феврале 2014 года экспертная группа, включающая всех заинтересованных специалистов (ММС Maternal-Fetal Management Task Force) представила перечень минимальных условий, необходимых для создания центра по лечению ММЦ плода [76]. Необходимо наличие опытной команды по оказанию помощи плоду, включающей: 1) функциональную группу с опытом совместной медицинской помощи пациентам (координатора, врача, обеспечивающего эхокардиографию плода; фетального хирурга с опытом гистеротомии и ушивания матки; консультанта-генетика; оборудование для проведения магнитно-резонансной томографии плоду, опыт визуализации и интерпретации изображений плодов; специалиста по медицине матери-плода; неонатолога; акушерского анестезиолога; детского анестезиолога; детского нейрохирурга; социального работника; ультразвуковое оборудование и экспертов для проведения и интерпретации изображений плода); 2) мультидисциплинарную

программу по spina bifida; 3) отделение интенсивной терапии новорождённых уровня III C; 4) родильные помещения с возможностью лечения послеоперационных осложнений и экстренной акушерской помощью и с круглосуточным наличием акушеров, имеющих опыт ведения родов у беременных с недавней гистеротомией; 5) экспертный совет; 6) этический комитет; 7) адвокат, гарантирующий «ненавязывающее» консультирование; 8) обязательство отслеживать отдаленные результаты лечения.

В США имеется 7 центров, предлагающих фетальную хирургию при расщелине позвоночника. Помимо трех центров программы MOMS, есть центры в Цинциннати, Хьюстоне [77] и Денвере. Существует центр в Сан-Паулу (Бразилия) с замечательным опытом и несколькими клиническими публикациями [78–80]. Остальные программы осуществляются в Европе. Уже сообщили о своих результатах в рецензируемых статьях авторы из Катовице (Польша) [81] и Цюриха (Швейцария) [82–84, 87]. Выполняются аналогичные программы в Барселоне (Испания) и в городе Левен (Бельгия).

Перспективы медицины плода связаны с развитием тканевых технологий и молекулярной биологии, которые могут привести к совершенно новым, нехирургическим методам лечения [85, 86].

Впервые в России приемы фетальной хирургии применил А.В. Михайлов [88], а технологии перинатальной нейрохирургии стали разрабатываться А.С. Иова с соавт. [9]. Сегодня в нашей стране в перечне высокотехнологичной медицинской помощи приводится «лечение фето-фетального синдрома, гемолитической болезни плода, синдрома фето-аморфуса, асцита, гидронефроза почек, гидроторакса, гидроцефалии, клапана задней уретры у плода, с применением фетальной хирургии, включая лазерную коагуляцию анастомозов; внутриутробное переливание крови плоду и др. пункционные методы лечения» [89].

В 2015 году создан Европейский клуб фетальной хирургии (ECFS). Его первое рабочее совещание было посвящено хирургии ММЦ у плодов. В материалах этого совещания представлена работа, посвященная перспективам развития перинатальной нейрохирургии в Санкт-Петербурге [90].

### Заключение

Признавая новые возможности хирургического лечения ММЦ у плода необходимо учитывать

три важных аспекта: а) хирургия не позволяет вылечить плод полностью; б) пренатальная хирургия не лишена риска для матери и плода; в) до сих пор нет доказательств будет ли положительный эффект пожизненно. Тем не менее, пренатальное лечение сегодня признано стандартом медицинской помощи и оно должно быть предложено тем женщинам, которые решили дать своему еще не родившемуся ребенку шанс, который является самым лучшим на сегодняшний день.

Безусловные успехи лечения ММЦ плода возобновили интерес к возможностям внутриматочной хирургии при других видах нейрохирургической патологии, в первую очередь при гидроцефалии.

Центров для пренатальной нейрохирургии в России пока нет, но они обязательно должны появиться. Эти центры должны полностью соответствовать очень строгим международными требованиям, предъявляемым к центрам фетальной хирургии. Даже после создания таких центров основное значение при выявлении тяжелых пороков плода должно принадлежать прерыванию беременности или преждевременному родоразрешению с проведением операций у новорожденных. Каждая семейная пара должна иметь возможность получить полную информацию о преимуществах и недостатках всех существующих сегодня вариантов и выбрать наиболее подходящий для себя. В пренатальной нейрохирургии особое значение имеет не только профессионализм, но и высокие морально-этические качества каждого из участников большой команды специалистов, участвующих в оказании медицинской помощи при нейрохирургической патологии у плода.

### Литература

1. *Harrison, M.R.* Fetal surgery for congenital hydronephrosis / M.R. Harrison [et al.] // *N Engl J Med.* – 1982. – Vol. 306. – P. 591–593.
2. *Adzick, N.S.* A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele / N.S. Adzick [et al.] // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 993–1004.
3. *Hedrick, H.L.* Sacrococcygeal teratoma: prenatal assessment, fetal intervention, and outcome / H. L. Hedrick [et al.] // *J Pediatr Surg.* – 2004. – Vol. 39. – P. 430–438.
4. *Hirose, S.* Fetal surgery for sacrococcygeal teratoma / S. Hirose [et al.] // *Clin Perinatol.* – 2003. – Vol. 30. – P. 493–506.
5. *Jani, J.C.* Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion / J.C. Jani

- [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 34. – P. 304–310.
6. *Kitano, Y.* Open fetal surgery for life-threatening fetal malformations / Kitano Y. [et al.] // *Semin Perinatol.* – 1999. – Vol. 23. – P. 448–461.
7. *Vrecenak, J.D.* Fetal surgical intervention: progress and perspectives / J. D. Vrecenak, A. W. Flake // *Pediatr Surg Int.* – 2013. – Vol. 29. – P. 407–417.
8. *Levene, M.I.* Fetal and neonatal neurology and neurosurgery / Ed. by M.I. Levene – Edinburg etc.: Churchill Livingstone, 2009. – 960 p.
9. *Иова, А.С.* Высокотехнологичная медицинская помощь при нейрохирургической патологии у плодов и новорожденных (перспективы перинатальной и неонатальной нейрохирургии) / А.С. Иова, Ю.А. Гармашов, Е.Ю. Крюков, Щугарева Л.М. // Тезисы Всерос. научн-практ. конф. Поленовские чтения, 2009. – С. 326–327.
10. *Трофимова, Т.Н.* Лучевые исследования головного мозга плода и новорожденного / Т.Н. Трофимова, Д.В. Воронин, А.Д. Халиков, А.С. Иова и др. – СПб, 2011. – 195 с.
11. *Крюков, Е.Ю.* Оптимизация медицинской помощи при нейрохирургической патологии, выявленной у плодов и новорожденных: Автореф. докт. дисс. – СПб., 2012. – 35 с.
12. *Michejda, M.* In utero diagnosis and treatment of non-human primate fetal skeletal anomalies / M. Michejda, G. D. Hodgen // 1. Hydrocephalus. *JAMA.* – 1981. – Vol. 246. – P. 1093–1097.
13. *Glick, P.L.* Correction of congenital hydrocephalus in utero. II. Efficacy of in utero shunting // P.L. Glick [et al.] // *J Pediatr Surg.* – 1984. – Vol. 19. – P. 870–881.
14. *Birnholz, J.C.* Antenatal treatment of hydrocephalus / J. C. Birnholz, F. D. Frigoletto // *N Engl J Med.* – 1981. – Vol. 303. – P. 1021–1023.
15. *Cromblehome, T.M.* Invasive fetal therapy: Current status and future directions // *Semin Perinatol.* – 1994. – Vol. 18. – P. 385–397.
16. *Milhorat T.H.* Pediatric neurosurgery / Philadelphia, PA: FADavis, 1978. – P. 112–121.
17. *Clewell, W.H.* A surgical approach to the treatment of hydrocephalus / W. H. Clewell [et al.] // *N Engl J Med.* – 1982. – Vol. 306. – P. 1320–325.
18. *Duncan, C.C.* Fetal hydrocephalus: An approach to management / C. C. Duncan [et al.] // Presented at the 32nd Annual Meeting of the Congress of Neurological Surgeons, Toronto, 1982. – P. 3–8.
19. *Frigoletto, F. D.* Antenatal treatment of hydrocephalus by ventriculoamniotic shunting / F.D. Frigoletto, J. C. Birnholz, M. F. Greene // *N Engl J Med.* – 1982. – Vol. 248. – P. 2496–2497.
20. *Depp, R.* Fetal surgery for hydrocephalus: successphul in utero ventriculoamniotic shunt for Dandy-Walker syndrome / Depp R. [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 1983. – Vol. 61. – P. 710–714.
21. *Adzick, N.S.* Fetal surgical therapy / N. S. Adzick, M. R. Harrison // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343. – P. 897–902.
22. *Bruner, J.P.* Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus / J. P. Bruner [et al.] // *JAMA.* – 1999. – Vol. 282. – P. 1819–1825.
23. *Cavalheiro, S.* Fetal hydrocephalus / S. Cavalheiro [et al.] // *Child's Nervous System.* 2011. – Vol. 27. – P. 1575–583.
24. *Patten, B.M.* Embryological stages in the establishing of myeloschisis with spina bifida // *Am J Anat.* – 1953. – Vol. 93. P. 365–395.
25. *Cameron, A. H.* The spinal cord lesion in spina bifida cystica // *Lancet* (1956) – Vol. 271. – P. 171–174.
26. *Hutchins, G. M.* Spinal dysraphia: not a neural tube defect? // G. M. Hutchins, K. D. McGowan, K. J. Blakemore // *Am J Hum Genet.* – 1992. – Vol. 51. – A319.
27. *Hutchins, G. M.* Acquired spinal cord injury in human fetuses with myelomeningocele / G. M. Hutchins [et al.] // *Pediatr Pathol Lab Med.* – 1996. – Vol. 16. – P. 701–712.
28. *Heffez, D. S.* The paralysis associated with myelomeningocele: clinical and experimental data implicating a preventable spinal cord injury / D. S. Heffez [et al.] // *Neurosurgery.* – 1990. – Vol. 26. – P. 987–992.
29. *Heffez, D. S.* Intrauterine repair of experimental surgically created dysraphism / D. S. Heffez [et al.] // *Neurosurgery.* – 1993. – Vol. 32. – P. 1005–1010.
30. *Jordan, M. A.* The relationships of the spinal cord and meninges in meningocele, meningomyelocele and iniencephaly / M. A. Jordan, D. S. Heffez, G. M. Hutchins. - *Teratology* – 1991. – Vol. 43. – P. 472.
31. *Meuli, M.* The spinal cord lesion in human fetuses with myelomeningocele: implications for fetal surgery / M. Meuli [et al.] // *J Pediatr Surg.* – 1997. – Vol. 32. – P. 448–452.
32. *Michejda, M.* Intrauterine treatment of spina bifida: primate model // *Z Kinderchir.* – 1984. – Vol. 39. – P. 259–261.
33. *Housley, H.T.* Creation of myelomeningocele in the fetal rabbit / H.T. Housley [et al.] // *Fetal Diagn Ther.* – 2000. – Vol. 15. – P. 275–279.

34. *Meuli, M.* In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida / M. Meuli [et al.] // *Nat Med.* – 1995. – Vol. 1. – P. 342–347.
35. *Meuli, M.* Creation of myelomeningocele in utero: a model of functional damage from spinal cord exposure in fetal sheep / M. Meuli [et al.] // *J Pediatr Surg.* – 1995. – Vol. 30. – P. 1028–1032.
36. *Meuli, M.* In utero repair of experimental myelomeningocele saves neurological function at birth / M. Meuli [et al.] // *J Pediatr Surg.* – 1996. – Vol. 31. – P. 397–402.
37. *Stiefel, D.* Fetal spina bifida in a mouse model: loss of neural function in utero / D. Stiefel, A. J. Copp, M. Meuli // *J Neurosurg.* – 2007. – Vol. 106. – P. 213–221.
38. *Meuli-Simmen, C.* Fetal reconstructive surgery: experimental use of the latissimusdorsi flap to correct myelomeningocele in utero / C. Meuli-Simmen [et al.] // *Plast Reconstr Surg.* – 1995. – Vol. 96. – P. 1007–1011.
39. *Danzer E.* Structural and functional characterization of bladder smooth muscle in fetal rats with retinoic acid-induced myelomeningocele / E. Danzer, [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – P. 197–206.
40. *Danzer, E.* Morphologic analysis of the neuromuscular development of the anorectal unit in fetal rats with retinoic acid induced myelomeningocele / E. Danzer [et al.] // *Neurosci Lett.* – 2008. – Vol. 430. – P. 157–162.
41. *Danzer, E.* Amniotic fluid levels of glial fibrillary acidic protein in fetal rats with retinoic acid induced myelomeningocele: a potential marker for spinal cord injury / E. Danzer [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 204. – P. 178.
42. *Encinas, J. L.* Maldevelopment of the cerebral cortex in the surgically induced model of myelomeningocele: implications for fetal neurosurgery / J. L. Encinas [et al.] // *J Pediatr Surg.* – 2011. – Vol. 46. – P. 713–722.
43. *Stiefel, D.* Scanning electron microscopy of fetal murine myelomeningocele reveals growth and development of the spinal cord in early gestation and neural tissue destruction around birth / D. Stiefel, M. Meuli // *J Pediatr Surg.* – 2007. – Vol. 42. – P. 1561–1565.
44. *Shen, J.* Morphology of nervous lesion in the spinal cord and bladder of fetal rats with myelomeningocele at different gestational age / J. Shen, G. Zhou, H. Chen // *J Pediatr Surg.* – 2013. – Vol. 48. – P. 2446–2452.
45. *Bouchard S.* Correction of hindbrain herniation and anatomy of the vermis after in utero repair of myelomeningocele in sheep / S. Bouchard [et al.] // *J Pediatr Surg.* – 2003. – Vol. 38. – P. 451–458.
46. *Paek, B. W.* Hindbrain herniation develops in surgically created myelomeningocele but is absent after repair in fetal lambs / B. W. Paek [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2000. – Vol. 183. – P. 1119–1123.
47. *Bruner, J. P.* Endoscopic coverage of fetal open myelomeningocele in utero / J. P. Bruner, N. E. Tulipan, W. O. Richards // *Am J Obstet Gynecol.* – 1997. – Vol. 176. – P. 256–257.
48. *Adzick, N. S.* Successful fetal surgery for spina bifida / N. S. Adzick [et al.] // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 1675–1676.
49. *Bruner, J. P.* Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus / J. P. Bruner [et al.] // *JAMA.* – 1999. – Vol. 282. – P. 1819–1825.
50. *Sutton, L. N.* Improvement in hindbrain herniation demonstrated by serial fetal magnetic resonance imaging following fetal surgery for myelomeningocele / L. N. Sutton [et al.] // *JAMA.* – 1999. – Vol. 282. – P. 1826–1831.
51. *Johnson, M. P.* Fetal myelomeningocele repair: short-term clinical outcomes / M. P. Johnson [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2003. – Vol. 189. – P. 482–487.
52. *Rintoul, N. E.* A new look at myelomeningoceles: functional level, vertebral level, shunting, and the implications for fetal intervention / N. E. Rintoul [et al.] // *Pediatrics.* – 2002. – Vol. 109. – P. 409–413.
53. *Danzer, E.* Fetal head biometry assessed by fetal magnetic resonance imaging following in utero myelomeningocele repair / E. Danzer [et al.] // *Fetal Diagn Ther.* – 2007. – Vol. 22. – P. 1–6.
54. *Danzer, E.* Reversal of hindbrain herniation after maternal-fetal surgery for myelomeningocele subsequently impacts on brain stem function / E. Danzer [et al.] // *Neuropediatrics.* – 2008. – Vol. 39. – P. 359–362.
55. *Danzer, E.* Lower extremity neuromotor function and short-term ambulatory potential following in utero myelomeningocele surgery / E. Danzer [et al.] // *Fetal Diagn Ther.* – 2009 – Vol. 25. – P. 47–53.
56. *Danzer, E.* Preschool neurodevelopmental outcome of children following fetal myelomeningocele closure / E. Danzer [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 202. – P. 450–459.
57. *Johnson, M. P.* Maternal-fetal surgery for myelomeningocele: neurodevelopmental outcomes at 2 years of age / M. P. Johnson [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 194. – P. 1145–1150.

58. *Danzer, E.* Intradural inclusion cysts following in utero closure of myelomeningocele: clinical implications and follow-up findings / E. Danzer [et al.] // *J Neurosurg Pediatr.* – 2008. – Vol. 2. – P. 406–413.

59. *Clayton, D. B.* Long-term urological impact of fetal myelomeningocele closure / D. B. Clayton [et al.] // *J Urol.* – 2011. – Vol. 186. – P. 1581–1585.

60. *Shapiro, E.* Altered smooth muscle development and innervation in the lower genitourinary and gastrointestinal tract of the male human fetus with myelomeningocele / E. Shapiro [et al.] // *J Urol.* – 1998. – Vol. 160. – P. 1047–1053.

61. *Tubbs, R. S.* Late gestational intrauterine myelomeningocele repair does not improve lower extremity function / R. S. Tubbs [et al.] // *Pediatr Neurosurg.* – 2003. – Vol. 38. – P. 128–132.

62. *Wilson, R. D.* Reproductive outcomes after pregnancy complicated by maternal-fetal surgery / R. D. Wilson [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2004. – Vol. 191. – P. 1430–1436.

63. *Wilson, R. D.* Reproductive outcomes in subsequent pregnancies after a pregnancy complicated by open maternal-fetal surgery (1996–2007) / R. D. Wilson [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 203. – P. 209.

64. *Roberts, D.* Interventions for the treatment of twin–twin transfusion syndrome / D. Roberts [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev* 1. – 2014. – CD002073.

65. *Cannie, M. M.* Evidence and patterns in lung response after fetal tracheal occlusion: clinical controlled study / M. M. Cannie [et al.] // *Radiology.* – 2009. – Vol. 252. – P. 526–533.

66. *Bruner, J. P.* Endoscopic coverage of fetal myelomeningocele in utero / J.P. Bruner, W.O. Richards, N.B. Tulipan, T.L. Arney // *Am J Obstet Gynecol.* – 1999. – Vol. 180. – P. 153–158.

67. *Bruner, J. P.* In utero repair of myelomeningocele: a comparison of endoscopy and hysterotomy / J.P. Bruner [et al.] // *Fetal Diagn Ther.* – 2000. – Vol. 15. – P. 83–88.

68. *Farmer, D. L.* In utero repair of myelomeningocele: experimental pathophysiology, initial clinical experience, and outcomes / D.L. Farmer [et al.] // *Arch Surg.* – 2003. – Vol. 138. – P. 872–878.

69. *Degenhardt, J.* Percutaneous minimally-invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part II Maternal management and outcome / J. Degenhardt [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol. 44 (5). 525–531.

70. *Kohl, T.* Current status and prospects of fetoscopic surgery for spina bifida in human fetuses.

Response to Fichter et al.: Fetal spina bifida repair—current trends and prospects of intrauterine neurosurgery (*Fetal Diagn Ther.* – 2008. – Vol.23: P. 271–286.) / T. Kohl, U.Gembruch // *Fetal Diagn Ther.* – 2008. – Vol. 24. – P. 318–320.

71. *Kohl, T.* Partial amniotic carbondioxide insufflation (PACI) during minimally invasive fetoscopic surgery: early clinical experience in humans / T. Kohl [et al.] // *Surg Endosc.* – 2010. – Vol. 24. – P. 432–444.

72. *Kohl, T.* Percutaneous fetoscopic patch closure of human spina bifida aperta: advances in fetal surgical techniques may obviate the need for early postnatal neurosurgical intervention / T. Kohl [et al.] // *Surg Endosc.* – 2009. – Vol. 23. – P. 890–895.

73. *Verbeek, R. J.* Fetal endoscopic myelomeningocele closure preserves segmental neurological function / R. J. Verbeek [et al.] // *Dev Med Child Neurol.* – 2012. – Vol. 54. – P. 15–22.

74. *Verbeek, R. J.* Does fetal endoscopic closure of the myelomeningocele prevent loss of neurologic function in spina bifida aperta? / R. J. Verbeek, A. Heep, N. M. Maurits // *Cereb Fluid Res.* – 2010. – Vol. 7. – P. 1–2.

75. *Shurtleff, D.* Fetal endoscopic myelomeningocele repair // *Dev Med Child Neurol.* – 2012. – Vol. 54. – P. 4–5.

76. *Cohen A. R.* Position statement on fetal myelomeningocele repair / A.R. Cohen [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol. 210. – P. 107–111.

77. *Kahn, L.* Fetal surgery: the ochsner experience with in utero spina bifida repair / L. Kahn [et al.] // *Ochsner. J.* . – 2014. – Vol. 14. – P. 112–118.

78. *Hisaba, W. J.* Intrauterine myelomeningocele repair postnatal results and follow-up at 3.5 years of age—initial experience from a single reference service in Brazil / W. J. Hisaba [et al.] // *Childs Nerv Syst.* – 2012. – Vol. 28. – P. 461–467.

79. *Macedo, A. Jr.* Urological evaluation of patients that had undergone in utero myelomeningocele closure: a prospective assessment at first presentation and early follow-up. Do their bladder benefit from it? / A. Jr. Macedo [et al.] // *Neurourol Urodyn.* – 2014. [Epub ahead of print].

80. *Faria, T. C.* Improvement of motor function and decreased need for postnatal shunting in children who had undergone intrauterine myelomeningocele repair / T. C. Faria [et al.] // *Arq Neuropsiquiatr.* – 2013. – Vol. 71. – P. 604–608.

81. *Zamlyniski, J.* Perinatal results of intrauterine open fetal surgery of fetuses diagnosed with myelomeningocele – the clinical report of ten cases / J. Zamlyniski [et al.] // *Ginekol Pol.* – 2007. – Vol. 78. – P. 647–651.

82. *Meuli, M.* Fetal surgery in Zurich: key features of our first open in utero repair of myelomeningocele / M. Meuli [et al.] // *Eur J Pediatr Surg.* – 2012. – Vol. 23(6). – P. 494–498.

83. *Meuli, M.* Premiere use of Integra artificial skin to close an extensive fetal skin defect during open in utero repair of myelomeningocele / M. Meuli [et al.] // *Pediatr Surg Int.* – 2013. – Vol. 29(12). – P.1321–1326.

84. *Osinga R.* Assessment of long-term donor site morbidity after harvesting the latissimusdorsi flap for neonatal myelomeningocele repair / R. J Osinga [et al.] // *Plast Reconstruct Aesth Surg.* – 2014 (in press).

85. *Watanabe, M.* A tissue engineering approach for prenatal closure of myelomeningocele with gelatin sponges incorporating basic fibroblast growth factor / M. Watanabe [et al.] // *Tissue Eng.* – 2010. – Part A Vol. 16. – P. 1645–1655.

86. *Watanabe, M.* A tissue engineering approach for prenatal closure of myelomeningocele: comparison of gelatin sponge and microsphere scaffolds and

bioactive protein coatings / M. Watanabe [et al.] // *Tissue Eng.* – 2011. – Part A Vol. 17. – P. 1099–1110.

87. *Meuli, M.* Fetal surgery for myelomeningocele is effective: a critical look at the whys / M. Meuli, U. Moehrlen // *Pediatr Surg Int.* – 2014. – Vol. 30 (7) – P. 689– 697.

88. *Mikhailov, A.* Ultrasound directed intrauterine invasive procedures for diagnosis and treatment purposes / A. Mikhailov, T. Pigina, V. Lebedev // 5 Int. Cong. Early Fetal Diagn.- Prague, 1990. – P.182.

89. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 декабря 2013 г. № 916н «О перечне видов высокотехнологичной медицинской помощи».

90. *Mikhailov, A.* Spinal neural tube defects: prenatal diagnosis, counseling, care and perspectives / A. Mikhailov, A. Iova, D. Voronin, D. Iova // 1st Open fetal surgery for myelomeningocele / Sils, Switzerland. – 2015 (<http://www.ecfs.ch/home/login.html>).

---

*A.C. Иова*

Тел.: 9035072

E-mail: [a\\_iova@mail.ru](mailto:a_iova@mail.ru)

**А.С. Иова, Ю.А. Гармашов, Е.Ю. Крюков, Д.А. Иова** Возможности и перспективы пренатальной нейрохирургии (нейрохирургии плода) // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 2. – С. 114–122.

## CAPABILITIES AND PERSPECTIVES OF THE PRENATAL NEUROSURGERY (FETAL NEUROSURGERY)

*A.S. Iova, Y.A. Garmachov, E.Y. Crukov, D.A. Iova*

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Capabilities and perspectives of the prenatal neurosurgery in hydrocephalus and myelomeningocele are presented, which were based on experimental and clinical studies. Reasons of the decreasing of interest for surgical treatment of hydrocephalus and «revolution» in the field of surgical treatment of fetus myelomeningocele are analyzed. Requirements to medical centers that are planing the introduction of technologies of surgical treatment of myelomeningocele are presented. Prospects of introducing of the technology in fetal neurosurgery in St. Petersburg are analyzed.

**Keywords:** fetus, hydrocephalus, myelomeningocele, surgical treatment, intrauterine surgery.

### Authors

A.S. Iova

Tel.: 9035072

E-mail: [a\\_iova@mail.ru](mailto:a_iova@mail.ru)

A.S. Iova, Y.A. Garmachov, E.Y. Crukov, D.A. Iova Capabilities and Perspectives of the Prenatal Neurosurgery (fetal neurosurgery) // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 114–122.

## ОБЩЕМИРОВЫЕ И РОССИЙСКИЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ КАДРОВОЙ ПОЛИТИКИ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

*О.Г. Хурицлава, В.С. Лучкевич, М.В. Авдеева, В.Н. Филатов, И.Л. Самодова*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

В статье проанализированы основные направления развития кадровой политики в сфере здравоохранения как в России, так и за рубежом. На примере российского и зарубежного здравоохранения показано, что основной проблемой является дефицит среднего и врачебного медицинского персонала. Проанализирован мировой опыт решения данной проблемы. Приведена современная классификация обеспеченности населения медицинским персоналом и охарактеризована система подготовки медицинских кадров в России. Сделаны выводы о перспективах развития кадровой политики и управления медицинским персоналом на основе стратегического планирования в здравоохранении.

**Ключевые слова:** кадровая политика, кадровое обеспечение, медицинские кадры, подготовка медицинских кадров.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) стратегия развития гуманитарных ресурсов в сфере здравоохранения должна быть направлена на создание системы рационального управления кадрами, под которой подразумевается грамотное планирование, подготовка и использование медицинского персонала. Конечной целью кадрового планирования в здравоохранении должно являться удовлетворение текущих и ожидаемых потребностей населения в медицинской помощи с учётом климатогеографических особенностей тех или иных территорий, демографической ситуации, потребностей общества в улучшении здоровья, финансовой доступности медицинской помощи и полноты охвата разных слоев и групп населения медицинскими мероприятиями. Однако из-за существования значимых межнациональных и межтерриториальных различий ВОЗ до сих пор не удавалось выработать универсальную методику кадрового планирования в секторе здравоохранения, пригодную для общемирового пользования. Тем не менее, ведущими экспертами ВОЗ выработана общемировая стратегия кадрового планирования, призванная помочь многим развивающимся странам в решении наиболее острых кадровых проблем. В частности, эксперты ВОЗ выделяют четыре важнейших направления кадрового планирования в здравоохранении: 1) обеспечение наличия достаточного количества медицинских работников, обладающих соответствующими профессиональными компетенциями, и соответствующих потребностям здравоохранения и населения; 2) обеспечение доступности ме-

дицинской помощи за счет справедливого территориально-пространственного распределения медицинских работников в соответствии с плотностью населения, транспортными возможностями, временной, инфраструктурной, финансовой, организационной и физической доступностью, особенно для людей с ограниченными физическими возможностями; 3) обеспечение приемлемости моральных качеств медицинской рабочей силы, способности к оказанию медицинской помощи всем пациентам независимо от их состояния здоровья, возраста, вероисповедания, социокультурных установок; 4) обеспечение качества медицинской помощи за счет профессиональной компетентности медицинских работников и владения необходимым объемом знаний, навыков, умений, которые полностью соответствуют существующим нормам и стандартам. При планировании потребности системы здравоохранения в медицинских кадрах крайне важно учитывать такие факторы, как ежегодный базовый уровень медицинских работников; ежегодное количество выпускников; уровень ежегодной эмиграции и иммиграции медицинских работников; ежегодные потери медицинских кадров из-за выхода на пенсию, полной утраты трудоспособности и ухода из профессии [1].

По данным ВОЗ, ежегодно около 57 стран мира сталкиваются с проблемой острой нехватки медицинских работников, из которых большая доля (63%) приходится на страны Африки [2]. Согласно оценкам ВОЗ, к 2035 г. общемировой дефицит квалифицированных медицинских специалистов достигнет 12,9 млн человек,

который в основном сведется к острой нехватке специалистов из числа акушеров, медсестер и врачей. По мнению многих аналитиков, рост нехватки врачей общей практики угрожает эффективному функционированию первичной медико-санитарной помощи многих стран мира. В настоящее время даже в США существует проблема нехватки врачей первичного звена здравоохранения, особенно в сельских округах [3]. Здравоохранение Австралии также страдает от нехватки врачей общей практики как в сельских местностях, так и в крупных городах [4]. В Финляндии к 2010 г. дефицит врачей в первичном звене здравоохранения составлял 6% от необходимого количества и это с учетом как собственных, так и мигрировавших в страну врачей-иностранцев [5]. Интересен тот факт, что именно наша страна является основным поставщиком врачей-иностранцев в Финляндию. В частности, в период с 2004 по 2008 гг. ежегодно 70–80 выпускников российских медицинских вузов уезжали в Финляндию и получали лицензию на работу в сфере здравоохранения. В общей сложности к 2013 г. 357 российских врачей переехали в Финляндию и получили лицензию на работу в здравоохранении, из которых 212 врачей уже стали подданными этой страны [6].

Чаще всего и в более глобальных масштабах с дефицитом медицинских кадров сталкиваются системы здравоохранения стран, имеющих низкий и средний уровень доходов, что инициирует усиленную эмиграцию медицинских работников в соседние страны с более высоким достатком [7, 8, 9]. К числу главных причин, инициирующих возникновение и усугубление проблемы дефицита медицинских кадров, эксперты ВОЗ относят неспособность стран с низким и средним уровнем доходов обеспечивать их профессиональную подготовку, а также невозможность сохранения и поддержания оптимального кадрового баланса [10]. Другой причиной нарастающего дефицита медицинских кадров может быть усиливающееся намерение медицинских работников уйти из профессии по причине неудовлетворенности работой, высокого уровня стресса, синдрома профессионального выгорания, ухудшения условий труда, разочарования в профессии на фоне рекордно растущих психоэмоциональных нагрузок и введения электронных систем учета пациентов [11, 12, 13]. Потере кадрового ресурса также способствует эмиграция врачей в территориально близкие страны с высоким размером внутреннего валового продукта на душу населения [14], а

также с более высокими зарплатами и лучшими условиями труда [15].

Во многих странах мира для решения проблемы дефицита кадров, начиная с 1978 г., стали готовить социальных работников с медицинским уклоном («community-based health worker») для системы первичной медико-санитарной помощи [16]. Но уже с конца 1980-х годов на фоне появления ряда проблем, которые привели к снижению качества и эффективности их профессиональной подготовки, интерес к данной идее явно снизился [17, 18]. Тем не менее, в начале 1990-х годов вновь возник энтузиазм по поводу реализации специальных программ подготовки медико-социальных работников для работы в первичном звене здравоохранения, чему способствовало продвижение ВОЗ идеи о необходимости перераспределения функциональных обязанностей и делегировании некоторых полномочий от клинического персонала к неклиническому [19]. Стратегия привлечения в сферу медицинского обслуживания социальных работников, по мнению ряда экспертов, позволяет медицинским работникам сконцентрироваться на конкретных областях знаний и снизить нагрузку медицинского персонала [20].

В условиях кадрового дефицита руководителям органов управления здравоохранением крайне важно применять правильную тактику планирования потребности в медицинских кадрах и услугах. В частности, известно несколько методов планирования необходимого количества медицинских кадров для нужд практического здравоохранения. Одним из наиболее простых и доступных методов является метод соотношения, основой которого является планирование исходя из желательного, нормативного или эмпирически определенного соотношения численности медицинского персонала к численности населения (например, 1 врач на 1000 населения, 1 медсестра на 500 человек). При методе потребности в медицинской помощи обслуживаемое население разбивается по возрасту, месту проживания, уровню и структуре заболеваний и травм для каждого популяционного сегмента: детей, беременных женщин, молодежи, трудоспособного населения, пожилых людей и т. д., после чего для каждого сегмента населения отдельно оценивается потребность в медицинской помощи с учетом возможностей поставщиков медицинских услуг, необходимости оказания разных видов медицинской помощи, существующих требований к медицинскому сервису, временных затрат, не-

обходимых для удовлетворения потребности обслуживаемого населения в лечении имеющихся заболеваний или травм. Однако для реализации данного метода необходима разработка и обоснование кадровых нормативов, а также стандартов производительности медицинского труда (например, эквивалентом полной занятости врача считается 6000 посещений в год). Метод сервисного потребления – это когда обслуживаемое население разбивается на группы по возрастному и территориальному признаку, далее в каждой возрастной и территориальной группе оценивается реальный потребительский спрос населения на различные виды медицинских услуг (например, визиты к врачу, посещения стоматолога, госпитализации). Полученные данные умножаются на численность каждой популяционной группы, а затем с использованием нормативного штатного расписания и норм производительности труда медицинских работников эти данные преобразуются в кадровую потребность. Метод целевого планирования применяется для достижения конкретных целей и решения определенных задач, которые в свою очередь определяются экспертами и учитывают приоритеты в улучшении состояния здоровья населения, соотносят желания и потребности государства в кадрах, а также техническую, административную и финансовую целесообразность предоставления тех или иных медицинских услуг. Например, при планировании в качестве основной цели может выступать как обеспечение доступной медицинской помощью как беременных женщин, младенцев, маленьких детей, так и всего населения в целом [21].

По мнению российского эксперта В.Ю. Семенова (2006 г.), методика оценки потребности в трудовых ресурсах, основанная на изучении фактического потребительского спроса на медицинские услуги, так же как и оценка предполагаемой потребности, имеет больше недостатков, чем достоинств. Потребительский спрос на медицинские ресурсы определяется многими факторами, часть из которых находится вне рамок системы здравоохранения. Учет этих факторов крайне важен для планирования, однако они неравны по своему значению, особенно в зависимости от страны, системы здравоохранения, методологии и планирования. В.Ю. Семенов выделяет восемь категорий факторов, наиболее сильно влияющих на формирование кадровой политики и определение потребности в медицинских кадрах: демографические, экономические и социокультурные факторы,

состояние здоровья населения, доступность медицинских услуг, обеспеченность медицинских организаций материально-техническими ресурсами, производительность труда и развитость лечебно-диагностических технологий [22].

Для России в связи с ее уникальными историческими, социально-экономическими и климатогеографическими характеристиками вопросы кадрового планирования в здравоохранении приобретают первоочередную важность. Состояние здоровья населения России, неблагоприятная демографическая ситуация в регионах, недостаточная эффективность системы отечественного здравоохранения требуют ресурсных инвестиций и в большей степени – кадровых ресурсов. Неблагоприятная кадровая ситуация в российском здравоохранении стала складываться с 1990 по 2000 г., когда из-за низкой заработной платы и длительных задержек в ее выплате из системы здравоохранения ушло большое число молодых перспективных кадров. В последующие десятилетия приток молодых специалистов не смог восполнить естественную и миграционную убыль врачей и средних медицинских работников. В целом существующие кадровые проблемы российского здравоохранения можно подразделить на следующие категории: дефицит медицинских кадров; дисбаланс между разными медицинскими специальностями (в России необоснованно много гематологов, урологов, гинекологов, и не хватает педиатров, пульмонологов, терапевтов и хирургов); дисбаланс между уровнями оказания медицинской помощи (в основном врачи предпочитают работать в стационаре, а в первичном звене здравоохранения их не хватает) [23]; недостаточный уровень квалификации врачебного и среднего медицинского персонала [24], несбалансированность подготовки медицинских кадров с учетом потребностей практического здравоохранения [25].

По данным официальной статистической отчетности на 1 января 2014 г., в учреждениях здравоохранения системы Минздрава России работало 702,6 тыс. врачей (с 2012 г. – без аспирантов, клинических ординаторов, интернов в связи с изменением методологии сбора данных Минздравом России) и 1518,5 тыс. медицинских работников со средним профессиональным образованием. Еще более 90,0 тыс. врачей работает в учреждениях здравоохранения ведомственной принадлежности и частной собственности [26]. При этом в учреждениях здравоохранения России насчитывается более 757

тыс. штатных должностей врачебного персонала. Таким образом, налицо дефицит врачебного персонала. В настоящее время в России не хватает порядка 40000 врачей и 270 000 медицинских сестер [28, 29].

Структура основных функциональных групп работников учреждений здравоохранения РФ складывается следующим образом (по штатам): средний медицинский персонал – 39,93%, младший медицинский персонал – 21,21%, прочий персонал – 18,65%, врачебный персонал – 19,0%, работники с высшим немедицинским образованием – 0,76% и специалисты с фармацевтическим образованием – 0,45%. Доля руководителей и их заместителей в структуре штатных должностей врачебного персонала в среднем по России составляет 0,79%. В 24% российских субъектов отмечено превышение показателя кадровой структуры по руководящим должностям. Общее число вакантных должностей в здравоохранении РФ оценивается в ~ 5,7%, поскольку численность всех занятых должностей в медицинских учреждениях на 5,7% меньше зарегистрированного числа штатных единиц. При этом численность занятых должностей в 1,4 раза превышает число фактических основных работников, что свидетельствует о том, что высокий дефицит кадров частично перекрывается совместительством. Вместе с тем, численность штатных должностей выше числа физических лиц почти в 1,5 раза. Наиболее высокая укомплектованность физическими лицами отмечается среди руководителей учреждений здравоохранения и их заместителей (88,3%), среднего медицинского (71,9%), прочего (66,9%), а наименьшая – среди младшего медицинского персонала (64,4%) и врачей (61,2%) [27].

В соответствии с Государственной программой развития здравоохранения РФ к 2020 году планировалось довести показатель обеспеченности врачами до уровня 44,8 на 10 тысяч населения и достигнуть соотношения врачей и среднего медицинского персонала 1:3 [30]. Однако по состоянию на 1 января 2014 г. показатель обеспеченности врачами уже составил 48,9 на 10 тыс. населения, снизившись с уровня 51,2 на 10 тыс. населения, который наблюдался в 2011 г. В противовес росту обеспеченности врачами с 1990 по 2013 г. обеспеченность средним медицинским персоналом снизилась с уровня 124,4 до 105,7 на 10 тыс. населения [26]. Наиболее высокие темпы роста обеспеченности населения врачами отмечались в Северо-Западном (9,5%), Уральском (9,2%) и Сибирском федеральных

округах (9,5%). Напротив, в Южном федеральном округе обеспеченность населения врачами снизилась на 2% [23]. Таким образом, обеспеченность врачами в России на тысячу населения оценивается на уровне 4,4, в то время как в странах ОЭСР (Организации экономического сотрудничества и развития) этот показатель составляет всего 3,1. Однако это мнимое благополучие, так как в нашей стране показатели здоровья населения намного хуже, а при расчете численности только практикующих врачей, как это делается по международным критериям, обеспеченность ими составляет всего 2,8 на тысячу населения [36].

В РФ сохраняются значительные территориальные диспропорции обеспеченности населения медицинскими кадрами. Существующая классификация уровня обеспеченности населения врачами позволяет стратифицировать различные территории в зависимости от значения этого показателя (менее 30; от 30 до 40; от 40 до 50; от 50 и более врачей на 10 тысяч населения). Обеспеченность населения врачами и средними медицинскими работниками в городах в 4,3 и 1,9 раза выше, чем в сельской местности, различия между крайними показателями обеспеченности населения субъектов РФ врачами и средним медицинским персоналом составляют 2,9 и 2,4 раза соответственно, различия между показателями обеспеченности врачами клинических специальностей – 2,6 раза. Соотношение «врач : средний медицинский работник» в среднем по стране составляет 1 : 2,03, в городах – 1 : 1,86, а в сельской местности – 1 : 4,14. Следует отметить, что в большинстве развитых зарубежных стран этот показатель значительно выше, чем в России (в Канаде – 1 : 4,7; Норвегии – 1 : 4,4; Ирландии – 1 : 4,7; Дании – 1 : 5,6 и др.). Обеспеченность сельского населения врачами варьирует на территории России в гораздо большей степени, чем обеспеченность врачами городского населения. Разница между крайними значениями показателя обеспеченности городского населения врачами составляет 3,6 раза, а в сельской местности они отличаются в 43,8 раза. Более детальный анализ обеспеченности кадрами на уровне регионов показывает, что в 5 федеральных округах обеспеченность населения врачами превышала и только в двух они были ниже средних её размеров по РФ. Следует отметить, что самые низкие показатели (менее 30 врачей на 10 тысяч населения) обеспеченности врачами наблюдаются в Чеченской Республике (24,1), Курганской области (24,5), Республике

Ингушетия (24,9), Калининградской области (29,8), Еврейской автономной области (29,9) и в Тульской области (29,9). Асимметрия показателей обеспеченности кадрами в субъектах, разнонаправленность имеющихся тенденций не могут обеспечить равные доступность и качество медицинской помощи всем категориям населения [23].

Анализируя процесс становления системы медицинского образования в России, следует отметить, что до середины XVII века медицинские кадры в Российском государстве системно не подготавливались, а овладеть необходимыми медицинскими знаниями можно было только за рубежом [31]. Сегодняшний дефицит врачебных кадров существует, несмотря на то, что ежегодно 47 медицинских вузов выпускают порядка 34–36 тыс. врачей, а численность работающих врачей

в период 1991–2013 гг. увеличилась на 15% [26, 32] (рис.1). Для сравнения: на протяжении последних 20 лет американские медицинские вузы ежегодно выпускают 16 тыс. врачей, что на 28% меньше числа открытых вакансий [34].

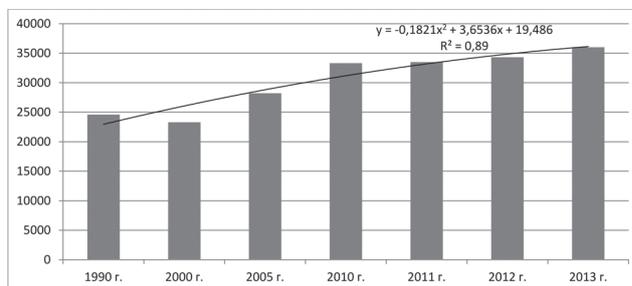


Рис. 1. Общая численность выпускников российских медицинских вузов за период с 1990 по 2013 г. по данным Федеральной службы государственной статистики.

Таблица 1

**Обеспеченность населения врачами по отдельным специальностям по данным Федеральной службы государственной статистики**

Численность врачей <sup>1)</sup> из них:	На 10 000 человек населения						
	1990	2000	2005	2010	2011	2012	2013
	45,0	46,8	48,6	50,1	51,2	49,1	48,9
терапевтического профиля	11,4	11,0	11,2	11,5	11,8	11,7	11,7
хирургического профиля <sup>2)</sup>	5,6	4,3	4,6	4,9	5,1	5,0	4,9
акушеров-гинекологов <sup>5)</sup>	5,2	5,4	5,6	5,7	5,8	5,7	5,7
офтальмологов	1,0	1,1	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2
педиатров <sup>3);5)</sup>	24,5	28,2	32,4	31,6	31,1	25,5	24,8
отоларингологов	0,8	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
неврологов <sup>4)</sup>	1,2	1,6	1,8	1,9	1,9	1,9	1,9
психиатров и наркологов	1,5	1,6	1,7	1,7	1,7	1,6	1,6
фтизиатров	0,8	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6	0,6
дерматовенерологов	0,6	0,8	0,9	0,8	0,9	0,8	0,8
рентгенологов и радиологов	1,5	1,3	1,3	1,3	1,4	1,4	1,4
врачей по лечебной физкультуре и спортивной медицине	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
врачей санитарно-противоэпидемической группы и врачей по общей гигиене	2,2	1,9	1,4	1,2	1,3	1,3	1,4
стоматологов	3,3	3,8	4,4	4,2	4,3	4,4	4,4

1) С 2012 г. – без аспирантов, клинических ординаторов, интернов, в связи с изменением методологии сбора данных Минздравом России.

2) 1990 г. в составе хирургов учитывались анестезиологи-реаниматологи.

3) С 2000 г. в составе педиатров учитываются детские хирурги, детские эндокринологи и детские онкологи.

4) 1990 г. – невропатологи.

5) Численность акушеров-гинекологов рассчитана на 10000 женщин, педиатров – на 10000 детей в возрасте 0–14 лет, с 2012 г. – на 10000 детей в возрасте 0–17 лет.

Структура приема студентов в медицинские образовательные учреждения: ежегодно 20 тысяч абитуриентов принимается в медицинские вузы; 24 тысячи принимаются для обучения по программе послевузовского профессионального образования, в том числе 16 тысяч интернов и 6 тысяч ординаторов, еще 160 тысяч врачей и провизоров принимаются для обучения по программе дополнительного профессионального образования. Численность обучающихся в медицинских образовательных учреждениях: среднегодовая численность студентов, обучающихся по программам среднего медицинского образования, составляет 8900 человек, а численность студентов, обучающихся по программе высшего медицинского образования, составляет 127100 человек, еще 35200 врачей и провизоров обучаются по программам послевузовского профессионального образования [33]. По данным Росстата, в 2013 г. государственными образовательными медицинскими учреждениями выпущено 464 тысяч специалистов со средним медицинским образованием и еще 600 специалистов подготовлено частными образовательными медицинскими учреждениями [26]. Несбалансированность подготовки кадров в России по некоторым специальностям способствовала росту численности врачей-специалистов «узкого» профиля и уменьшение врачей терапевтического профиля (на 20,4%), педиатров (на 5,3%), санитарных врачей (на 30,7%), врачей скорой помощи (на 8,8%) и др. [23, 35]. Однако в целом ситуация остается стабильной (табл.1).

На основе созданного в 2010 г. Национального регистра медицинских работников и учащихся в нашей стране разработана специальная аналитическая электронная программа, позволяющая осуществлять учет, прогнозирование и планирование потребности практического здравоохранения в кадровых ресурсах.

Не менее актуальной проблемой является то, что новых выпускников медицинских вузов оказывается недостаточно для замещения всех имеющихся вакантных должностей, поскольку 20% выпускников не идут в практическое здравоохранение, а еще 8% работающих специалистов ежегодно уходит из сферы здравоохранения. Вызывает тревогу и тот факт, что более половины врачей в России – это люди пенсионного или предпенсионного возраста [36]. Каждая пятая медицинская сестра и более 17% врачей продолжают трудовую деятельность, находясь в пенсионном возрасте. Многие врачи и медицинские сестры не удовлетворены

режимом труда и отдыха, экономическим положением. 12,9% врачей и 22,7% медицинских сестер хотели бы уйти из медицины [37]. Одним из способов решения проблемы дефицита кадров является введение системы целевой контрактной подготовки медицинских работников с учетом потребности субъектов РФ в конкретных специалистах. Однако за последние годы престиж профессии сильно пострадал, о чем свидетельствуют результаты социологических опросов. В частности, медицинскую профессию хотели бы иметь только 2,2% опрошенных, а это лишь 14 позиция в списке приоритетности специальностей [38].

Не все выпускники медицинских вузов и медицинских училищ готовы к выполнению своих профессионально-должностных обязанностей сразу после окончания учебы, что связано с отсутствием опыта работы и практических навыков, а также недостатком теоретических знаний. В частности, при устройстве на работу только 77,8% заведующих отделениями, 81,8% врачей, 89,9% старших медицинских сестер, 80,7% медицинских сестер, 71,4% акушеров и 88,2% фельдшеров оказались готовы к выполнению профессионально-должностных обязанностей [31].

В настоящее время в основе алгоритма расчета числа врачей, непосредственно оказывающих помощь пациентам (врачи амбулаторного приема поликлиники и врачи палат стационаров), лежат нормативные показатели программы государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи, представленные в виде объемных показателей (число посещений, число госпитализаций, число пролеченных в дневном стационаре в расчете на 1 жителя в год). В.И. Стародубовым и др. [39] предложена технология планирования медицинских кадров, построенная по методу компонентов, которая позволяет вносить коррективы в структуру формирования норматива (штатного норматива, нормы нагрузки, расчетных норм времени) и получать соответствующие поправки к действующему нормативному документу.

Современное состояние использования трудовых ресурсов характеризуется парадоксальным явлением. С одной стороны, организаторы здравоохранения говорят о повсеместном дефиците кадров, в том числе и врачебных, в первую очередь в амбулаторном звене. С другой стороны, функция врачебной должности не всегда выполняется. В соответствии с рекомендациями ФГБУ ЦНИИ организации и информатиза-

ции здравоохранения Минздрава РФ от 2013 г., разработанными для обеспечения мероприятий по нормированию труда, расчетные нормы нагрузки (обслуживания) врачей амбулаторного приема выражаются в числе посещений в час работы или за год [40]. Число посещений в час работы (60 мин) определяется по формуле:

$$N = \frac{60 \times k}{T_{\text{пос}}},$$

где  $N$  – норма нагрузки;  $T_{\text{пос}}$  – затраты времени на посещение (в мин.);  $k$  – коэффициент использования рабочего времени должности на лечебно-диагностическую работу.

Коэффициент использования рабочего времени должности на лечебно-диагностическую работу рассчитывается по формуле:

$$k = \frac{t_{\text{раб}} - t_{\text{др}}}{t_{\text{раб}}},$$

где  $t_{\text{раб}}$  – продолжительность рабочего времени в течение дня;  $t_{\text{др}}$  – время затрачиваемое в течение рабочего дня врачом амбулаторного приема на работу, не связанную с лечебно-профилактической и профилактической деятельностью (служебные переговоры, конференции, личное необходимое время и т.д.). Эти затраты не включаются в расчетные нормы времени на посещение, на госпитализированного больного.

Однако рабочее время врачей используется весьма нерационально и малоэффективно. Так, исследованиями установлено, что потери рабочих дней по болезни составляют около 10 дней в расчете на одного работающего. В связи с неявками пациентов отмечаются перерывы в работе врачей, особенно в летний период года. Кроме того, медицинские сестры в период 12-часового дежурства до 2 часов рабочего времени тратят на различные переходы по подразделениям учреждения. Врачи и средний медицинский персонал много времени затрачивают на выполнение несвойственных им функций из-за нехватки персонала и нерациональной организации труда. Все эти функции могли бы выполняться персоналом с меньшей квалификацией. У врачей поликлиник эти работы занимают до 30%, а у врачей стационара – до 35% рабочего времени [41]. Хронометрические исследования показывают, что основная доля рабочего времени у любого врача уходит не на общение с больным, а на заполнение всевозможных сопроводительных медицинских документов. Анализ зарубежного опыта показывает, что наиболее

оптимальным является прием одного пациента в течение 20 минут, но это при условии, что врача полностью освобождают от заполнения всевозможных документов [33]. При расчете затрат времени врача амбулаторного приема на одно посещение необходимо учитывать различия в возрастно-половом составе пациентов, для чего норму времени на посещение рекомендуется устанавливать с размахом колебаний показателей. Так, участковому терапевту, в обслуживаемом населении которого преобладают лица пожилого и старческого возраста требуется больше времени на одно посещение, чем врачу, на участке которого преобладают лица молодого и трудоспособного возраста. Кроме того, время, затрачиваемое на одно посещение, будет отличаться по разным специальностям врачей амбулаторно-поликлинического звена. Также затраты времени врачей амбулаторно-поликлинического звена зависят от обеспеченности врачей средним медицинским персоналом [42]. Сложившаяся ситуация подтверждает необходимость продолжения модернизации, оптимизации и совершенствования кадрового обеспечения государственной системы здравоохранения РФ. При планировании потребности в подготовке медицинских кадров важно учитывать интенсивность ежегодного выбывания медицинских кадров из практической деятельности по причине выхода на пенсию, а также долю выпускников медицинских вузов, которые после обучения не связывают свою профессиональную деятельность с практическим здравоохранением и начинают работать совсем по другой специальности.

### Литература

1. World Health Organization. Working together for health: The World Health Report. – Switzerland, Geneva, 2006. – 237 p.
2. World Health Organization. Catalyst for Change, the Global Health Workforce Alliance 2009: Annual Report. – Switzerland, Geneva, 2010. – 27 p.
3. *Thompson, M.J.* Do international medical graduates fill the gap in rural primary care in the United States? A national study / M.J. Thompson [et al.] // *J Rural Health*. – 2009. – Vol. 25, № 2. – P. 124–134.
4. *Smith, S.D.* The global workforce shortages and the migration of medical professions: the Australian policy response / S.D. Smith // *Aust. New Zealand Health Policy*. – 2008. – doi: 10.1186/1743-8462-5-7.

5. *Ruskoaho, J.* Terveyskeskusten lääkäritilanne / J. Ruskoaho. – Режим доступа: <http://www.laakariliitto.fi/en/>.
6. *Kuusio, H.* Inflows of foreign-born physicians and their access to employment and work experiences in health care in Finland: qualitative and quantitative study / H. Kuusio [et al.] // *Hum Resour Health*. – 2014. – doi: 10.1186/1478-4491-12-41 PMID: PMC4139137.
7. World Health Organization. Treat, Train, Retain – The AIDS and Health Workforce Plan: Report on the Consultation on AIDS and Human Resources for Health. – Switzerland, Geneva, 2006. – 80 p.
8. *Glenton, C.* Barriers and facilitators to the implementation of lay health worker programmes to improve access to maternal and child health: qualitative evidence synthesis / C. Glenton [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2013. – doi:10.1002/14651858.CD010414.pub2.
9. *Perry, H.B.* Community health workers in low-, middle-, and high-income countries: an overview of their history, recent evolution, and current effectiveness / H.B. Perry, R. Zulliger, M.M. Rogers // *Annu Rev Public Health*. – 2014. – Vol. 18, № 35. – P. 399–421.
10. *Zulu, J.M.* Developing the national community health assistant strategy in Zambia: a policy analysis / J.M. Zulu [et al.] // *Health Res Policy Syst*. – 2013. – doi: 10.1186/1478-4505-11-24.
11. *Heponiemi, T.* Psychosocial factors in general practitioner work: the effects of taking a general practitioner position or leaving general practitioner work / T. Heponiemi [et al.] // *EJPH*. – 2013. – Vol. 23, № 3. – P. 361–366.
12. *Kuusio, H.* Organizational commitment among general practitioners: a cross-sectional study of the role of psychosocial factors / H. Kuusio [et al.] // *Scand J Prim Health Care*. – 2010. – Vol. 28, № 2. – P. 108–114.
13. *Linzer, M.* Working conditions in primary care: physician reactions and care quality / M. Linzer [et al.] // *Ann Intern Med*. – 2009. – Vol. 151, № 1. – P. 28–36.
14. *Hussey, P.S.* International migration patterns of physicians to the United States: a cross-national panel analysis. / P.S. Hussey // *Health Policy*. – 2007. – Vol. 84, № 2–3. – P. 298–307.
15. *Klein, D.* Push, pull, and plant: the personal side of physician immigration to Alberta Canada / D. Klein [et al.] // *Fam Med*. – 2009. – Vol. 41, № 3. – P. 197–201.
16. *Liu, A.* Community health workers in global health: scale and scalability / A. Liu [et al.] // *Mt Sinai J Med*. – 2011. – Vol. 78, № 3. – P. 419–435.
17. *Abbatt, F.* Scaling up Health and Education Workers: Community Health Workers. Literature Review / F. Abbatt. – London: Department for International Development, Health Systems Resource Centre. – 2005.
18. *Walt, G.* Community Health Workers in National Programmes: Just another Pair of Hands? / G. Walt. – Milton Keynes UK : Open University Press; 1990.
19. *Hanefeld, J.* What impact do global health initiatives have on human resources for antiretroviral treatment roll-out? A qualitative policy analysis of implementation processes in Zambia / J. Hanefeld, M. Musheke // *Hum Res Health*. – 2009. – doi: 10.1186/1478-4491-7-8.
20. *Schneider, H.* Community health workers and the response to HIV/AIDS in South Africa: tensions and prospects / H. Schneider, H. Hlophe, D. van Rensburg // *Health Policy Plan*. – 2008. – № 23. – P. 179–187.
21. *Hall, T.L.* Human Resources for Health A Worldwide Crisis. Global Health Education Consortium / T.L. Hall, N. Bores // Univ. of California at San Francisco, 2007. – Режим доступа: [http://www.cugh.org/sites/default/files/69\\_Human\\_Resources\\_for\\_Health\\_a\\_Worldwide\\_Crisis\\_FINAL.pdf](http://www.cugh.org/sites/default/files/69_Human_Resources_for_Health_a_Worldwide_Crisis_FINAL.pdf)
22. *Семенов, В.Ю.* Экономика здравоохранения : учебное пособие [Кн. 2] / В.Ю. Семенов // М., 2006. – 472 с.
23. *Стародубов, В.И.* Кадровые ресурсы здравоохранения Российской Федерации: состояние, проблемы и основные тенденции развития // В.И. Стародубов, Ю.В. Михайлова, С.А. Леонов // Социальные аспекты здоровья населения. – 2010. – Т. 13, № 1. – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru>
24. *Штернис, Т.А.* Определение потребности в медицинских кадрах, необходимых для реализации программы государственных гарантий оказания населению кемеровской области бесплатной медицинской помощи / Т.А. Штернис, В.М. Ивойлов // Медицина в Кузбассе. – 2013. – № 3. – С. 6–11.
25. *Коротков, Ю.А.* Кадровое обеспечение лечебно-профилактических учреждений в условиях структурных преобразований в здравоохранении России / Ю.А. Коротков, Р.А. Манин, Ю.В. Мирошникова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2010. – Т. 13, № 1. – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru>
26. Российский статистический ежегодник. – М. : Федеральная служба государственной статистики, 2014. – Режим доступа: <http://www.fedstat.ru>

gks.ru/ wps/wcm/connect/rosstat\_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc\_1135087342078.

27. Сон, И.М. Характеристика и объем основных трудовых ресурсов системы здравоохранения / И.М. Сон [и др.] // Социальные аспекты здоровья населения. – 2012. – Т. 23, № 3. – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru>

28. Скворцова, В.И. Материалы выступления на VII Медиафоруме «Единой России» 17 мая 2013 года / В.И. Скворцова. – Режим доступа: <http://er.ru/news/101194/>.

29. Скворцова назвала катастрофой нехватку в России порядка 270 тыс. медсестер // Главная медицинская сестра. – 2013. – № 11. – С. 4.

30. Государственная программа развития здравоохранения Российской Федерации. – Режим доступа: <http://www.rosminzdrav.ru/news/2014/01/30/1686-gosudarstvennaya-programma-razvitiya-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii>.

31. Манерова, О.А. Актуальные вопросы подготовки медицинских кадров: к 140-летию со дня рождения Н.А. Семашко / О.А. Манерова, Д.М. Дрыгин, П.К. Давыдов // История медицины. – 2014. – № 3. – С. 30–37.

32. Папеева, К.О. Качественная характеристика трудовых ресурсов здравоохранения в России на современном этапе / К.О. Папеева [и др.] // Медицинский альманах. – 2014. – Т. 3, № 33. – С. 10–13.

33. Скворцова, В.И. Пути решения кадровой проблемы в здравоохранении / В.И. Скворцова // Hi-Med. Высокие технологии в медицине. – 2012. – № 11. – Режим доступа: <http://www.nacmedpalata.ru/?action=show&id=7674>.

34. Зарецкая, С.Л. Подготовка медицинских кадров и рынок труда в Канаде и США / С.Л. Зарецкая // Экономика образования. – 2001. – № 5. – С. 63–65.

35. Щепин, В.О. Обеспеченность населения Российской Федерации основным кадровым ресурсом государственной системы здравоохранения / В.О. Щепин // Проблемы социальной

гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2013. – № 6. – С. 24–28.

36. Артемьева, Г.Б. Медико-экономическая оценка реформирования региональной системы обязательного медицинского страхования : автореф. дисс. ...док. мед. наук : 14.02.03 / Артемьева Галина Борисовна. – Рязань, 2013. – 48 с.

37. Тарханов, В.С. Состояние и пути оптимизации стационарной психиатрической помощи взрослому населению юга России (на примере Астраханской области) : автореф. дисс. ...канд. мед. наук : 14.02.03 / Тарханов Владимир Саввич. – СПб., 2014. – 24 с.

38. Проклова, Т.Н. К вопросу о развитии системы подготовки медицинских кадров через призму портрета современного абитуриента / Т.Н. Проклова, Т.И. Расторгуева, О.В. Полозова // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2012. – № 1. – С. 110–116.

39. Методика расчета потребности во врачебных кадрах субъектов Российской Федерации / под ред. В.И. Стародубова // М. : ФГБУ ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава РФ. – 2014. – 33 с.

40. Методика разработки норм времени и нагрузки медицинского персонала / под ред. В.И. Стародубова // М. : ФГБУ ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава РФ. – 2013. – 26 с.

41. Николоюкина, Н.Б. Трудовые ресурсы в здравоохранении современной России / Н.Б. Николоюкина, И.С. Кондрашова / Социально-экономические явления и процессы. – 2011. – № 10. – С. 157–161.

42. Щепин, В.О. К вопросу о подготовке медицинских кадров в Российской Федерации / В.О. Щепин, Т.И. Расторгуева, Т.Н. Проклова // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2012. – № 1. – С. 153–159.

М.В. Авдеева  
Тел.: 8-911-728-73-21  
E-mail: [Lensk69@mail.ru](mailto:Lensk69@mail.ru)

О.Г. Хурцилава, В.С. Лучкевич, М.В. Авдеева, В.Н. Филатов, И.Л. Самодова Общемировые и Российские тенденции развития кадровой политики в сфере здравоохранения // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 2. – С. 123–132.

## GLOBAL AND RUSSIAN TENDENCIES IN THE HUMAN RESOURCE MANAGEMENT IN HEALTH CARE

*O.G. Hurtsilava, V.S. Luchkevich, M.V. Avdeeva, V.N. Filatov, I.L. Samodova*

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

The article analyses the main directions of development of human resource management in the health sector, both in Russia and abroad. Through the example of the Russian and foreign health care service it shows that the main problem is the deficit of nurses and physicians. The world experience in solving this problem is analysed in the article. The research shows the current classification of availability of medical personnel and characterises system of training of medical personnel in Russia. In conclusion the prospects of development of human resources policy and medical personnel management on the basis of strategic planning in health care are given.

**Key words:** human resource management, health care resources, medical personnel, medical training

### Authors

M.V. Avdeeva

Tel.: 8-911-728-73-21

E-mail: Lensk69@mail.ru

O.G. Hurtsilava, V.S. Luchkevich, M.V. Avdeeva, V.N. Filatov, I.L. Samodova Global and russian tendencies in the human resource management in health care // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 123–132.

## НЕКРОЛОГ ОЛЕГА ЛЕОНИДОВИЧА ТИКТИНСКОГО (1928–2015)

Как много нашего ушло с тобой.  
Как много твоего осталось с нами!!!

12 апреля 2015 года на 87-м году жизни в Александровской больницы после тяжелой и продолжительной болезни скончался профессор кафедры урологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, действительный член Международной академии информатизации, Петровской академии наук, почетный член правления Российского общества урологов, почетный президент Ассоциации андрологов России, Заслуженный работник высшей школы (награжден государственной наградой), член редакционного совета журналов: «Урология», «Андрология и генитальная хирургия», «Урологические ведомости».

Олег Леонидович Тиктинский – крупный ученый, профессор, хирург-уролог, клиницист и педагог, ветеран труда – легенда отечественной урологии. Он проработал в Урологической клинике Александровской больницы 30 лет, оперировал, делал обходы, читал лекции. 28 лет (1970–1998) заведовал кафедрой урологии и андрологии ЛенГИДУВА (в последующем переименованным в СПб МАПО), воспитал большую плеяду учеников и создал свою школу в урологии и андрологии.

О.Л. Тиктинский родился в станице Пашковской г. Краснодара. После окончания Кубанского медицинского института в 1951 году работал хирургом в МСЧ Цимлянского гидроузла, а с 1953 по 1960 г. – был офицером Советской Армии, работал хирургом-урологом в военных госпиталях. В 1959 году, после окончания обучения в адъюнктуре на кафедре урологии ВМА, он защитил кандидатскую диссертацию, посвященную огнестрельным ранениям почек и лучевой болезни. В 1961 г. работал заведующим урологическим отделением в больнице № 18, а в 1962 г. был избран ассистентом кафедры урологии ЛенГИДУВа. После защиты докторской диссертации в 1969 г., посвященной почечной форме первичного гиперпаратиреозидизма в этиологии мочекаменной болезни, избран (1970 г.) на должность заведующего кафедрой урологии, а в 1971 году утвержден в звании профессора. С этого времени О.Л. Тиктинский увлеченно работал над проблемой почечной форменной



формы первичного гиперпаратиреозидизма, при котором причиной камнеобразования являются аденоматозные или первично гиперплазированной околощитовидные железы. Им разработаны вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения уролитиаза гиперпаратиреозидной этиологии. В 1962 году впервые в стране О.Л. Тиктинский выполнил паратиреоидэктомию по поводу почечной формы первичного гиперпаратиреозидизма. В последующие годы им и его учениками – сотрудниками кафедры выполнено более 1000 таких операций с благоприятными клиническими результатами. Это позволило создать новое направление в лечении сложных форм мочекаменной болезни.

Поворотным событием в развитии темы мочекаменной болезни в мире и, естественно, на кафедре стало появление принципиально нового метода лечения мочекаменной болезни – дистанционной литотрипсии. На клинической базе кафедры урологии в Александровской больнице впервые в Ленинграде в 1990 году произведена литотрипсия на отечественной установке «Урат-П».

На основе исследований и клинических наблюдений кафедры урологии ЛенГИДУВа по проблеме мочекаменной болезни написано 3 монографии, первую из которых издал О.Л. Тиктинский («Почечная форма первичного

гиперпаратиреозидизма» (1972), «Уролителиаз» (1980), «Мочекаменная болезнь» (2000). Под его руководством продолжено изучение различных аспектов пиелонефрита и воспалительных неспецифических заболеваний мочеполовых органов и написаны две монографии: «Воспалительные заболевания мочеполовых органов» (1984) и «Пиелонефриты» (совместно с С.Н. Калининой, 1996). В 1984 году на кафедре по инициативе О.Л. Тиктинского был создан курс андрологии, а в 1992 году организована первая в России кафедра андрологии, заведующим которой он стал. В этот период значительно расширился круг научных исследований заболеваний мужской половой сферы, и сотрудники кафедры занимаются всеми вопросами андрологии, особенно воспалительными заболеваниями, урогенитальной инфекцией, мужским бесплодием, соматогенными сексуальными дисфункциями, заболеваниями предстательной железы, реконструктивно-восстановительными операциями на половых органах. В 1984 г. была разработана новая хирургическая тактика при острых серозных эпидидимитах. Предложено оперативное дренирование придатка яичка при острых серозных эпидидимитах у взрослых до развития гнойных осложнений, что дало хороший клинический эффект и вдвое сократило пребывание больного в стационаре.

Кафедра разработала и предложила лечебную тактику при бесплодии, обусловленном урогенитальной инфекцией, когда на первом этапе проводится лечение инфекцией, а на втором – собственно бесплодия. Продолжилось изучение аспектов лечения острого эпидидимита и его последствий. Полученные материалы нашли отражение во многих монографиях: «Заболевания половых органов у мужчин», написанная совместно с И.Ф. Новиковым и В.В. Михайли-

ченко (1985), первое и единственное Руководство по андрологии, созданное О.Л. Тиктинским (1990), а в 2010 г. в соавторстве с В.В. Михайличенко и С.Н. Калининой написана монография «Андрология».

Олег Леонидович – автор более 1000 печатных работ, из них: 32 монографий, руководства, книги, 45 учебно-методических пособий, 10 изобретений. Под его руководством защищены 42 кандидатские и 3 докторские диссертации.

На протяжении многих О.Л. Тиктинский с глубоким интересом изучал историю кафедры. Не жалея личного времени, он по крупицам собирал сведения о сотрудниках кафедры, начиная со дня ее основания. Именно ему сотрудники кафедры урологии и андрологии СПб МАПО обязаны детальным знанием этапов развития и становления кафедры, биографий ее руководителей, значимости их заслуг перед отечественной урологией.

Профессор О.Л. Тиктинский многократно выступал с программными докладами на съездах, конференциях, пленумах, долгое время являлся членом Президиума Российского общества урологов, 33 года был членом редколлегии журнала «Урология».

Это был истинный интеллигент, человек невероятного таланта, трудолюбия, терпения, доброты, принципиальности. Его крылатыми фразами всегда были: «Собака лает, а караван идет», «перстами нежными как сон», «lege artis».

Олег Леонидович навсегда сохранится в сердцах его учеников, коллег и пациентов.

*Сотрудники кафедры урологии СЗГМУ  
им. И.И. Мечникова*

*Санкт-Петербургское общество урологов  
им. С.П. Федорова*

*Сотрудники урологической клиники  
Александровской больницы*

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В «Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова» принимаются статьи и сообщения по наиболее значимым вопросам научной и научно-практической, учебной и учебно-методической, лечебно-профилактической и клинической работы в области медицины.

Рукописи должны соответствовать следующим требованиям.

1. Текст напечатан на одной стороне листа формата А4, междустрочный интервал 1,5. Поля слева – 3 см, справа – 1,2 см, сверху и снизу – 2,5 см; номера страниц сверху в центре (первая страница без номера).

2. Присылать следует электронный вариант в редакторе Word любой версии, шрифтом Times New Roman, кегль 14, **без переносов**.

3. Объем обзорных статей не должен превышать 15 стр., оригинальных исследований, исторических статей – 10 стр.

4. Текст оригинального исследования должен содержать следующие разделы:

- введение;
- материал и методы исследования;
- результаты и их обсуждение;
- выводы или заключение;
- библиографический список.

5. В начале первой страницы указывают название статьи прописными буквами (**на русском и английском языках**), инициалы и фамилию автора (авторов), наименование учреждения, где выполнена работа, **номер телефона и электронный адрес автора, ответственного за связь с редакцией**.

6. Первая страница должна содержать **резюме на русском и английском языках** не более 200 слов. В резюме излагают основные результаты, новые и важные аспекты исследования или наблюдений. Далее приводят **ключевые слова на русском и английском языках (8–10 слов)**.

7. Ссылки на неопубликованные работы недопустимы. Библиографический список оформляют в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008. Источники располагают в порядке их цитирования в тексте статьи. Все библиографические сведения должны быть тщательно выверены. К статье обязательно прилагают ксерокопии авторских свидетельств, патентов, удостоверений на рацпредложения. На новые методы лечения, новые лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) представляют ксерокопии разрешения Министерства здравоохранения РФ (аналогичного министерства в странах СНГ) или разрешение этического комитета учреждения для применения их в клинической практике.

8. Анатомические и гистологические термины должны соответствовать международным анатомической и гистологической номенклатурам, единицы физических величин – международной системе единиц СИ. Сокращения слов и терминов (кроме общепринятых сокращений физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Аббревиатуры в названии статьи, в резюме и в выводах не приводятся, а в тексте раскрываются при первом упоминании и остаются неизменными во всей статье.

9. Таблицы должны быть пронумерованы и иметь ссылки в тексте. Их номера и цифровые данные должны точно соответствовать приведенным в тексте. Показатели в таблицах приводят в единицах СИ.

10. Четкие, контрастные иллюстрации должны быть выполнены в графическом редакторе в формате .tiff, с разрешением не менее 300 dpi и последовательно пронумерованы. Подписуночные подписи размещают в основном тексте.

На каждый рисунок, диаграмму или таблицу в тексте обязательно дают ссылку.

В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно указывают метод окраски и обозначают масштаб. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах.

11. К статье необходимо приложить:

- направление руководителя организации в редакцию журнала;
- рецензию ведущего специалиста по профилю статьи или ведущего специалиста организации;
- экспертное заключение о возможности публикации в открытой печати.

12. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или отправленных в другие редакции.

13. Редакция имеет право вести переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.

14. Рукописи, не соответствующие правилам, к публикации не принимаются.

15. По усмотрению редколлегии статьи направляются на рецензию членам редакционного совета.

16. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.