

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ВЕСТНИК СУРГУ

МЕДИЦИНА



ВЕСТНИК СУРГУ • МЕДИЦИНА

Научно-практический
рецензируемый журнал



Учредитель и издатель:

Бюджетное учреждение высшего образования
Ханты-Мансийского автономного округа – Югры
«Сургутский государственный университет».

Издаётся с мая 2008 г.
Выпускается 4 раза в год.

Адрес учредителя и издателя: 628412,
Ханты-Мансийский автономный округ – Югра,
г. Сургут, пр. Ленина, 1.

Журнал зарегистрирован в Западно-Сибирском
управлении Федеральной службы по надзору за
соблюдением законодательства в сфере массовых
коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство ПИ № ФС 17-0690 от 16.05.2007 г.

Журнал перерегистрирован Федеральной
службой по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № ФС 77-61966 от 02.06.2015 г.

Главный редактор:

Коваленко Л. В. – д. м. н., проф., зав. каф.
патологии и общей патологии

Заместитель главного редактора:

Каспарова А. Э. – д. м. н., профессор каф.
акушерства, гинекологии и перинатологии

Редакционная коллегия:

Белоцерковцева Л. Д. – д. м. н., проф., зав. каф.
акушерства, гинекологии и перинатологии

Гирш Я. В. – д. м. н., проф. каф. детских болезней

Дарвин В. В. – д. м. н., проф., зав. каф.

госпитальной хирургии

Карпин В. А. – д. м. н., д. филос. н., проф., зав. каф.
факультетской терапии

Климова Н. В. – д. м. н., проф. каф. госпитальной
терапии

Мазайшвили К. В. – д. м. н., проф. каф.

факультетской хирургии

Мещеряков В. В. – д. м. н., профессор, зав. каф.
детских болезней

Наумова Л. А. – д. м. н., проф. каф.

патологии и общей патологии

Поборский А. Н. – д. м. н., проф. каф. физиологии

Русак Ю. Э. – д. м. н., проф., зав. каф. кожных,
инфекционных и венерических болезней

Переводчик:

Бенская М. О.

Ответственный редактор:

Чалова А. П. – к. филос. н.

Редактор:

Манаева Л. И.

Адрес редакции:

628412, г. Сургут, ул. Энергетиков, 22.

Тел. 8 (3462) 76-30-50.

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

Сайт: <http://www.surgu.ru>

Верстка:

ООО «Печатный мир г. Сургут»

628400, Сургут, ул. Маяковского, 14

Тел.: +7 (3462) 37-56-40, 37-55-40

e-mail: surgut@pm-tipograf.ru

Отпечатано:

ООО «Печатный мир г. Сургут»

628400, Сургут, ул. Маяковского, 14

Тел.: +7 (3462) 37-56-40, 37-55-40

e-mail: surgut@pm-tipograf.ru

Дата выхода в свет 20.09.2018. Формат 60 × 84/8.

Усл. печ. л. 6,97. Уч. изд. л. 6,5. Тираж 1000 экз.

Заказ № 3354. Цена свободная.

Подписной индекс Объединенного каталога

«Пресса России» – 15133.

Журнал включен в Перечень рецензируемых

научных изданий, в которых должны быть

опубликованы основные научные результаты

диссертаций на соискание ученой степени

кандидата наук, на соискание ученой степени

доктора наук, с 28.09.2017 по следующим

группам специальностей: 14.01.00 – клиническая

медицина; 14.02.00 – профилактическая

медицина; 14.03.00 – медико-биологические

науки.

Журнал включен в базу данных РИНЦ

(лицензионный договор с Научной электронной

библиотекой № 572-09/2013).

При перепечатке ссылка

на «Вестник СурГУ. Медицина» обязательна.

© «Вестник СурГУ. Медицина»

© Коллектив авторов

Редакционный совет:

Афанасьев А. Н. –

д. м. н., профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО
«Первый Московский государственный медицинский уни-
верситет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва);

Батрашов В. А. –

д. м. н., проф., кафедры грудной и сердечно-сосуди-
стой хирургии «Национальный медико-хирургический
центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);

Голева О. П. –

д. м. н., проф., заведующая кафедрой Общественного
здоровья и здравоохранения БУ ВО «Омский государ-
ственный медицинский университет» (Омск);

Горбач Н. А. –

д. м. н., проф., кафедры управления в здравоохранении
ИПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный меди-
цинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецко-
го» Минздрава РФ (Красноярск);

Гудымович В. Г. –

д. м. н., доцент, заведующий кафедрой грудной
и сердечно-сосудистой хирургии «Национальный ме-
дико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» Минз-
драва РФ (Москва);

Дворянский С. А. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гине-
кологии ФГБОУ ВО «Кировский государственный меди-
цинский университет» Минздрава РФ (Киров);

Дергилев А. П. –

д. м. н., проф., зав. кафедрой лучевой диагностики
ФГБУ ВО «Новосибирский государственный медицин-
ский университет» Минздрава РФ (Новосибирск);

Долгих В. Т. –

д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, зав.
кафедрой патофизиологии, клинической патофизио-
логии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицин-
ский университет» Минздрава РФ (Омск);

Доровских Г. Н. –

д. м. н., проф. кафедры лучевой диагностики ИПО ФГ-
БОУ ВО «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецко-
го» Минздрава РФ (Красноярск);

Досмагамбетова Р. С. –

д. м. н., профессор, ректор, профессор кафедры внутрен-
них болезней Карагандинского государственного меди-
цинского университета (Караганда, Казахстан);

Земляной В. П. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой хирургических бо-
лезней ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минз-
драва РФ (Санкт-Петербург);

Казачков Е. Л. –

д. м. н., проф., зав. кафедрой патологической анато-
мии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-уральский
государственный медицинский университет» Минз-
драва РФ (Челябинск);

Карачаева Ю. В. –

д. м. н., доцент, проф., заведующий кафедрой дерма-
товенерологии с курсом косметологии и ПО им. проф.
В. И. Прохоренкова ФГБОУ ВО «Красноярский государ-
ственный медицинский университет им. В. Ф. Вой-
но-Ясенецкого» Минздрава РФ (Красноярск);

Ковтун О. П. –

член-корр. Российской академии наук, д. м. н., профес-
сор, первый проректор, профессор кафедры поликли-
нической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП ФГБОУ ВО
«Уральский государственный медицинский универси-
тет» Минздрава РФ (Екатеринбург);

Кондратьева Ю. С. –

д. м. н., доцент, заведующий кафедрой дерматове-
нерологии, косметологии и иммунологии ФГБОУ ВО
«Алтайский государственный медицинский универси-
тет» Минздрава РФ (Барнаул);

Редакционный совет:

Краснов В. В. –	д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (Нижний Новгород);
Линчак Р. М. –	д. м. н., доцент, зам. директора ФГБУ «Национальный медицинский центр профилактической медицины» Минздрава РФ (Москва);
Лукушкина Е. Ф. –	д. м. н., профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (Нижний Новгород);
Мизерницкий Ю. Л. –	д. м. н., профессор, зав. отд. хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);
Надеев А. П. –	д. м. н., проф., заведующий кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Новосибирск);
Отарбаев Н. К. –	д. м. н., директор, республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Республиканский центр санитарной авиации» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан (Астана, Казахстан);
Петровский Ф. И. –	д. м. н., профессор, проректор по научно-исследовательской работе, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» (Ханты-Мансийск);
Прошина Л. Г. –	д. м. н., профессор, зав. кафедрой морфологии человека ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого» Минздрава РФ (Великий Новгород);
Сидорчук Л. П. –	д. м. н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины ГВУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (Черновцы, Украина);
Стойко Ю. М. –	д. м. н., проф., главный хирург «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);
Тараканов И. А. –	д. б. н., профессор, зав. лабораторией общей патологии кардио-респираторной системы ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» (Москва);
Тулеутаев Е. Т. –	д. м. н., профессор, руководитель отдела педиатрии филиала Корпоративного фонда «University Medical Center», Национальный научный центр материнства и детства (Астана, Казахстан);
Федонюк Л. Я. –	д. м. н., профессор, зав. кафедрой медицинской биологии, директор Института медико-биологических проблем ГВУЗ Тернопольского государственного медицинского университета им. И. Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины (Тернополь, Украина);
Царькова С. А. –	д. м. н., профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Екатеринбург).

Peer-reviewed journal.

Founder and publisher:
Surgut State University.

Published since May, 2008.
4 issues per year.

Publisher's address: 628412, Russia, Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra, Surgut, Lenina, 1.
The journal is registered in the West-Siberian Federal Service for Supervision of Legislation in Mass Communications and Protection of cultural heritage.

Certificate PI № FS 17-0690 dt. 16.05.2007.

The journal is reregistered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications.
Certificate PI № FS 77-61966 dt. 02.06.2015.

Chief Editor:

Kovalenko L. V., Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of General Pathology and Pathophysiology Department

Deputy Chief Editor:

Kasparova A. E., – Doctor of Sciences (Medicine), Prof., Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department

Editorial Board:

Belotserkovtseva L. D., Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department

Girsh Ya. V., Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Children's Diseases Department

Darvin V. V., Doctor of Sciences (Medicine),

Professor, Head of Hospital Surgery Department

Karpin V. A., Doctor of Sciences (Medicine), Doctor of Sciences (Philosophy), Professor, Head of Faculty Therapy Department

Klimova N. V., Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Hospital Surgery Department

Mazayshvili K. V., Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Faculty Surgery Department

Meshcheryakov V. V., Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Children's Diseases Department

Naumova L. A., Doctor of Sciences (Medicine), Professor, General Pathology and Pathophysiology Department

Poborsky A. N., Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Physiology Department

Rusak Yu. E., Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Skin, Venereal and Infectious Diseases Department

Translator:

Benskaya M. O.

Managing Editor:

Chalova A. P., PhD (Linguistics)

Editor:

Manaeva L. I.

Editorial Board Address:

Energetikov St., 22, Surgut, 628412.

Tel.: 8 (3462) 76-30-50

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

Site: <http://www.surgu.ru>

Layout:

LLC Pechatny mir Surgut

628400, Surgut, Mayakovskogo str, 14

Tel.: +7 (3462) 37-56-40, 37-55-40

E-mail: surgut@pm-tipograf.ru

Printed by:

LLC Pechatny mir Surgut

628400, Surgut, Mayakovskogo str, 14

Tel.: +7 (3462) 37-56-40, 37-55-40

E-mail: surgut@pm-tipograf.ru

Release date: 20.09.2018. Format: 60 × 84/8.

Conventional printer sheets: 6,97.

Publisher sheets: 6,5.

Print run: 1 000 copies, order No. 3354.

Joint The Russian Press catalog index: 15133.

The journal is included in the List of Leading Peer-Reviewed Scientific Journals Published in the RF, which publishes main scientific results of doctor's and candidate's theses since 28.09.2017 on the following subject groups: 14.01.00 – Clinical Medicine; 14.02.00 – Preventive Medicine; 14.03.00 – Life Science.

The journal is included in the base citation RISC (license agreement with Scientific Electronic Library No. 572-09/2013).

For reprints a reference to Vestnik SurGU. Medicina is obligatory

© Vestnik SurGU. Medicina

© The authors

Editorial board:

Afanasyev A. N. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, General Surgery Department, First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, Russian Federation (Moscow);

Batrashov V. A. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Chest and Cardiovascular Surgery, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Public Health Ministry (Moscow);

Goleva O. P. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Public Health, Omsk State Medical University, Russian Public Health Ministry (Omsk);

Gorbach N. A. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Healthcare Management, Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk);

Gudymovich V. G. –

Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Chest and Cardiovascular Surgery, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Public Health Ministry (Moscow);

Dvoryansky S. A. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Kirov State Medical University, Russian Public Health Ministry (Kirov);

Dergilev A. P. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Radiology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk);

Dolgikh V. T. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Scientist of Russian Federation, Head, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Omsk State Medical University, Russian Public Health Ministry (Omsk);

Dorovskikh G. N. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor, Department of Radiology, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk);

Dosmagambetova R. S. – *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Internal Diseases, Rector of Karaganda State Medical University, Kazakhstan (Karaganda);*

Zemlyanoy V. P. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Surgical Diseases Department, I. I. Mechnikov North West State Medical University, Russian Public Health Ministry (St. Petersburg);

Kazachkov E. L. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, South Urals State Medical University (Chelyabinsk);

Karachaeva Yu. V. –

Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Dermatovenereology with Cosmetology Course and Postgraduate Education n.a. Prof. V. I. Prokhorenkov, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk);

Kovtun O. P. –

corresponding member, Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, First Vice Rector, Department of Polyclinic Pediatrics and Pediatrics, Continuous Education School, Urals State Medical University, Russian Public Health Ministry (Yekaterinburg);

Kondratyeva Yu. S. –

Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altay State Medical University (Barnaul);

Editorial board:	
Krasnov V. V. –	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Children Infectious Deceases, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Russian Public Health Ministry (Nizhny Novgorod);</i>
Linchak R. M. –	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Deputy Director, National Medical Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow);</i>
Lukushkina E. F. –	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Polyclinic Pediatrics, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Russian Public Health Ministry (Nizhny Novgorod);</i>
Mizernitsky Yu. L. –	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Physician, Department of Chronic Inflammation and Allergic Lung Deceases, Yu. E. Veltischev Pediatrics Research Clinical Institute; N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Public Health Ministry (Moscow);</i>
Nadeev A. P. –	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pathologic Anatomy, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk);</i>
Otarbaev N. K. –	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Director, Republic Air Ambulance Center, Ministry of Health and Social Development, Republic of Kazakhstan (Astana, Kazakhstan);</i>
Petrovsky F. I. –	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Vice Rector for Research, Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Clinical Immunology Course, Khanty-Mansiysk State Medical Academy (Khanty-Mansiysk);</i>
Proshina L. G. –	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Human Morphology, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod);</i>
Sidorchuk L. P. –	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Family Medicine, Bukovina State Medical University, Ukraine (Chernovtsy);</i>
Stoiko Yu. M. –	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Surgeon, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Public Health Ministry (Moscow);</i>
Tarakanov I. A. –	<i>Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head, General Cardiorespiratory System Pathology Laboratory, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology (Moscow);</i>
Tuleutaev E. V. –	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pediatrics, University Medical Center Corporate Foundation Office, National Research Center for Maternity and Childhood (Astana, Kazakhstan);</i>
Fedonyuk L. Ya. –	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Medical Biology, Director, Institute for Biology and Medicine, I. Ya. Gorbachevsky State Medical University, Ukrainian Public Health Ministry (Ternopol);</i>
Tsarkova S. A. –	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Polyclinic Pediatrics and Pediatrics, Continuous Education School, Urals State Medical Academy, Russian Public Health Ministry (Yekaterinburg)..</i>

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА 7

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Обзор литературы

А. Н. Молчанов, И. А. Урванцева
МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОРОКОВ
АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ
ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ 8

Оригинальные исследования

С. В. Онищенко
ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПАТОМОРФОЗ
ОПИСТОРХОЗНОГО ПАПИЛЛИТА БОЛЬШОГО
СОСОЧКА ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ 14

Т. А. Обоскалова, М. В. Коваль
ВАГИНАЛЬНЫЙ БИОЦЕНОЗ У ЖЕНЩИН
В ПОСТМЕНОПАУЗЕ НА ФОНЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ СИСТЕМНОЙ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ
ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ 21

А. А. Гаус, Н. В. Климова, У. Б. Ильина
АЛГОРИТМ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОЙ
АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ
У БОЛЬНЫХ СПИДОМ 28

О. В. Деге, В. В. Дарвин, Е. Г. Алмазова, Ю. Е. Деге
КОЛОРЕКТАЛЬНЫЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ
НОВООБРАЗОВАНИЯ НА СТАДИИ ДИСПЛАЗИИ
ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ: ГЕНДЕРНЫЕ, ВОЗРАСТНЫЕ
И МЕТРОЛОГИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ
ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ 34

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Обзор литературы

И. Е. Фадеев, С. И. Роговская, Т. Н. Полетова, Е. Е. Масс
СИСТЕМНАЯ ПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ
В РОССИИ: ГРЯДУТ БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ? 41

Оригинальные исследования

А. П. Фучежи, Е. А. Кривых, Л. П. Кутафина
ОРГАНИЗАЦИЯ И РАЗВИТИЕ ИНСТИТУТА СТРАХОВЫХ
ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ ХАНТЫ-
МАНСЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА – ЮГРЫ 46

Л. П. Смертина, В. З. Мовсумов
СИНДРОМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ
У ВРАЧЕЙ БЮДЖЕТНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ
Г. СУРГУТА 54

С. О. Крамаров, С. С. Сасько, Л. В. Сахарова, А. Р. Грошев
ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ
ГЕНОТИПИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ПАЦИЕНТОВ
И ХАРАКТЕРИСТИКАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ НЕЧЕТКО-МНОЖЕСТВЕННОЙ
СИСТЕМЫ ПРОДУКЦИОННЫХ ПРАВИЛ 59

CONTENTS

EDITORIAL 7

CLINICAL MEDICINE

Reviews

A. N. Molchanov, I. A. Urvantseva
METHODS OF SURGICAL TREATMENT
OF AORTIC VALVE FAILURES IN PATIENTS
OF SENIOR AGE GROUP 8

Original Research

S. V. Onishchenko
FACTORS AFFECTING PATHOMORPHOSIS
OF OPISTHORCHIASIS PAPILLITIS
OF MAJOR DUODENAL PAPILLAT 14

T. A. Oboskalova, M. V. Koval
VAGINAL BIOCOENOSIS IN POSTMENOPAUSAL
WOMEN DURING USE OF DIFFERENT
DOSES OF SYSTEMIC MENOPAUSAL
HORMONE THERAPY 21

A. A. Gaus, N. V. Klimova, U. B. Ilina
X-RAY DIAGNOSTICS ALGORITHM FOR
ACUTE SURGICAL ABDOMINAL PATHOLOGY
IN PATIENTS WITH AIDS 28

O. V. Dege, V. V. Darvin, E. G. Almazova, Yu. E. Dege
COLORECTAL EPITHELIAL NEOPLASMS
AT STAGE OF LOW-GRADE DYSPLASIA:
GENDER, AGE AND METROLOGICAL
DIFFERENCES IN ENDOSCOPIC DIAGNOSIS 34

PREVENTIVE MEDICINE

Reviews

I. E. Fadeev, S. I. Rogovskaya, T. N. Poletova, E. E. Mass
THE CERVICAL CANCER PREVENTION SYSTEM
IN RUSSIA: ARE GREAT CHANGES COMING? 41

Original Research

A. P. Fuchezhi, E. A. Krivykh, L. P. Kutafina
ORGANIZATION AND DEVELOPMENT OF INSTITUTE
OF INSURANCE REPRESENTATIVES IN TERRITORY
OF THE KHANTY-MANSI AUTONOMOUS OKRUG – UGRA ... 46

L. P. Smertina, V. Z. Movsumov
BURNOUT SYNDROME IN DOCTORS
OF BUDGETARY HEALTH FACILITIES OF SURGUT 54

S. O. Kramarov, S. S. Sasko, L. V. Sakharova, A. R. Groshev
DEPENDENCE ANALYSIS BETWEEN
GENOTYPIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS
AND CARDIOVASCULAR SYSTEM FEATURES
BASED ON FUZZY MULTIPLE SYSTEM
OF PRODUCTION RULES 59

СОДЕРЖАНИЕ

О. А. Гильбурд, И. Н. Коптев ЭТОЛОГИЧЕСКАЯ СЕМИОТИКА СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ	65
--	----

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Оригинальные исследования

Е. П. Клипко СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИЧИНЫ СМЕРТИ ПРИ НАЛИЧИИ ПИСЬМЕННОГО ЗАЯВЛЕНИЯ ОБ ОТКАЗЕ ОТ ПОСМЕРТНОГО ВСКРЫТИЯ	70
---	----

Экспериментальные исследования

В. Т. Долгих, Я. А. Корчагина, О. В. Корпачева, А. Н. Золотов, Н. И. Таран АКТИВАЦИЯ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И ОБМЕН ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ С МЕДУЛЛОБЛАСТОМОЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА	76
--	----

Р. М. Урузбаев, Л. В. Вихарева СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕГЕНЕРАЦИИ ОЖОГОВЫХ РАН ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СУПЕРНАТАНТА СПЛАВА НИКЕЛИДА ТИТАНА	81
---	----

З. Т. Шульгау, Т. Н. Криворучко, А. М. Жуликеева, Ш. Д. Сергазы, А. Е. Гуляев, И. В. Кулаков АКТУАЛЬНОСТЬ ПОИСКА НОВЫХ СУБСТАНЦИЙ С ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТЬЮ СРЕДИ ДЕРИВАТОВ ПИРИДИНА	86
---	----

ВАЖНО!

ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ, РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ И ОПУБЛИКОВАНИЯ МАТЕРИАЛОВ АВТОРОВ В ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК СУРГУ. МЕДИЦИНА»	91
--	----

CONTENTS

O. A. Gilburd, I. N. Koptev ETHOLOGICAL SEMIOTICS OF VASCULAR DEMENTIA	65
--	----

LIFE SCIENCES

Original Research

E. P. Klipko METHOD FOR DETERMINING THE CAUSE OF DEATH WITH WRITTEN REFUSAL OF POSTMORTEM EXAMINATION	70
--	----

Experimental Research

V. T. Dolgikh, Ya. A. Korchagina, O. V. Korpacheva, A. N. Zolotov, N. I. Taran PROCESSES ACTIVATION OF FREE-RADICAL OXIDATION AND IRON METABOLISM IN CHILDREN WITH MEDULLOBLASTOMA BRAIN TUMOR	76
--	----

R. M. Uruzbaev, L. V. Vikhareva COMPARATIVE ANALYSIS OF BURNED WOUNDS REGENERATION FROM EXPOSURE TO SUPERNATANT OF TITANIUM NICKELIDE ALLOY	81
--	----

Z. T. Shulgau, T. N. Krivoruchko, A. M. Zhulikeeva, Sh. D. Sergazy, A. E. Gulyaev, I. V. Kulakov RELEVANCE OF SEARCHING NEW SUBSTANCES WITH PSYCHOTROPIC ACTIVITY AMONG PYRIDINE DERIVATIVES	86
--	----

IMPORTANT!

MANUSCRIPT FORMAT GUIDELINES, REVIEW AND PUBLICATION PROCEDURE «VESTNIK SURGU. MEDICINA»	91
--	----

ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ, ЧИТАТЕЛИ И АВТОРЫ СТАТЕЙ ЖУРНАЛА «ВЕСТНИК СУРГУ. МЕДИЦИНА»

В очередной раз приветствую всех и представляю 37-й выпуск нашего журнала. В период реформирования медицинского образования, которое ставит задачу повышения уровня квалификации медицинских специалистов и качества медицинской помощи, роль научно-практического медицинского журнала неопределима. Внедрение на современном этапе элементов персонализированной, предиктивной, превентивной, партисипативной медицины ставит цели формирования здорового образа жизни, профилактики развития болезни, своевременного выявления заболеваний на ранних стадиях развития и борьбы с ними. Итогом проводимых мероприятий должно стать увеличение продолжительности жизни населения нашей страны и сохранение возможности осуществления трудовой деятельности. В этом задача и нашего журнала, и мы стараемся в полной мере следовать современным вызовам и своим традициям.

В настоящем номере журнала в разделе «Клиническая медицина» опубликован обзор литературы с освещением методов хирургического лечения пороков аортального клапана у возрастной группы пациентов. Вопросам диагностики и коррекции нарушений вагинального биоценоза у женщин в постменопаузе посвящена работа ученых из Екатеринбурга. Коллективы авторов из Сургута исследовали вопросы краевой патологии северных территорий – описторхозного папиллита двенадцатиперстной кишки, разработали алгоритм лучевой диагностики при абдоминальной патологии у больных СПИДом, а также проанализировали частоту и особенности эндоскопической диагностики предраковых колоректальных эпителиальных новообразований.

В разделе «Профилактическая медицина» опубликован обзор литературы группы ученых из Москвы, посвященный системной профилактике в России рака шейки матки; материалы ученых – организаторов здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры по анализу эффективности развития института страховых представителей на территории округа. Ученые из Ростова-на-Дону поделились результатами исследования зависимости между генотипическими особенностями пациентов и характеристиками сердечно-сосудистой системы. В основу их работы положен анализ нечетко-множественной системы продукционных правил. Коллеги из Сургутского университета рассматривают очень важную проблему синдрома профессионального выгорания у врачей, а также, учитывая старение населения России, актуальный вопрос объективной этиологической семиотики сосудистой деменции у пациентов преклонного возраста.

Главный редактор журнала «Вестник СурГУ. Медицина», доктор медицинских наук, профессор, директор Медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет», заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии



В разделе «Медико-биологические науки» патологоанатомом из Краснодара представлено оригинальное исследование о способе определения причины смерти человека при отказе от посмертного вскрытия с использованием метода эхографии. В этом же разделе продолжена серия публикаций экспериментальных исследований. Так, ученые из Омска представили результаты анализа метаболических особенностей у детей с медуллобластомой головного мозга после химиолучевой терапии и предложили методы коррекции. Авторы из Тюмени провели сравнительный анализ регенерации ожоговых ран при воздействии супернатанта сплава никелида титана. Наши коллеги из Астаны (Казахстан) продолжают исследование и поиск новых эффективных природных субстанций, потенциально обладающих возможной психотропной активностью для коррекции ряда заболеваний.

В заключение выражаю благодарность всем авторам статей этого выпуска журнала и приглашаю к сотрудничеству как научных работников, так и практикующих врачей.

Л. В. Коваленко

МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОРОКОВ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ

А. Н. Молчанов, И. А. Урванцева

Цель – провести анализ (обзор литературы) современных кардиохирургических подходов лечения дегенеративных пороков аортального клапана. Последнее десятилетие отмечается значительное увеличение интереса к проблеме хирургического лечения пациентов старшей возрастной группы с приобретенными пороками сердца. Широкий спектр моделей искусственных биологических протезов позволяет хирургу правильно подобрать метод коррекции порока сердца. Таким образом, правильный подбор модели протеза и метода коррекции порока сердца позволит улучшить отдаленные результаты хирургических методик этой категории тяжелых больных.

Ключевые слова: пожилой больной, аортальный порок, протезирование аортального клапана, транскатетерное протезирование аортального клапана.

ВВЕДЕНИЕ

Последние 20 лет отмечается значимый прогресс в хирургии аортальных пороков у пациентов пожилого и старческого возраста. Однако при всем многообразии хирургических методов коррекции дегенеративных пороков аортального клапана остается ряд нерешенных проблем. Хирургическая тактика при аортальных пороках в большей степени определяется возрастом пациента, нежели анатомо-гемодинамическим вариантом патологии. У пациентов трудоспособного возраста актуальным остается вопрос выбора типа протеза для имплантации в аортальную позицию. Новые методики операций и их обеспечения приводят к изменению границ операбельности пациентов, позволяют снизить риск операций, в том числе в группах больных, которые считались ранее неоперабельными, у лиц преклонного возраста с тяжелыми сопутствующими заболеваниями [1].

Цель работы – провести анализ (обзор литературы) современных кардиохирургических подходов лечения дегенеративных пороков аортального клапана.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день существует множество протезов, используемых для коррекции порока аортального клапана. Идеальный протез аортального клапана сердца должен быть прост в имплантации, широкодоступен и долговечен. Он не должен иметь резидуального градиента давления, склонности к возникновению роста микроорганизмов, собственных конструктивных факторов тромбообразования. В настоящее время такого клапанного протеза не существует. Все имеющиеся протезы, как механические, так и биологические, имеют определенные конструктивные особенности, клинические преимущества и недостатки, которые могут варьироваться в зависимости от производителя и типа модели. Основная цель и идея создания биологических протезов клапанов сердца – повторение гемодинамических и физиологических характеристик нативного клапана [2–5].

В настоящее время существует мнение, что имплантация именно биологического протеза безусловно показана пациентам старше 70 лет из-за доказанной медленной структурной дегенерации [3].

METHODS OF SURGICAL TREATMENT OF AORTIC VALVE FAILURES IN PATIENTS OF SENIOR AGE GROUP

A. N. Molchanov, I. A. Urvantseva

The aim of the article is to review modern cardiac surgery approaches to treatment of degenerative aortic valve failures. In the past decade there has been a growing interest in the problem of surgical treatment of patients of the senior age group with valvular heart diseases. A wide range of artificial bioprosthetic heart valves allows a surgeon to select properly the method for correction of a heart defect. Therefore the correct selection of the prosthesis model and the method of correction for the heart defect will allow improving the long-term results of surgical techniques for this severe category of patients.

Keywords: elderly patient, aortic disease, aortic valve replacement, transcatheter aortic valve replacement.

Изобретение и использование биологических протезов, в том числе и клапанов сердца произошло еще в прошлом веке 20 столетия. Развитие биопротезов проходило этапы становления и совершенствования методик, таких как первые пересадки натуральных трансплантатов, так и позднее трансплантатов с фиксацией в формалине, биопротезов, из перикарда крупного рогатого скота или клапанов свиньи, обработанных глутаровым альдегидом и на несущих каркасах [2].

Биопротезирование для лечения пороков клапанов сердца получило распространение в 70-е годы прошлого века в связи с разработкой метода консервации биоматериала. Данная методика создает у биоткани структурную инертность, биологическую стабильность и обеспечивает стерильность биопротеза. Данная усовершенствованная категория протезов, в отличие от механических, имеет важную особенность – более низкий риск тромбозов, тромбоэмболических осложнений и гипокоагуляционных кровотечений, и исключает необходимость приема антикоагулянтов до конца жизни. Современные биопротезы формируют структуру потока, близкую к физиологической, а в случаях развития кардиодисфункции дают возможность планомерно выполнить повторную операцию [6].

Центрами разработки и производства биопротезов клапанов сердца в России стали Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева и Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского. В 1968 г. в нашей стране были выполнены первые операции с использованием биологических протезов клапанов сердца [4].

В 2009 г. Кемеровский кардиологический центр совместно с закрытым акционерным обществом «НеоКор» (г. Кемерово) разработали и запустили в производство новый отечественный ксеноперикардальный биопротез «ЮниЛайн». Композитный каркас протеза «ЮниЛайн» состоит из полипропиленовой основы, контур которой продублирован проволокой из сверхэластичного сплава никелида титана, что позволяет демпфировать нагрузки на стойки протеза, тем самым снижая нагрузки на створчатую часть, сохраняя структуру биоматериала [2, 4].

С целью сохранности створчатой части биопротеза была разработана технология лазерного раскроя створок [7]. Технология позволяет производить раскрой составных частей протеза в точном соответствии с необходимой толщиной и «запаивать» край биоматериала, сохраняя целостность края детали и препятствуя разрыву створок. Максимальная однородность створчатого аппарата по толщине способствует равномерному распределению нагрузки по всей поверхности створки, что в целом повышает эффективность работы протеза. В Кемеровском ксеноперикардальном биопротезе «ЮниЛайн» в обшивке каркаса протеза использован биоматериал, обеспечивающий возможность дополнительной обработки протеза с целью придания ему собственной антибактериальной активности, антитромботических свойств или устойчивости к кальцификации. Экспериментальные и клинические исследования показали, что отечественный биопротез «ЮниЛайн» по своим гемо- и гидродинамическим характеристикам не уступает наиболее популярному зарубежному протезу PERIMOUNT (Edwards Lifesciences) [8].

Так, по данным А. Hurlé и соавт. [9], при использовании протеза PERIMOUNT 21-го размера для замещения аортального клапана максимальный градиент на протезе на момент выписки составил $22,0 \pm 6$ мм рт. ст., средний – $12,0 \pm 3$ мм рт. ст., эффективная площадь отверстия – $1,44 \pm 0,24$ см². При использовании биопротеза «ЮниЛайн» аналогичного размера в аортальную позицию максимальный градиент составил $18,1 \pm 5,3$ мм рт. ст., средний – $13,8 \pm 4,1$ мм рт. ст., эффективная площадь отверстия – $2,5 \pm 0,12$ см², что значительно превосходит такой показатель биопротеза PERIMOUNT [10].

С 2009 по 2015 годы в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово) и ФГБНУ «НИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина» (г. Новосибирск) имплантировано 215 биопротезов «ЮниЛайн». Такое оперативное вмешательство проведено пациентам старше 60 лет. Актуарные показатели выживаемости и отсутствия реопераций к концу пятого года наблюдения были 91 и 96,5 % соответственно. Линеаризованный показатель протезного эндокардита и первичной тканевой несостоятельности с кальцификацией составил 0,65 и 0,22 % пациентов в год соответственно. Полученные результаты достаточно оптимистичны, хотя небольшой срок наблюдения (5 лет) не позволяет в настоящее время представить полную картину первичной тканевой дегенерации и требует дальнейшего наблюдения [4].

Начало клинического использования протеза «БиоЛАБ» в Институте сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева относится к началу 1985 г. [11–12]. В исследовании С.И. Бабенко и соавт. получены отличные показатели пикового и среднего систолического градиента на всех размерах ксеноперикардальной модели каркасного протеза «БиоЛАБ» как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде при среднем сроке наблюдения 7,6 года [11].

Важным аргументом в пользу биопротезирования аортального клапана является показатель отсутствия тромбоэмболических осложнений у пациентов, которым отменили антикоагулянтные препараты через 6 месяцев после операции. В ходе исследования [11, 13] только один пациент перенес ишемический инсульт на фоне пароксизмальной формы фибрилляции предсердий и нерегулярного приема варфарина. В данном исследовании отдаленная выживаемость составила к 10-му году $85,3 \pm 6,1$ %. За этот период не наблюдалось ни одного случая дисфункции протеза, связанного с дегенерацией биоткани. Свобода от дегенеративных изменений составила 100 %.

На основании приведенных данных можно сделать вывод, что ксеноперикардальный протез «БиоЛАБ» в аортальной позиции обеспечивает хорошие гемодинамические параметры как в раннем, так и в отдаленном периоде после операции, отсутствие реопераций, связанных с дегенерацией биоткани, при сроках наблюдения до 10 лет и имплантации пациентам старше 60 лет, а также высокую отдаленную выживаемость и хорошее качество жизни.

При исследовании гемодинамических показателей современных биопротезов некоторые авторы указывают на преимущества ксеноперикардальных моделей. М. J. Dalmau и соавт. в рандомизированном исследовании обследовали 108 пациентов, которые подверглись протезированию аортального клапана ксеноаортальным протезом «MosaicMedtronic» или

«PerimountMagna» (Edwards Lifesciences), и определили средний градиент, эффективную площадь отверстия на протезах и регресс массы миокарда левого желудочка через год и 5 лет после имплантации [14]. Средний градиент оказался значительно ниже через 1 и 5 лет в группе ксеноперикардиальных протезов ($10,3 \pm 3,4$ и $9,6 \pm 3,5$ мм рт. ст. соответственно), чем в группе ксеноаортальных протезов ($16,3 \pm 7,6$ и $16,8 \pm 8,7$ мм рт. ст. соответственно). Кроме того, индексированная эффективная площадь отверстия через год и 5 лет также была значительно больше в группе «Perimount» ($1,10 \pm 0,22$ и $1,02 \pm 0,25$ см²/м² соответственно) по сравнению с группой «Medtronic» ($0,96 \pm 0,22$ и $0,76 \pm 0,19$ см²/м² соответственно). Через 5 лет регресс массы миокарда левого желудочка был достоверно выше в группе «Perimount».

Эта информация и результаты других исследований позволяют предположить, что и выживаемость в группе ксеноперикардиальных протезов может быть выше.

P. Biglioli и соавт. [15], анализируя 18-летний опыт клинического применения ксеноперикардиальной модели протеза Carpentier-Edwards, использование которого было начато в 1981 г. и который в дальнейшем также претерпел ряд технологических и конструктивных изменений, пришли к выводу, что оптимальным для имплантации является возраст старше 65 лет, так как в этой возрастной группе риск дегенерации минимален [15]. Ранняя смертность в данном исследовании составила 6 % ($n=4$). Это соответствует госпитальной летальности в других исследованиях, в которых она варьирует от 4,1 до 8,8 % у пожилых пациентов, перенесших протезирование аортального клапана. В общей группе кардиохирургических больных старше 65 лет сообщается и о более высокой летальности.

Отдаленная выживаемость пожилых пациентов после протезирования аортального клапана зависит от возраста и сопутствующих заболеваний на момент операции [13]. M. Catherine и соавт. указывают, что через 5, 10 и 15 лет у 33 % пациентов с наименьшим количеством факторов риска отдаленная выживаемость соответствовала таковой в общей популяции. Структурного ухудшения работы биопротезов за этот период авторы не наблюдали, хотя и не получили достаточного количества доказательств влияния типа протеза на отдаленную выживаемость [16].

Первая операция с установкой ксеноперикардиального протеза Carpentier-Edwards Perimount была проведена во Франции в 1984 г. [17]. К важным характеристикам этого протеза можно отнести длительный срок службы, а также гемодинамическую способность предупреждения несовместимости в системе «пациент – протез». В ходе исследований было установлено, что данное осложнение чаще всего возникает при малом размере биопротеза относительно размеров тела пациента [2, 4–5], что особенно важно при значительно выраженной гипертрофии левого желудочка [18].

Следует отметить, что биодеградация с нарушением функции клапана у больных пожилого возраста значительно снижается, в том числе и вследствие большего срока службы клапана относительно продолжительности жизни пациента. В ходе проспективных рандомизированных исследований установлены оптимальные клинические и гемодинамические пока-

затели спустя год после проведения протезирования аортального клапана [5].

Так, в исследовании R. Tavakoli и соавт. в ходе сравнения биопротезов Edwards Prima Plus и Carpentier-Edwards Perimount установлено, что оптимальные гемодинамические показатели и снижение массы левого желудочка можно достичь при использовании перикардиального каркасного протеза Carpentier-Edwards Perimount [19]. Кроме того, использование данного биопротеза способствует улучшению функционирования левого желудочка.

В ряде исследований [5, 20–21] было доказано преимущество протеза Carpentier-Edwards Perimount по сравнению с другими наиболее часто используемыми клапанами Carpentier-Edwards: снижение массы левого желудочка, более продолжительный средний срок службы, лучший показатель 10-летней выживаемости.

Согласно сведениям в современной литературе, выбор биологического протеза у больных пожилого возраста не влияет на данные выживаемости и смертности [22]. Таким образом, можно сказать, что выбор биологического протеза для пациентов пожилого возраста может основываться на предпочтении хирурга, легкости имплантации, а также вероятности повторной операции.

Биопротез Hancock Standard (первое поколение) был внедрен в клиническую практику в начале 70-х годов XX в. [3]. Дизайн этого свиного аортального протеза предполагал низкотурбулентный центральный поток крови с минимальным градиентом давления, однако технически несовершенный каркас и большое шовное кольцо протеза приводили к появлению гемодинамически значимого транспротезного диастолического градиента [11, 23]. Небольшая продолжительность службы из-за быстрой дегенерации биологических компонентов протеза послужила причиной быстрого отказа от применения этой модели [24–25].

Модернизированный биопротез Hancock II с редуцированным профилем каркаса и улучшенной технологией фиксации и обработки биологических компонентов протеза позволил значительно уменьшить число осложнений [26–27].

В настоящее время эта модель наряду с некоторыми моделями других производителей (Carpentier-Edwards S.A.V.TM, Carpentier-Edwards Perimount) является одним из наиболее изученных, распространенных и удачных биологических протезов, который применяется кардиохирургами по всему миру уже без малого 30 лет [3].

В современной кардиохирургии происходит активное внедрение новых бесшовных биопротезов. Наиболее распространенными бесшовными биопротезами, имплантируемыми в аортальную позицию, являются 3F-Enable (Medtronic ATS) и Perceval S (SorinGroup) [28–29].

Использование биологических протезов ATS 3f Enable для лечения пороков аортального клапана у больных, относящихся к группе высокого риска, при традиционной хирургической коррекции является одним из современных инновационных подходов. Одним из преимуществ этого протеза является эффективная площадь отверстия (толщина каркаса составляет 1 мм), которая не уступает таковой в бескаркасных биологических и механических протезах,

а тщательная декальцинация, точное позиционирование и методика бесшовной имплантации позволяют сократить продолжительность искусственного кровообращения и пережатия аорты в 2–3 раза [30]. В ходе исследования S. Martens и соавт. доказана эффективность протезирования данного биопротеза [29]. В результате авторы пришли к выводу, что метод бесшовной имплантации клапана практически осуществим и безопасен при использовании биопротеза ATC 3f Enable. Имплантация клапана приводит к хорошему гемодинамическому и значительному клиническому улучшению.

В случаях изолированного поражения аортального клапана возможно выполнение операции через мини-доступ путем частичной верхней стернотомии. Таких осложнений, как парапротезные потоки, дислокация клапана, а также сокращение времени искусственного кровообращения и пережатия аорты, возможно избежать с ростом опыта и дальнейшим развитием этой методики [30–31]. В этой связи требуется динамическое наблюдение за результатами имплантации новых биологических протезов.

По данным современной литературы, происходит активное внедрение другого бесшовного биопротеза Perceval S (SorinGroup), к преимуществам которого авторы относят улучшение и стабилизацию гемодинамики, хорошие клинические результаты, а также простоту имплантации.

A. Lio и соавт. проведена оценка результатов использования биопротеза Perceval S при его имплантации в аортальную позицию [28]. Всем пациентам при выписке была выполнена эхокардиография для оценки гемодинамики. Авторы подтверждают, что протезирование биопротеза Perceval S обеспечивает низкий уровень летальности и хороший уровень гемодинамической производительности протеза.

Биопротез Perceval S рекомендован прежде всего пациентам старше 65 лет, а также больным с минимальными размерами аорты и выраженной кальцификацией, поэтому широко используется во всем мире. Так, в мультицентровом исследовании E. Villa и соавт. приняли участие 276 пациентов (средний возраст $79,7 \pm 5,2$) [32]. В исследовании проведено сравнение биопротеза Perceval S с другими моделями. В результате Perceval S показал лучшие гемодинамические параметры, низкий уровень смертности по сравнению с другими протезами и был рекомендован пациентам пожилого возраста.

Немаловажную роль в улучшении клинических показателей у пациентов с аортальными пороками играет регрессия гипертрофии левого желудочка. В исследовании G. Santarpino и соавт. установлена значительная регрессия гипертрофии левого желудочка в первый год наблюдения после имплантации биопротеза Perceval S, однако для полной оценки данного параметра требуются более продолжительные наблюдения [33].

Пожилые пациенты обычно относятся к группе повышенного риска в силу коморбидной патологии [34]. Хотя протезирование аортального клапана в условиях искусственного кровообращения является «золотым стандартом» с невысокой операционной летальностью, на хирургическое лечение направляется всего лишь 1/3 пожилых больных из-за высокого риска, тяжести порока, сниженной сократимостью ЛЖ и сопутствующими заболеваниями (определяемые по оценке

риска: по EuroSCORE II – выше, чем 20 %; по STS – выше 10 %) [35].

В настоящее время все большее развитие в хирургии неоперабельных больных получает метод транскатетерной имплантации аортального клапана – TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) [36].

16 апреля 2002 г. останется памятным днем – датой первой транскатетерной имплантации аортального клапана человеку. Операция была выполнена с использованием транссептального доступа [37]. Успешная имплантация протеза в субкоронарное положение на работающем сердце с использованием транскатетерных методов без нежелательного воздействия на окружающие структуры стала прорывом в истории интервенционной кардиологии [38]. Эти исследования подтвердили возможности TAVI (80%-е успешные процедурные результаты) и прочное гемодинамическое и функциональное улучшение после имплантации с длительностью выживания больных до 6,5 лет.

Первым протезом, внедренным в хирургическую практику, стал Edwards SAPIEN (изначально Cribier-Edwards). Створки протеза были выполнены из бычьего перикарда, предварительно обработаны антикальцевым раствором и установлены в стент из нержавеющей стали. Система доставки включена в ретрофлексный катетер, задуманный для ретроградного трансфеморального подхода [37].

Одновременно с этим технически совершенствовался протез клапана MEDTRONIC CoreValve (USA), состоящий из нитинолового стента, предназначенный для имплантации трансфеморальным доступом: створки клапана были выполнены из свиного перикарда.

В 2010 г. создан новый протез клапана – SAPIEN XT, который включал опорную раму из хром-кобальтового сплава, новый дизайн створок клапана. Это сопровождалось появлением новых систем доставки (для трансфеморального доступа – NovaFlex), совместимых с меньшими размерами проводников (18F и 19F) и усовершенствованной системы доставки для транспикального доступа [39].

На сегодняшний день продолжается разработка и внедрение новых клапанов для TAVI, некоторые из них уже прошли доклинические и ранние клинические испытания, например: LotusValveSystem – единственный нитиноловый проволочный каркас с перикардальным клапаном [40]; Evolute – модернизированная версия CoreValve с реконструированным нитиноловым каркасом [41]; протез Direct FlowTM (Direct Flow Medical Inc., USA) – бестентовый клапан из бычьего перикарда, который помещен в мягкую полиэстеровую манжетку [42]; Centura – первый саморасширяющийся протез от фирмы Edwards Lifesciences; Portico Transcatheter Aortic Heart Valve – саморасширяющийся интрааннулярный клапан [44]. VentorTM (Medtronic, Inc) – клапан сердца для интервенционных методов, JenaValveTM (JenaValveTechnology, устройство SymetisTM (Symetis) и клапан LotusTM (Sadra Medical, Inc) в настоящее время проходят доклинические или ранние клинические испытания [43].

Со временем результаты TAVI стали более предсказуемыми. Многочисленные исследования свидетельствуют, что у неоперабельных пациентов TAVI превосходит стандартную хирургию порока, значительно снижая уровень смертности и частоту повторных го-

спитализаций в течение 1 года (с абсолютным увеличением выживаемости на 20 %). В группах с высоким хирургическим риском TAVI не уступает протезированию аортального клапана с точки зрения смертности в течение года от любых причин [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день существует несколько методик протезирования аортального клапана, но наибольший интерес представляет транскатетерное протезирование аортального клапана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Наумова Л. А., Осипова О. Н. Коморбидность: как ее понимать? // Вестник СурГУ. Медицина. 2017. № 2. С. 57–64.
2. Барбараш Л. С., Журавлева И. Ю. Эволюция биопротезов клапанов сердца: достижения и проблемы десятилетий // Комплекс. проблемы сердеч.-сосуд. заболеваний. 2012. № 1. С. 4–11.
3. Борисов И. А., Блеткин А. Н., Савичев Д. Д. Биологические протезы клапанов сердца в современной кардиохирургии // Клинич. медицина. 2012. № 2. С. 4–8.
4. Кудрявцева Ю. А. Биологические протезы клапана сердца. От идеи до клинического применения // Комплекс. проблемы сердеч.-сосуд. заболеваний. 2015. № 4. С. 6–16.
5. Миролюбов Л. М., Хавандеев М. Л., Миролюбов Б. М. Развитие технологий биопротезирования в кардиохирургии // Практич. медицина. 2012. Т. 60. № 5. С. 36–39.
6. Рогулина Н. В. и др. Отдаленные результаты применения механических и биологических протезов у пациентов различных возрастов // Медицина и образование в Сибири. 2014. № 3. С. 8–12.
7. Барбараш Л. С. и др. Возможности использования лазерных технологий в производстве кардиоваскулярных биопротезов // Бюл. Сибир. отд-ния Рос. акад. мед. наук. 2010. Т. 30. № 5. С. 35–39.
8. Jamieson E. W. R. Jamieson W. R. 15 year comparison of supra-annular porcine and PERIMOUNT aorticbioprotheses // Asian CardiovascThorac Ann. 2006. Vol. 14. № 3. P. 200–205.
9. Hurler A. A Comparative Study of the Follow-Up and Hemodynamics in vivo of 21 mm Carpentier-Edwards Supra-Annularand Perimount Bioprotheses // Rev Esp Cardiol. 2002. Vol. 55. P. 733–737.
10. Протопопов А. В. Площадь эффективного отверстия как предиктор результатов хирургического лечения // Междунар. журн. интервенц. кардиологии. 2014. № 32. С. 42–43.
11. Бабенко С. И. и др. Отдаленные результаты имплантации каркасного ксеноперикардального протеза «БиоЛАБ» в аортальную позицию // Грудная и сердеч.-сосуд. хирургия. 2013. № 6. С. 41–46.
12. Салех А. Х. Результаты протезирования митрального клапана ксеноперикардальными биопротезами «БиоЛАБ»: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 25 с.
13. Ashikhmina E. A. Aortic Valve Replacement in the Elderly: Determinants of Late Outcome // Circulation. 2011. Vol. 124. P. 1070–1078.
14. Dalmau M.J. Hemodynamic performance of the Medtronic Mosaic and Perimount Magna aortic bioprotheses: five-year results of a prospectively randomized study // Eur J Cardiothorac Surg. 2011. Vol. 39.P. 844–852.
15. Biglioli P. Long-term outcomes of the Carpentier-Edwards pericardial valve prosthesis in the aortic position: effect of patient age // J Heart Valve Dis. 2004. № 13. P. 49–51.
16. Otto C. M., Bonow R. O. Valvular heart disease: a Companion to Braunwald's Heart Disease // Elsevier. Fourth edition. 2014. P. 461.
17. Vizzardi E. Effects of transcatheter aortic valve implantation on left ventricular mass and global longitudinal strain: tissue Doppler and strain evaluation // Heart, Lung and Vessels. 2014.Vol. 4. № 6. P. 253–261.
18. Ковалева Е.Е. Транскатетерная имплантация аортального клапана и эндоваскулярные процедуры на коронарных артериях. Чтопервично? // Междунар. журн. интервенц. кардиологии. 2013. № 32. С. 42–43.
19. Tavakoli R. Full-root aortic valve replacement with stentless xenograft achieves superior regression of left ventricular hypertrophy compared to pericardial stented aortic valves // Journal of Cardiothoracic Surgery. 2015. № 10. P. 15.
20. Fok M. Aortic Valve Repair: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Literature // AORTA. 2014. № 2. P. 10–21.
21. Totaro P. Carpentier-Edwards PERIMOUNT Magna bioprosthesis: a stented valve with stentless performance? // J Thorac Cardiovasc Surg. 2005. Vol. 130. № 6. P. 1668–1674.
22. Dagenais F. Which biologic valve should we select for the 45 to 65-year-old age group requiring aortic valve replacement? // J Thorac Cardiovasc Surg. 2006. Vol. 129. P. 1041–1049.
23. Барбараш Л. С. И др. Возможности использования лазерных технологий в производстве кардиоваскулярных биопротезов // Бюл. Сиб. отд-ния Рос. акад. мед. наук. 2010. Т. 30. № 5. С. 35–39.
24. Blauwet L. A. Comprehensive Echocardiographic Assessment of Normal Mitral Medtronic Hancock II, Medtronic Mosaic, and Carpentier-Edwards Perimount Bioprotheses Early after Implantation // J Am Soc Echocardiogr. 2010. Vol. 23. № 6. P. 656–666.
25. Knobelsdorff-Brenkenhoff von F. In vitro assessment of heart valve bioprotheses by cardiovascular magnetic resonance: four-dimensional mapping of flow patterns and orifice area planimetry // Eur J Cardiothorac Surg. 2011. Vol. 40. № 3. P. 736–742.
26. David T.E. Hancock II bioprosthesis for aortic valve replacement: the gold standard of bioprosthetic valves durability? // Ann Thorac Surg. 2010. Vol. 90. № 3. P. 775–781.
27. Une D. Twenty-year durability of the aortic Hancock II bioprosthesis in young patients: is it durable enough? // Eur J Cardiothorac Surg. 2014. Vol. 46. № 5. P. 825–830.

28. Lio A. Initial Experience with Sutureless Sorin Perceval S Aortic Prosthesis for the Treatment of Prosthetic Valve Endocarditis // J Thorac Cardiovasc Surg. 2015. Vol. 63. № 6. P. 501–503.
29. Martens S. Clinical experience with the ATS3f Enable® Sutureless Bioprosthesis // Eur J Cardiothorac Surg. 2011. Vol. 40. № 3. P. 749–755.
30. Бокерия Л.А. и др. Случай успешного протезирования аортального клапана у пациентки с критическим кальцинированным аортальным стенозом биологическим протезом 3fatsenable // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2013. Т. 14. № 2. С. 51–54.
31. Viola M. Sutureless prosthesis and less invasive aortic valve replacement: just an issue of clamping time? // Ann Thorac Surg. 2015. Vol. 99. № 5. P. 1518–1523.
32. Villa E. Challenge for perceval: aortic valve replacement with small sutureless valves--a multicenter study // Ann Thorac Surg. 2015. Vol. 99. № 4. P. 1248–1254.
33. Santarpino G. Left ventricular mass regression after sutureless implantation of the Perceval S aortic valve bioprosthesis: preliminary results // Interact CardiovascThorac Surg. 2014. Vol. 18. № 1. P. 38–42.
34. Aminian A., Lalmand J., Dolatabadi D. Late contained aortic root rupture and ventricular septal defect after transcatheter aortic valve implantation // Catheter Cardiovasc Interv. 2013. № 81: P. 72.
35. Barbash I.M., Dvir D., Ben-Dor I. et al. Prevalence and effect of myocardial injury after transcatheter aortic valve replacement // Am J Cardiol. 2013. № 111. P. 1337.
36. Walther T., Hamm C.W., Schuler G., Berkowitsch A., Kotting J., Mangner N. et al. Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective data from the GARY Registry // J Am CollCardiol. 2015. № 65. P. 2173–2180.
37. Cribier A., Eltchaninoff H., Bash A., Borenstein N., Tron C., Bauer F., Derumeaux G., Anselme F., Laborde F. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description // Circulation. 2002. № 106. P. 3006–3008.
38. Moreno R., Dobarro D., Lopez de Sa E. et al. Cause of complete atrioventricular block after percutaneous aortic valve implantation: insights from a necropsy study // Circulation. 2012. № 120 P. e29–e30.
39. Leon M. B., Smith C. R. et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery // The new England journal of medicine. 2010. № 17.V. 363 P. 1597–1607.
40. Tchetché D., Dumonteil N., Sauguet A. et al. Thirty-day outcome and vascular complications after transarterial aortic valve implantation using both Edwards Sapien and Medtronic CoreValve bioprostheses in a mixed population // Euro Intervention. 2010. № 5. P. 659–665.
41. Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T. N. et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study // Lancet. 2012. № 368. P. 1005–1011.
42. Dvir D., Webb J.G., Bleiziffer S. et al. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves // JAMA. 2014. № 312. P. 162–170.
43. Abdel-Wahab M., Mehili J., Frerker C. et al. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial // JAMA. 2014. № 311. P. 1503.
44. Adams D.H., Popma J. J., Reardon M. J. et al. Transcatheter aortic-valve replacement with self-expanding prosthesis // N Engl J Med. 2014. № 370. P. 1790.
45. Webb J., Gerosa G., Lefevre T. et al. Multicenter Evaluation of a Next-Generation Balloon-Expandable Transcatheter aortic valve // J Am CollCardiol. 2014. № 64 (21). P. 2244–2245.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Молчанов Андрей Николаевич – врач сердечно-сосудистый хирург, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры кардиологии, Сургутский государственный университет; e-mail: amolchanov432@gmail.com.

Урванцева Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой кардиологии, Сургутский государственный университет, главный врач Окружного кардиологического диспансера; e-mail: post@okd.ru

ABOUT THE AUTHORS

Andrey N. Molchanov – Cardiovascular Surgeon, PhD (Medicine), Senior Lecturer, Cardiology Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: amolchanov432@gmail.com.

Irina A. Urvantseva – PhD (Medicine), Associate Professor, Head, Cardiology Department, Medical Institute, Surgut State University, Chief Medical Officer, Surgut District Cardiologic Dispensary; e-mail: post@okd.ru.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПАТОМОРФОЗ ОПИСТОРХОЗНОГО ПАПИЛЛИТА БОЛЬШОГО СОСОЧКА ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

С. В. Онищенко

Цель – оценить возможные морфофункциональные связи и оценку силы их влияния, в частности длительности и интенсивности описторхозной инвазии, на патоморфоз тканей большого сосочка двенадцатиперстной кишки при описторхозном папиллите. Морфологические исследования тканей Фатерова сосочка проводились у 98 умерших, страдавших описторхозом, учитывались также данные прижизненного обследования. Для оценки силы влияния факторов использовались методы многофакторного корреляционно-регрессионного анализа. Получено, что толщина эпителиального слоя большого сосочка двенадцатиперстной кишки с 95 %-й вероятностью может являться «индикатором» изменений в сосочке при описторхозном папиллите, при этом 87 % ($p = 0,000$) возможных изменений толщины эпителиального слоя обусловлены влиянием факторов длительности и интенсивности инвазии, при этом сила влияния временного фактора в 3,8 раза больше влияния фактора интенсивности инвазии ($p = 0,000$).

Ключевые слова: описторхоз, папиллит, интенсивность инвазии.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в патоморфологических изменениях большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК) при описторхозном папиллите принято выделять стадийность изменений. Н. А. Зубов [1] убедительно показал, что продуктивное воспаление, характерное для описторхозного поражения желчных путей, сопровождается избыточной регенерацией соединительной ткани и замещением ею других слоев билиарного тракта. Развивающийся описторхозный папиллит БСДК, в частности, последовательно проходит при этом три стадии развития: аденоматозную, аденофибропластическую и склеротическую [2–3]. Изменения в сосочке характеризуются утолщением его стенок и прогрессирующим уменьшением его просвета, атрофией эпителиального и мышечно-слоев и замещением их соединительной тканью

и, в итоге, формированием рубцовой стриктуры сосочка (стенозирующего папиллита), что способствует развитию желчной гипертензии, холангита и других осложнений, при этом резко изменяется архитектура всего билиарного дерева [4–6].

До конца не определено от чего зависит интенсивность развития этих процессов, какие факторы являются определяющими для прогрессирования папиллита. Многие авторы отмечают прямую зависимость степени гистоструктурных нарушений в желчных протоках от интенсивности описторхозной инвазии [7–9]. В то же время степень патоморфологических изменений в организме человека не во всех случаях находится в прямой зависимости от степени инвазии, значимая роль в патогенезе заболевания принадлежит иммунно-аллергическому фактору [10].

FACTORS AFFECTING PATHOMORPHOSIS OF OPISTHORCHIASIS PAPILLITIS OF MAJOR DUODENAL PAPILLA

S. V. Onishchenko

The aim of the study is to evaluate possible morphofunctional connections and assess their effectiveness, in particular the duration and intensity of opisthorchiasis invasion on the pathomorphosis of tissues of the major duodenal papilla with opisthorchiasis papillitis. The morphological examinations of papilla tissues in 98 deceased are performed. Intravital analyses are taken into account. Methods of multifactor correlation-regression analysis are used to assess the influence of the factors. The following data is obtained: the thickness of the epithelial layer of the major duodenal papilla with a probability of 95 % could be an "indicator" of changes in the papilla with opisthorchiasis papillitis; moreover, 87 % ($p = 0.000$) of possible changes in the thickness of the epithelial layer are due to the influence from duration and intensity of invasion; furthermore, the influence of the time factor is 3.8 times greater than the influence of the invasion intensity factor ($p = 0.000$).

Keywords: opisthorchiasis, papillitis, infection intensity.

Патогенез описторхоза сложен и пока еще изучен не полностью. Основными механизмами формирования патологии считаются механический, аллергический, нейрогенный, вторично-инфекционный, но остаются неясными некоторые факторы, влияющие на глубину происходящих изменений в тканях организма.

Цель работы – оценить возможные морфофункциональные связи и оценку силы их влияния, в частности, длительности и интенсивности описторхозной инвазии на патоморфоз тканей большого сосочка двенадцатиперстной кишки при описторхозном папиллите.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен анализ результатов патологоанатомических вскрытий и сопоставление их с данными анамнеза заболевания. Морфологические особенности большого сосочка ДПК изучались на трупном материале и анализе 4 137 вскрытий пациентов. В 212 (5,1 %) случаях во время вскрытия были выявлены признаки описторхозного поражения печени (наличие холангиоэктазов, явлений холангита, описторхов в желчи). С целью ознакомления с анамнестическими данными о длительности паразитарной инвазии были изучены соответствующие прижизненные медицинские карты пациентов. Наличие признаков наличия описторхоза по данным вскрытия в сочетании с информацией о длительности инвазии в прижизненной документации являлось критерием включения данного случая в исследование (98 умерших). Дополнительно производился забор большого сосочка ДПК для гистологического исследования с целью определения стадии папиллита и подсчет количества описторхов в печеночной желчи по методу К. И. Скрябина [11] для определения степени инвазии.

Для статистической обработки использовали набор прикладных программ «Биостатистика для Windows» – «BioStat». Предпочтение отдавали параметрическим методам анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [12–13].

Основываясь на работах Н. А. Зубова и др. [2], а также других аналогичных исследованиях [1, 3–4] по изучению морфологии желчных протоков и большого со-

сочка ДПК при описторхозе, в качестве морфологических критериев, позволяющих дифференцировать стадии папиллита, использовали соотношение эпителиальной и соединительной ткани в стенке сосочка. Так, для аденоматозной стадии папиллита основным признаком являлось преобладание эпителиального слоя, составляющего большую часть стенки БСДК – 60 % и более; для стадии аденофиброза – уменьшение толщины эпителиального слоя и увеличение соединительной ткани – соотношение их могло быть даже равным; для стадии склероза характерна атрофия эпителиального слоя и преобладание соединительной ткани.

Для решения вопроса о влиянии интенсивности и длительности инвазии на развитие описторхозного папиллита применили метод многофакторного корреляционно-регрессионного анализа. Данный метод используется для определения силы воздействия как совместного, так и изолированного влияния факторов на определенный результирующий признак. В нашем исследовании в качестве результирующего признака была выбрана толщина эпителиального слоя БСДК, которую, как показали другие авторы, можно считать индикатором тех процессов, которые протекают в стенке БСДК в процессе развития описторхозного папиллита [1–2]. Анализируя литературные и собственные данные, в качестве такого признака можно также использовать величину площади эпителиального слоя или аналогичные показатели слоя соединительной ткани. Влияющими факторами явились длительность и интенсивность инвазии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее часто описторхоз был выявлен у лиц от 40 до 69 лет (минимальный возраст – 24 года; максимальный – 87; средний – $54,5 \pm 12,4$), при этом преобладание мужчин отмечалось в 2,2 раза. Аденоматозная стадия папиллита была выявлена у 9 (9,2 %), аденофиброзная – у 75 (76,5 %), склеротическая – у 14 (14,3 %) умерших. Метрические показатели эпителиального и других слоев БСДК в соответствии со стадиями процесса представлены в табл. 1.

Таблица 1

Параметрические показатели слоев большого сосочка двенадцатиперстной кишки

Слой Стадия	Эпителиальный слой		Мышечный слой		Адвентиция		Общий размер	
	толщина, мкм	площадь, мкм ²	толщина, мкм	площадь, мкм ²	толщина, мкм	площадь, мкм ²	толщина, мкм	площадь, мкм ²
Контрольная группа, n = 30, X (%)	223,3 (46,3)	233 127,6 (43,2)	154,0 (32,0)	175 114,4 (32,7)	104,1 (21,7)	129 414,6 (24,1)	481,3 (100,0)	537 656,5 (100,0)
Аденоматоз n = 9, (%)	1 347,7 (67,8)	7 323 518,4 (65,6)	347,4 (17,4)	2 042 040,0 (18,2)	295,1 (14,7)	1 826 728,2 (16,2)	1 990,2 (100,0)	11 192 286,5 (100,0)
Аденофиброз, n = 75, (%)	947,7 (50,3)	4 176 320,0 (49,6)	282,2 (14,9)	1 406 140,0 (16,7)	656,4 (34,8)	2 840 377,6 (33,7)	1 886,2 (100,0)	8 422 837,5 (100,0)
Склероз, n = 14, (%)	197,3 (12,7)	698 517,0 (10,8)	173,8 (11,2)	607 173,5 (9,7)	1 139,5 (76,0)	4 891 038,7 (79,5)	1 510,6 (100,0)	6 196 729,2 (100,0)

В связи с особенностью протекания описторхозного папиллита в первую стадию заболевания наибольшие изменения происходили в эпителиальной выстилке сосочка. В эту стадию отмечались ее максимальные размеры (в абсолютных и относительных единицах). Мышечный слой в эту стадию также имел максимальные размеры, но интенсивность и величина этих изменений была намного меньшей. Причиной увеличения мышечного слоя явилась компенсаторная гипертрофия мышечных клеток в силу необходимости преодоления большего сопротивления на фоне нарастающей хронической желчной гипертензии.

В дальнейших стадиях в результате угнетения регенераторно-гиперпластических и нарастания инволютивных процессов со стороны эпителиального и мышечного слоев отмечалось их прогрессирующее истончение. При этом в стадию аденофиброза эпителий оставался все еще самой широкой структурой стенки БСДК. Мышечный слой стал и оставался в последующем самым тонким. В результате постоянного прогрессирования гиперпластических процессов со

стороны соединительной ткани адвентициальный слой прогрессивно утолщался.

В склеротическую стадию в результате вышеназванных процессов размеры эпителиального слоя значительно уменьшились, и интенсивность изменений по сравнению с предыдущей стадией возросла. Такие же выраженные, но с противоположной направленностью изменения происходили в соединительной ткани. Соединительнотканый слой в эту стадию достиг своих максимальных размеров. Увеличение количества соединительной ткани происходило как за счет утолщения адвентициального слоя, так и в результате замещения соединительноткаными структурами других слоев стенки сосочка.

В качестве маркерного эпителиальный слой был выбран из-за масштабности и динамичности происходящих в нем изменений соответственно стадиям папиллита. Подтверждением возможности использования данного слоя в качестве индикатора являются показатели его 95 %-го доверительного интервала значений толщины эпителиальной выстилки для конкретной стадии папиллита (рис. 1).

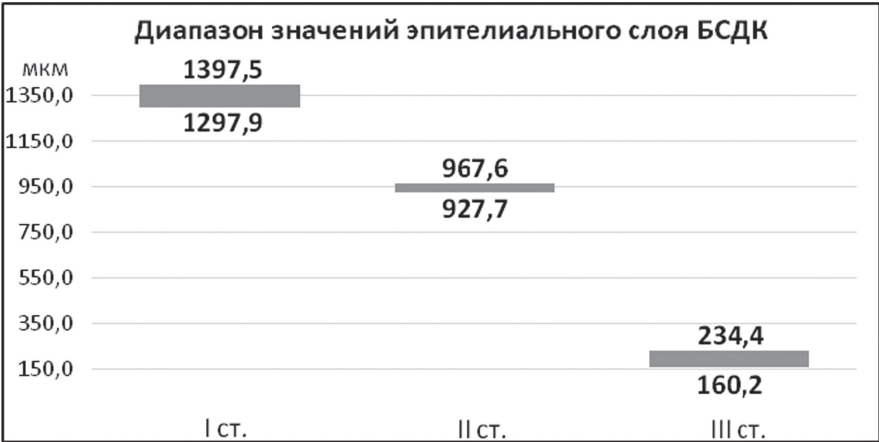


Рис. 1. Изменения толщины эпителия БСДК при описторхозном папиллите

Доказательством строгого соответствия толщины эпителия стадиям процесса являлось отсутствие «наслаивания» диапазонов их значений при разных стадиях папиллита друг на друга.

Для дальнейшего анализа все 98 умерших были поделены на 5 подгрупп с пятилетним интервалом длительности паразитарного носительства и на 3 подгруппы в зависимости от интенсивности инвазии (табл. 2).

Таблица 2

Показатели длительности инвазии у разной категории умерших

Категория	Количество (n)	Длительность носительства, лет			
		X	σ	Me	s
Мужчины	67	12,5	7,7	11,0	59,9
Женщины	31	12,4	6,3	12,0	39,1
Длительность носительства 2–5 лет	8	3,8	1,0	4,0	1,1
Длительность носительства 6–10 лет	40	8,1	1,4	8,0	1,9
Длительность носительства 11–15 лет	31	13,3	1,5	13,0	2,1
Длительность носительства 16–20 лет	8	18,1	1,7	18,0	3,0
Длительность носительства более 20 лет	11	28,5	7,0	25,0	49,1
Низкая степень инвазии	10	6,4	3,8	5,0	14,7

Продолжение табл. 2

Средняя степень инвазии	47	11,7	3,8	12,0	14,5
Высокая степень инвазии	41	14,9	9,6	10,0	92,4
Всего	98	12,5	7,3	11,0	52,9

Средняя длительность инвазии составила $12,5 \pm 7,3$ года. Отличия в средней длительности инвазии у мужчин и женщин практически отсутствовали – $12,5 \pm 7,7$ и $12,4 \pm 6,3$ года соответственно ($\chi^2 = 0,0008 < \chi^2_{(\alpha = 0,05)} = 3,841$, $p = 0,977$).

При сравнении показателей средней длительности носительства у умерших с низкой, средней или высокой степенями инвазии прослеживалась прямая зависимость – чем длительнее срок инвазии, тем более выражена ее интенсивность. Учитывая биологию паразита (описторхи не размножаются в теле хозяина), зависимость интенсификации инвазии от ее длительности можно объяснить только повторными суперинвазиями на протяжении жизни хозяина, что указывает на существование определенной функциональной связи между этими факторами. Несмотря на то, что определенная методом Хи-квадрата разница длительности носительства в подгруппах являлась статистически недостоверной ($\chi^2 = 2,278 < \chi^2_{(\alpha = 0,05)} = 5,991$, $p = 0,320$), коэффициент ранговой корреляции Спирмена позволил выявить максимально высокую корреляци-

онную зависимость между этими величинами – $r_s = 1,0$. В табл. 3 представлены данные о количестве паразитов, обнаруженных в печени у разной категории умерших.

Интенсивность инвазии в среднем составила $4953,1 \pm 3581,0$ паразита. Анализируя интенсивность инвазии в группах, умерших с 5-летней разницей в длительности носительства, отмечено отсутствие прямолинейной зависимости между длительностью и интенсивностью инвазии. Так, в группе с 11–15-летним сроком заболевания численность паразитов в печени была меньше, чем в группе с менее коротким анамнезом, что совершенно не противоречит основной тенденции – увеличению числа паразитов в организме с течением времени. Разница в показателях численности паразитов в группах являлась статистически достоверной ($\chi^2 = 5054,697 > \chi^2_{(\alpha = 0,05)} = 9,488$, $p = 0,000$). С помощью рангового коэффициента Спирмена выявлена прямая сильная связь между численностью паразитов в организме и пятилетним стажем заболевания ($r_s = 0,9$).

Таблица 3

Показатели интенсивности инвазии у разной категории умерших

Категория	Количество (n)	Число паразитов (экз.)			
		X	σ	Me	s
Мужчины	67	5 237,3	3 432,4	4 730,0	11 781 162,4
Женщины	31	4 338,7	3 869,8	3 150,0	14 974 978,3
Длительность носительства 2–5 лет	8	1 093,8	1 002,9	650,0	1 005 741,1
Длительность носительства 6–10 лет	40	4 869,3	2 043,9	5 150,0	4 177 525,1
Длительность носительства 11–15 лет	31	3 653,2	2 651,8	2 940,0	7 032 282,6
Длительность носительства 16–20 лет	8	5 745,0	5 482,9	3 595,0	30 061 657,1
Длительность носительства более 20 лет	11	11 151,8	2 303,4	10 480,0	5 305 636,4
Низкая степень инвазии	10	659,0	208,0	735,0	43 272,2
Средняя степень инвазии	47	2 921,7	1 150,4	2 940,0	1 323 449,2
Высокая степень инвазии	41	8 320,2	2 926,4	7 720,0	8 563 612,4
Всего	98	4 953,1	3 581,0	4 180,0	12 823 916,3

Различия в численности описторхов в печени при низкой, средней и высокой степенях инвазии являлись также статистически значимыми ($\chi^2 = 4 390,732 < \chi^2_{(\alpha = 0,05)} = 5,991$, $p = 0,000$). Полученные данные по дли-

тельности и интенсивности инвазии были сопоставлены и проанализированы соответственно стадиям папиллита (табл. 4).

Распределение умерших в зависимости от стадии заболевания и других морфо-функциональных показателей

Категория		Кол-во (n)	Показатели			
			X	σ	Me	s
Возраст, лет	I стадия	9	46,6	11,5	44,0	132,8
	II стадия	75	55,5	11,9	56,0	142,4
	III стадия	14	54,1	14,1	58,0	198,1
Длительность носительства, лет	I стадия	9	4,0	1,2	4,0	1,5
	II стадия	75	10,9	3,4	10,0	11,7
	III стадия	14	26,4	7,4	25,0	55,3
Интенсивность инвазии (шт.)	I стадия	9	1 074,4	939,9	720,0	883 377,8
	II стадия	75	4 297,7	2 349,6	4 100,0	5 520 728,6
	III стадия	14	10 957,1	3 464,4	10 875,0	12 002 375,8
Внутренний диаметр БСДК (мм)	I стадия	9	3,17	0,32	3,30	0,10
	II стадия	75	2,46	0,32	2,50	0,11
	III стадия	14	1,85	0,18	1,90	0,03

Отличия в возрастных групповых показателях являлись несущественными и статистически незначимыми ($F = 2,184 < F_{(\alpha=0,05)} = 3,09$, $p = 0,118$), что говорит об однородности выборок. В отношении других показателей прослеживалась четкая логически обоснованная динамика их изменений в зависимости от стадии процесса: длительность носительства и интенсивность инвазии синхронно возрастали, а просвет сосочка

прогрессивно уменьшался (рис. 2). Разницы усредненных показателей по стадиям заболевания для длительности носительства ($\chi^2 = 9,220 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,991$, $p = 0,010$), интенсивности инвазии ($\chi^2 = 4 749,927 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,991$, $p = 0,000$) и внутреннего диаметра БСДК ($F = 50,872 > F_{(\alpha=0,05)} = 3,090$, $p = 0,000$) являлись статистически значимыми.

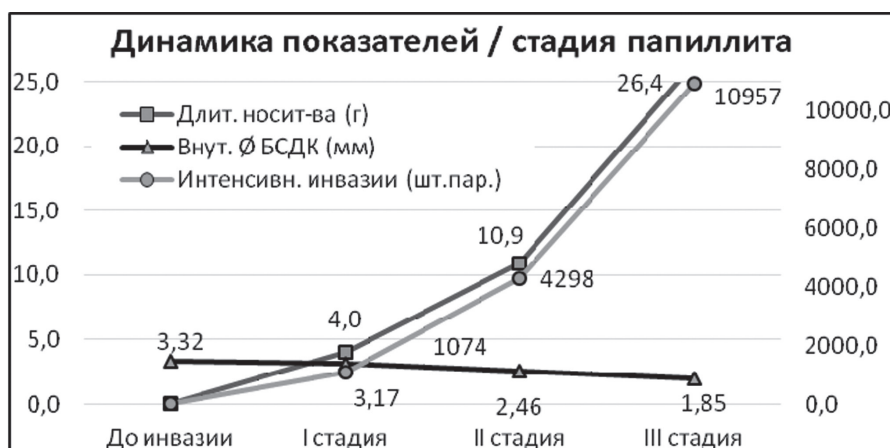


Рис. 2. Изменения показателей в зависимости от стадии папиллита

Графики на диаграмме (рис. 2) визуально подтверждают синхронность изменений и тесноту связи: кривые, отражающие изменения показателей длительности и интенсивности инвазии, располагаются параллельно, а кривая просвета БСДК приближается к прямой.

Имеющаяся функциональная связь между стадией, определяемой толщиной эпителиального слоя сосочка и другими критериями, была подтверждена ранговым

коэффициентом корреляции Спирмена (с учетом ненормальности распределения изучаемых данных). Взаимосвязь с длительностью носительства характеризовалась как обратная и весьма высокая ($r_s = -1,0$, $p = 0,000$), с интенсивностью паразитоносительства также – обратная и весьма высокая ($r_s = -1,0$, $p = 0,001$), а связь с величиной просвета БСДК ($r_s = 1,0$, $p = 0,000$) – прямая и столь же высокая, во всех случаях статистически значимая.

На практике зависимость между длительностью описторхозной инвазии и степенью изменений в БСДК подтверждают следующие факты. У 90 % умерших начальная, аденоматозная фаза папиллита формировалась в первые 5 лет носительства паразитов, в 93 % на формирование следующей, аденофиброзной фазы требовалось от 6 до 15 лет инвазии и в 100 % последняя, склеротическая фаза развивалась при длительности заболевания свыше 15 лет. При этом, независимо от интенсивности инвазии, средние значения длительности носительства, необходимые для формирования той или иной стадии папиллита ($4,0 \pm 1,2$ года, $10,9 \pm 3,4$ и $26,4 \pm 7,4$ лет соответственно), имели статистически значимую разницу ($\chi^2 = 9,220 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,991$, $p = 0,010$). При одинаковой интенсивности инвазии на формирование той или иной стадии папиллита требуется различный временной период носительства. Так, при инвазии низкой степени на формирование I стадии папиллита уходило в среднем $3,7 \pm 1,4$ года, а на формирование II стадии – уже $10,5 \pm 1,9$ лет ($\chi^2 = 12,198 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $p = 0,001$); при средней интенсивности инвазии на развитие I стадии требовалось $4,7 \pm 0,6$ лет: II – $12,0 \pm 3,3$, III – 20 лет ($\chi^2 = 517,008 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,991$, $p = 0,000$) и т. д.

Подобной четкой зависимости развития папиллита от интенсивности инвазии отмечено не было. Вопреки ожиданию, при увеличении числа паразитов в печени прямолинейная зависимость активизации патоморфологических изменений в сосочке наблюдалась не всегда, так, I стадия папиллита при низкой степени инвазии формировалась в среднем в течение $3,7 \pm 1,4$ года, а при более высокой, инвазии средней интенсивности – в течение $4,7 \pm 0,6$ лет ($\chi^2 = 6,758 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $p = 0,009$), т. е. вопреки ожидаемому снижению отмечалось увеличение сроков. В то же время влияние интенсивности инвазии на развитие папиллита можно продемонстрировать следующими фактами: при низкой инвазии развивалась в основном (в 67 %) I стадия папиллита, при средней в 57 % – II стадия и в 33 % – I стадия, а при высокой в 93 % – III стадии.

Поскольку стадия папиллита является исходом определенных биологических процессов, происходящих в стенке сосочка, вышеупомянутые факторы (время носительства и интенсивность инвазии), влияя на эти биологические процессы, опосредованно влияют на стадию папиллита. Для установления силы влияния данных факторов на интенсивность изменений в сосочке как в изолированном виде, так и при совместном их воздействии и выявления наиболее результативных из факторов был использован метод многофакторного корреляционно-регрессионного анализа.

Был рассчитан коэффициент регрессии временно-го фактора (длительности инвазии) $b_1 = -0,79$ ($t = 17,23 > t_{(\alpha=0,05)} = 1,984$, $p = 0,000$), и коэффициент интенсивности инвазии $b_2 = -0,21$ ($t = 4,48 > t_{(\alpha=0,05)} = 1,984$, $p = 0,000$). В обоих случаях коэффициенты имели отрицательное значение, что обозначает обратную направленность влияния этих факторов на результативный признак, т. е. при увеличении длительности и (или) интенсивности инвазии толщина эпителиального слоя будет уменьшаться. При анализе скалярных значений этих коэффициентов видно, что сила влияния фактора длительности инвазии в 3,8 раза больше влияния интенсивности инвазии на процессы, происходящие в БСДК.

Были также определены частные коэффициенты корреляции: между толщиной эпителия сосочка и временным фактором $r'_1 = -0,87$ (теснота связи сильная); между толщиной стенки и фактором интенсивности инвазии $r'_2 = -0,42$ (теснота связи не сильная); между длительностью и интенсивностью инвазии $r'_3 = -0,0985$ (теснота связи слабая). Показатели частных коэффициентов корреляции явились подтверждением того, что влияние на толщину стенки БСДК эпителиальной ткани в большей мере (почти в 2 раза) зависит от длительности, нежели от интенсивности инвазии, связь же между факторными признаками при этом была очень слабая. Последнее характеризует рассматриваемое уравнение множественной регрессии с точки зрения статистики как качественное.

Парные коэффициенты корреляции: между показателями толщины эпителия стенки БСДК и длительности инвазии (r_1) = -0,915; между показателями толщины стенки БСДК и интенсивности инвазии (r_2) = -0,680; между показателями длительности и интенсивности инвазии (r_3) = 0,592. Анализируя эти значения видно, что условия для снижения явлений мультиколлинеарности были соблюдены: каждая из связей между результативным и факторными признаками (r_1 и r_2) были выше межфакторной связи (r_3), а связь между факторами (r_3) была менее 0,7.

Коэффициент линейной множественной корреляции (R), который определяет тесноту связи результативного признака с факторными, равнялся 0,93, а коэффициент множественной детерминации (D) – 0,87. По шкале Чеддока их можно характеризовать как весьма высокую и высокую соответственно, и значения их являлись статистически значимыми ($F = 317,88 > F'_{(\alpha=0,05)} = 3,07$, $p = 0,000$). Другими словами, с вероятностью в 95 % можно утверждать, что 87 % всех возможных вариаций значений толщины эпителиального слоя сосочка обусловлены влиянием факторов времени и интенсивности инвазии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщив сказанное, на основании данных, полученных в процессе исследования и их статистического анализа, можно сделать следующие выводы:

1. описторхозный папиллит можно характеризовать как хронический продуктивный воспалительный процесс в БСДК, в своем развитии последовательно проходящий три стадии – аденоматозную, аденофибропластическую и склеротическую, которые были выявлены соответственно в 9,2 %, 76,5 % и 14,3 % у умерших с описторхозной патологией;
2. выявленная тенденция к увеличению интенсивности инвазии в зависимости от длительности носительства является статистически незначимой ($p = 0,320$), в то же время коэффициент ранговой корреляции Спирмена позволяет выявить максимально высокую корреляционную зависимость между этими величинами ($r_s = 1,0$);
3. разница в показателях численности паразитов в группах с 5-ти летним интервалом носительства является статистически достоверной ($p = 0,000$);
4. зависимость со стадией папиллита длительности носительства и интенсивности инвазии синхронно возрастают ($p = 0,010$ и $p = 0,000$ соответственно), при этом взаимосвязь с временным фактором характеризуется как весьма высокая ($r_s = -1,0$, $p = 0,001$), с интенсивностью паразитоносительства, также – весьма высокая ($r_s = -1,0$, $p = 0,001$);

5. 87 % ($p = 0,000$) возможных изменений толщины эпителиального слоя стенки сосочка обусловлены влиянием факторов длительности и интенсивности инвазии, при этом сила влияния временного фактора в 3,8 раза больше влияния фактора интенсивности инвазии ($p = 0,000$);
6. толщина эпителиального слоя БСДК с 95 %-й вероятностью может являться «индикатором» изменений в сосочке при описторхозном папиллите: при его I стадии диапазон значений ширины слоя составляет 1 297,9–1 397,5 ($p = 0,000$); при II – 927,7–967,6 ($p = 0,000$); при III – 160,2–234,4 мкм ($p = 0,000$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубов Н. А. Патологическая анатомия описторхоза и его осложнений : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Свердловск, 1973. 25 с.
2. Зубов Н. А., Зубков В. Г. Гиперпластические изменения большого дуоденального сосочка при описторхозе человека // Архив патологии. 1983. № 1. С. 34–38.
3. Онищенко С. В., Дарвин В. В., Лысак М. М., Шаталов В. Г., Новоселов А. И. Патоморфология описторхозного папиллита // Вестн. эксперимент. и клинич. хирургии. Воронеж. 2015. Т. 8. № 2. С. 176–185.
4. Зиганшин Р. В., Бычков В. Г. Желчная гипертензия у больных описторхозом // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. 1984. № 12. С. 29–33.
5. Бражникова Н. А. Гепатолитиаз // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. 2014. Т. 173. № 1. С. 39–43.
6. Климова Н. В., Ильканич А. Я., Дарвин В. В., Онищенко С. В., Варданян Т. С. Особенности холангиоархитектоники у больных хроническим описторхозом по данным визуализационных методов исследования // Радиология – практика. 2014. Т. 47. № 5. С. 25–35.
7. Зиганшин Р. В. Хирургические осложнения описторхоза. Томск : STT, 2003. 120 с.
8. Ishikawa T., Meier-Stephenson V., Heitman S. J. Biliary obstruction caused by the liver fluke, *Fasciola hepatica* // Canadian medical association journal. 2016. V. 188. № 7. P. 524–526.
9. Ayé Soukhathammavong P., Rajpho V., Phongluxa K., Vonghachack Y. et al. Subtle to severe hepatobiliary morbidity in *Opisthorchis viverrini* endemic settings in southern Laos // Acta Tropica. 2015. № 141 (Pt B). P. 303–309.
10. Kaewraemruaen C., Sermswan R. W., Wongratana-cheewin S. Induction of regulatory T cells by *Opisthorchis viverrini* // Parasite immunology. 2016. № 38. P. 688–697.
11. Скрябин К. И., Шульц Р. С. Основы общей гельминтологии. М. : Сельхозгиз, 1940. 472 с.
12. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. М. : Гэотар-Медиа, 2015. 216 с.
13. Perez-Jaume S., Carrasco J. L. A non-parametric approach to estimate the total deviation index for non-normal data // Statistics in medicine. 2015. № 25. P. 3318–3335.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Онищенко Сергей Вальдемарович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: sergej-on@mail.ru.

ABOUT THE AUTHOR

Sergey V. Onishchenko – PhD (Medicine), Associate Professor, Hospital Surgery Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: sergej-on@mail.ru.

ВАГИНАЛЬНЫЙ БИОЦЕНОЗ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ НА ФОНЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ СИСТЕМНОЙ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Т. А. Обоскалова, М. В. Коваль

Целью исследования явилась оценка биоценоза влагалища у женщин в постменопаузе, при использовании низко и ультранизкодозированной системной менопаузальной гормональной терапии. Обследовано 180 пациенток. Сделаны выводы, что менопаузальная гормональная терапия эффективно оптимизирует вагинальный биотоп в течение 9 месяцев применения. Однако в ультранизкодозированной форме аналогичный эффект наступает на 6 месяцев позднее. Часть пациенток (20 %) нуждаются в дополнительной локальной терапии.

Ключевые слова: вагинальный биоценоз, менопаузальная гормональная терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Влагалище женщин с присущей ему микрофлорой представляет локальную экосистему в женском организме – вагинальный биоценоз. Внутри этой экосистемы вагинальная среда контролирует состояние микрофлоры, а микрофлора, в свою очередь, оказывает воздействие на вагинальную среду. Гармоничный биоценоз обеспечивает защиту от внедрения патогенных возбудителей в половую систему и предотвращает распространение инфекционного процесса во внутренние половые органы [1]. В период угасания репродуктивной функции и в менопаузу биоценоз влагалища претерпевает значительные изменения, связанные со снижением уровня эстрогенов в организме женщины. Изменение слизистой оболочки влагалища у женщин менопаузального периода проявляется атрофическим процессом, на фоне которого возникают дисбиотические и воспалительные состояния слизистой влагалища [2–3]. Дефицит эстрогенов блокирует митотическую активность базального и парабазального слоев эпителия влагалищной стен-

ки, и, следовательно, пролиферацию влагалищного эпителия. Следствием прекращения пролиферативных процессов во влагалищном эпителии является исчезновение гликогена, являющегося питательным субстратом для основного компонента нормального биоценоза – лактобацилл, что приводит к их элиминации. В результате этих процессов в перименопаузе увеличивается риск дисбиотических изменений влагалищного биотопа и неспецифического вагинита [4–5]. При микроскопическом исследовании влажного мазка у женщин в постменопаузе обнаруживается более одного лейкоцита на одну эпителиальную клетку, незрелые вагинальные эпителиальные клетки с относительно большими ядрами (парабазальные) и снижение числа или отсутствие лактобацилл. Постепенно происходит заселение влагалища разнообразной вторичной флорой, включая брюшные микроорганизмы, обычно связанные с инфекцией мочевых путей. Ранее считалось, что лактобациллы отсутствуют во влагалище женщин в постменопаузе,

VAGINAL BIOCOENOSIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN DURING USE OF DIFFERENT DOSES OF SYSTEMIC MENOPAUSAL HORMONE THERAPY

T. A. Oboskalova, M. V. Koval

The aim of the study is to assess the condition of the vaginal biocoenosis in postmenopausal women, using low and microdoses of systemic menopausal hormone therapy. There were examined 180 patients. Conclusions are drawn: menopausal hormonal therapy effectively optimizes vaginal biotope within 9 months of use. However, the effects occur later in 6 months if microdoses are used. A number of patients (20 %) are in need of an additional local therapy. **Keywords:** vaginal biocoenosis, menopausal hormone therapy.

Keywords: vaginal biocoenosis, menopausal hormone therapy.

но недавние исследования микробиоценоза в этот период показали, что *Lactobacillus iners* и *L. crispatus* являются наиболее распространенными бактериальными разновидностями микробиоты влагалища при отсутствии клинических симптомов в постменопаузе. При этом более высокое содержание этих лактобацилл обратно пропорционально коррелирует с сухостью влагалища у этих женщин [6].

Наиболее распространенными вагинальными симптомами у женщин в постменопаузе являются наличие сухости, жжения во влагалище, диспареунии, рецидивирующих выделений из влагалища. Выделения при этом могут быть жидкими, водянистыми, гнойными, иногда с примесью сукровицы. Однако пациентки с вышеуказанными симптомами часто не обращаются за помощью и считают их естественным проявлением старения [2, 7]. Для комплексной оценки вагинального биоценоза у женщин в постменопаузе анализируют кислотно-щелочное состояние вагинальной среды – pH влагалища. Результаты клинических исследований продемонстрировали обратную корреляцию между уровнем эстрогенов и значением pH влагалища [4, 8]. Зная значение pH влагалища, можно рассчитать индекс вагинального здоровья (ИВЗ) [9]. ИВЗ учитывает характер белей, pH влагалищного секрета, степени эластичности, увлажненности и характера эпителия стенок влагалища.

Для оптимизации вагинального биоценоза в постменопаузе международные и отечественные клинические рекомендации предписывают наряду с использованием локальных антисептических и антибактериальных препаратов применение вагинальных форм эстрогенов [6, 10–11]. Локальные формы эстрогенов приводят к регрессу атрофических изменений в урогенитальном тракте: восстановлению кровообращения в стенке влагалища; пролиферации эпителия; появлению гликогена и, как следствие, восстановлению популяции лактобацилл. Пациентки в ранней постменопаузе в соответствии с современными клиническими рекомендациями все чаще получают системную менопаузальную гормонотерапию (СМГТ), в том числе препаратами с ультранизкими дозами [10, 12]. Вопрос о необходимости использования локальной терапии требует дополнительного изучения, так как за этим стоит проблема комплаентности и экономичности терапии.

Цель работы – оценить состояние вагинального биоценоза у женщин в ранней постменопаузе на фоне системной менопаузальной гормональной терапии в различных дозировках.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное, когортное, наблюдательное исследование среди пациенток, обратившихся на амбулаторный прием и удовлетворяющих критериям включения.

Критерии включения:

1. ранняя постменопауза (+1b, +1c по STRAW +10);
2. наличие вазомоторных проявлений климактерического синдрома;
3. отсутствие жалоб на патологические выделения из половых путей;
4. отказ от применения вагинальных смазок, интимных гелей, терапии фитоэстрогенами, а также системных и локальных форм противомикробных препаратов на период обследования.

Критерии не включения:

1. клинические признаки вагинита, выраженная лейкоцитарная реакция в вагинальном отделяемом;
2. наличие противопоказаний для МГТ

При проведении проспективного исследования, чтобы избежать предвзятости выбора, группы были сформированы случайным отбором с применением метода конвертов. Пациенткам 1-й группы ($n = 60$) был назначен низкодозированный препарат МГТ, содержащий эстрадиол 1 мг/дрозпиренон 2 мг (Bayer Pharmaceuticals). Пациенткам 2-й группы ($n = 60$) назначен ультранизкодозированный препарат эстрадиол 0,5 мг/дрозпиренон 0,25 мг (Bayer Pharmaceuticals). Пациентки 3-й группы (группа сравнения, $n = 60$) отказались от приема МГТ.

Исследование проводили в 3 этапа: I – исходный, до лечения; II – через 3 месяца терапии; III – через 9 месяцев терапии.

Для оценки клинических проявлений климактерического синдрома в исследовании использовали оценочную шкалу симптомов менопаузального синдрома (МС) "The Greene Climacteric Scale". Активно выявляли у пациенток наличие жалоб на сухость и дискомфорт во влагалище.

Исследование биоценоза влагалища проводили методом бактериоскопии. Материал для исследования собирали с заднебоковой стенки влагалища на предметное стекло. Микроскопию препаратов, окрашенных по Граму, осуществляли при увеличении в 1 000 раз. При этом оценивали количество лейкоцитов и характер микрофлоры.

Классификацию биоценоза влагалища по результатам микроскопического исследования проводили в соответствии с рекомендациями Е. Ф. Кира [13].

Для оценки степени выраженности атрофических процессов слизистой оболочки влагалища подсчитывали индекс вагинального здоровья.

Статистическая обработка полученных результатов была проведена на персональном компьютере при помощи программного пакета «SPSS Statistics 20.0 for Windows». Качественные признаки описаны как абсолютная и относительная частота встречаемости. Для качественных признаков доверительный интервал рассчитывался для доли. Качественные признаки сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат с поправкой Йетса и точного критерия Фишера. Количественные данные показаны в виде медианы (Me) и границ межквартильного интервала (границы межквартильного интервала 25 и 75 квартиль). Для сравнительного анализа количественных независимых признаков использовали критерий Манна – Уитни. Для анализа связанных признаков использовали тест Вилкоксона. За уровень статистически значимой разницы было принято значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируемые группы были сравнимы по возрасту. Средний возраст пациенток достоверно не отличался, составляя $53 (50,5 \div 55,0)$; $53 (52,2 \div 54,0)$; $53 (51,0 \div 55,5)$ года соответственно группам. Возраст наступления менопаузы: $50,5 (49,0 \div 52,6)$; $50,0 (48,0 \div 52,0)$; $50,0 (49,7 \div 51,8)$ лет соответственно группам. Продолжительность постменопаузального периода: $2,8 (2,0 \div 3,0)$; $2,7 (1,5 \div 3,0)$; $3,0 (1,5 \div 4,0)$ года соответственно группам.

Жалобы на сухость и дискомфорт во влагалище установлены у 45 % пациенток 1-й группы; 47 % 2-й и 3-й группы пациенток. Через 3 месяца гормональной терапии эти жалобы предъявляли 15 % и 25 % женщин 1-й и 2-й групп и 52 % пациенток 3-й группы, различия между группами были статистически значимы. Очевидно, что купирование жалоб более выражено у 1-й группы пациенток, которые принимали низкодозиро-

ванную МГТ. Через 9 месяцев жалобы на сухость во влагалище на фоне гормональной терапии независи-мо от дозы МГТ клинически и статистически ($p < 0,05$) регрессировали и беспокоили лишь 20 % и 23 % пациен-ток в 1-й и 2-й группах. В 3-й группе частота жалоб на сухость и дискомфорт во влагалище через 9 меся-цев наблюдения возросла с 53 % до 60 % и была досто-верно чаще, чем в 1-й и 2-й группах (табл. 1).

Таблица 1

Динамика жалоб у женщин в ранней постменопаузе на фоне различных дозировок системной менопаузальной гормональной терапии

Группа Период наблюдения	1-я группа (n = 60)		2-я группа (n = 60)		3-я группа (n = 60)		Достоверность различий, p (между группами), критерий Хи-квадрат
	отн.	абс.	отн.	абс.	отн.	абс.	
Исходные данные (жалобы на сухость и дискомфорт во влагалище)	45 %	27	47 %	28	47 %	28	$p_{1-3}, p_{2-3}, p_{1-2} > 0,05$
Через 3 месяца	15 %	9	25 %	15	52 %	31	$p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$ $p_{1-2} = 0,002$
Через 9 месяцев	20 %	12	23 %	14	60 %	36	$p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$ $p_{1-2} = 0,25$
p (внутри группы) тест Вилкоксона							
0–3 мес.	0,0001		0,0001		0,05		
0–9 мес.	0,0001		0,0001		0,002		
3–9 мес.	0,05		0,45		0,002		

У всех пациенток были жалобы на нейровегетативные нарушения (приливы «жара», ночная потливость, головная боль, изменение настроения), психоэмоциональные расстройства (депрессия, раздражительность, изменение ритма сна, плаксивость, слабость, нарушение концентрации и внимания, повышенная утомляемость, ухудшение памяти) различной степени выраженности. Показатели среднего итогового балла по шкале Грина у женщин в ранней постменопаузе составили 15 баллов в 1-й и 2-й группах и 16 баллов – в 3-й группе, что соответствовало проявлениям климактерического синдрома средней степени тяжести. Через 3 месяца средний итоговый балл достоверно уменьшился в группах на фоне МГТ и составил: в 1-й группе – 4 балла; во 2-й – 6 баллов. Через 9 месяцев наблюдения средний итоговый балл составил: в 1-й группе – 3 балла; во 2-й – 2,5 балла. В 3-й группе существенной динамики среднего балла по шкале Грина не было.

Полученные данные свидетельствуют, что под влиянием МГТ динамика изменений менопаузального симптомокомплекса достоверно отличается от анало-

гичных показателей в группе контроля. Достоверных различий между группами с различными дозировками МГТ обнаружено не было.

Степень вагинальной атрофии оценивали по индексу вагинального здоровья (ИВЗ) (Bachmann G., 1994) с анализом характера выделений, pH влагалищного секрета, степени эластичности, увлажненности и характера эпителия стенок влагалища (каждый показатель оценивался по пятибалльной системе). ИВЗ рассчитали как среднее арифметическое суммы баллов значений. Исходно индекс вагинального здоровья в группах исследуемых женщин не отличался и соответствовал умеренным атрофическим изменениям эпителия влагалища. Через 3 месяца в 1-й и 2-й группах наблюдали положительные сдвиги, ИВЗ соответствовал незначительным атрофическим изменениям независимо от дозировки МГТ. Через 9 месяцев такая тенденция сохранялась и была более выражена в 1-й группе. В 3-й группе на протяжении 9 месяцев наблюдения ИВЗ имел обратную тенденцию и приближался к выраженной атрофии эпителия влагалища (рис. 1).

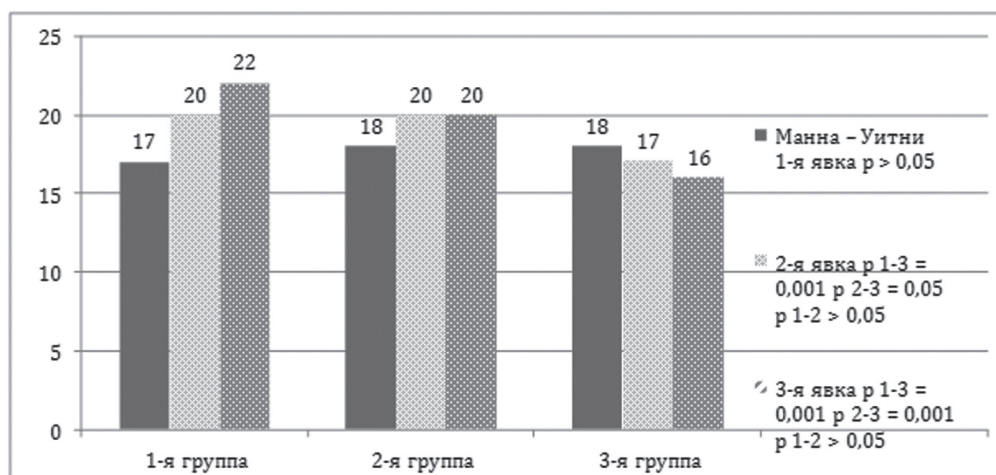


Рис. 1. Динамика индекса вагинального здоровья в постменопаузе на фоне различных вариантов СМГТ (баллы) (25–20 баллов – незначительная, 20–15 – умеренная атрофия, < 15 – выраженная атрофия)

Классификацию биоценоза влагалища по результатам микроскопического исследования проводили в соответствии с рекомендациями Е. Ф. Кира.

1. Нормоценоз, характеризующийся доминированием лактобактерий, отсутствием грамотрицательной микрофлоры, бластоспор спор и псевдомицелия дрожжеподобных грибов, наличием единичных лейкоцитов и «чистых» эпителиальных клеток, соответствующих фазе менструального цикла.

2. Промежуточный тип характеризуется умеренным или сниженным количеством лактобактерий, наличием кокков. Обнаруживаются лейкоциты, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки. Является пограничным типом, часто наблюдается у здоровых женщин, редко сопровождается субъективными жалобами и клиническими проявлениями.

3. Дисбиоз влагалища, выражающийся в незначительном количестве или полном отсутствии лактобактерий, обильной полиморфной грамотрицательной и грамположительной палочковой и кокковой микрофлорой; наличием «ключевых клеток». Количество лейкоцитов варьируемо, отмечается отсутствие или незавершенность фагоцитоза.

4. Вагинит (воспалительный тип мазка) – полимикробная картина мазка с большим количеством лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, отмечается выраженный фагоцитоз. При обнаружении гонококков, трихомонад, псевдомицелия, бластоспор выставляется соответствующий этиологический диагноз. В случае отсутствия этиологически значимых микроорганизмов при таком варианте микроскопической картине пациенткам ставят диагноз неспецифического вагинита.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У подавляющего большинства женщин в ранней постменопаузе выявили дисбиоз влагалища, выражающийся в незначительном количестве лактобактерий, обильной полиморфной грамотрицательной и грамположительной палочковой и кокковой микрофлорой, наличием «ключевых клеток». Количество лейкоцитов было вариабельным, отмечалось отсутствие или незавершенность фагоцитоза (рис. 2).

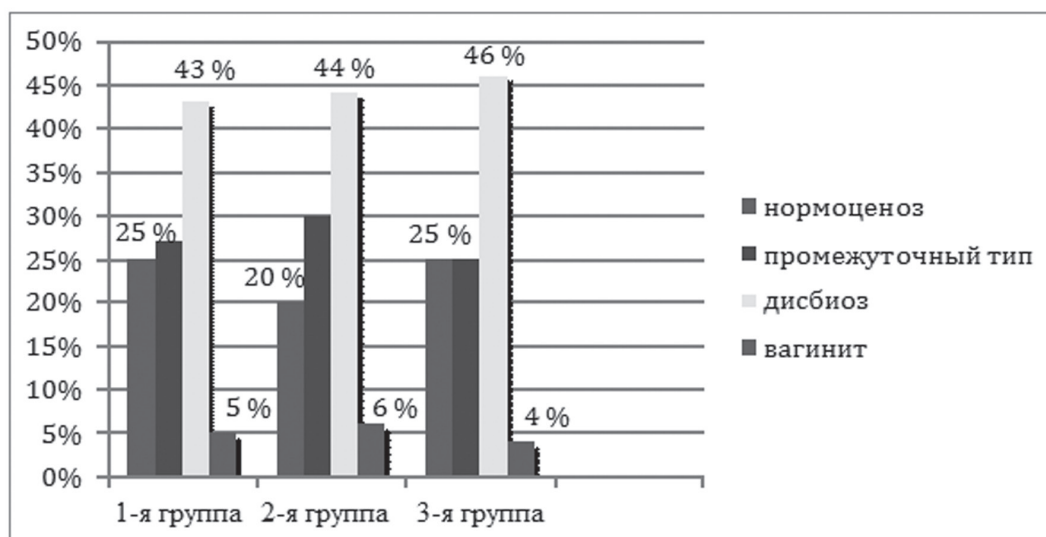


Рис. 2. Характеристика биоценоза влагалища у пациенток постменопаузального периода (исходные данные); $p 1-3 = 0,02$, $p 2-3 = 0,94$, $p 1-2 = 0,02$

Через 3 месяца наблюдения картина биоценоза кардинально изменилась на фоне МГТ. В 1-й и 2-й группе дисбиоз отметили только у 20 % пациенток. Увеличилась доля нормоценоза с 20 до 40 % в 1-й,

и с 20 до 30 % – во 2-й группе; и промежуточного типа биоценоза с 37 до 40 % – в 1-й группе; с 30 до 50 % – во 2-й группе пациенток (рис. 3).

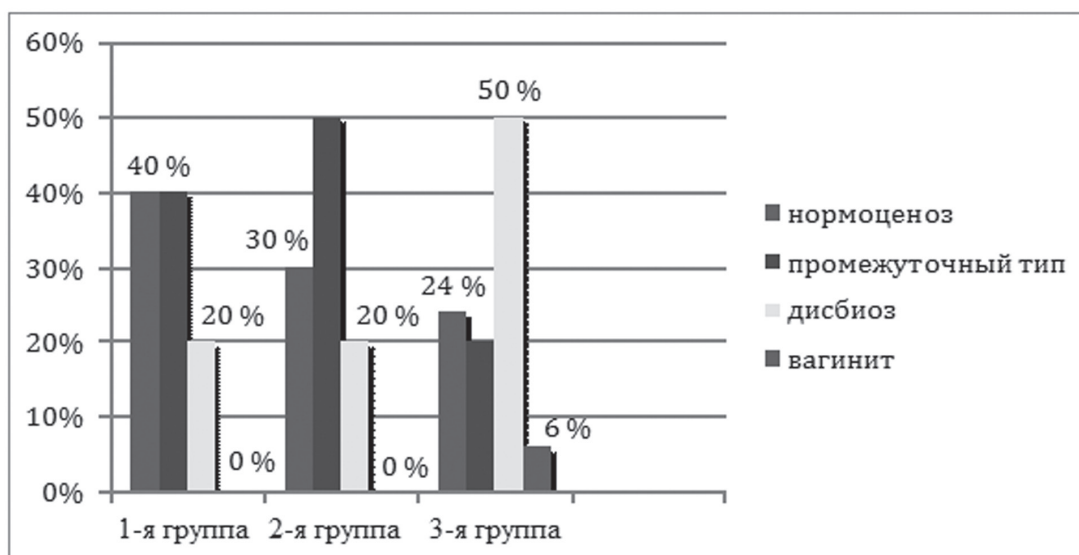


Рис. 3. Характеристика биоценоза влагалища у пациенток постменопаузального периода на фоне СМГТ (через 3 месяца); $p_{1-3} = 0,007$; $p_{2-3} = 0,06$; $p_{1-2} = 0,045$

Данный вариант биоценоза влагалища сохранялся на протяжении 9 месяцев наблюдения в 1-й и 2-й группах. В 3-й группе достоверных динамических различий

в биоценозе влагалища на протяжении 9 месяцев не регистрировали, но отметили тенденцию к снижению доли нормоценоза и увеличению вагинита (рис. 4).

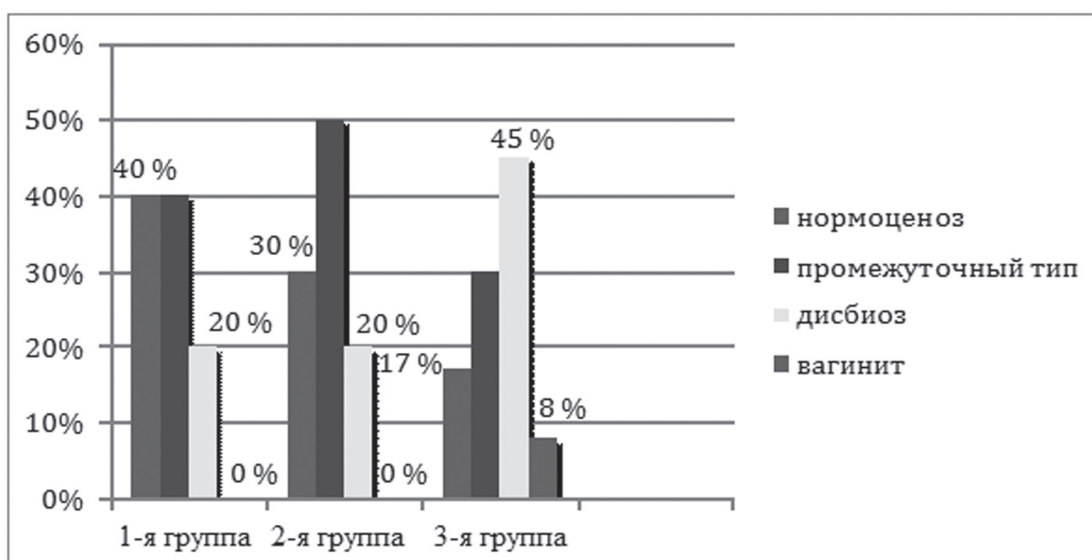


Рис. 4. Характеристика биоценоза влагалища у пациенток постменопаузального периода на фоне СМГТ (через 9 месяцев); $p_{1-3} = 0,004$; $p_{2-3} = 0,005$; $p_{1-2} = 0,36$

Микробный состав у обследуемых женщин в постменопаузе в подавляющем большинстве случаев характеризовался смешанной, кокковой, дрожжеподобной флорой, встречались ключевые клетки. Уже через 3 месяца, а достовернее – через 9 месяцев на фоне МГТ увеличилась доля лактобациллярной и смешанной флоры (табл. 2).

Результаты исследования показали, что женщины в ранней постменопаузе с умеренными вазомоторными проявлениями, не принимавшие гормональную

терапию, имели характерные изменения в вагинальном биоценозе. Слизистая влагалища имела низкий индекс вагинального здоровья, более половины пациенток предъявляли жалобы на сухость и вагинальный дискомфорт. У подавляющего большинства женщин выявлен дисбиоз влагалища, выражающийся в незначительном количестве лактобактерий, обильной полиморфной грамотрицательной и грамположительной палочковой, дрожжеподобной и кокковой микрофлорой, наличием «ключевых клеток».

Таблица 2

Динамика микробного состава у женщин в постменопаузе на фоне различных дозировок системной менопаузальной гормональной терапии

Преобладающая микрофлора \ Группы	1-я группа (n = 60)		2-я группа (n = 60)		3-я группа (n = 60)		Достоверность различий между группами (тест Хи-квадрат)
	отн.	абс.	отн.	абс.	отн.	абс.	
Исходные данные							
лактобациллярная	16 %	10	16 %	10	17 %	10	p1-3, p2-3, p1-2 > 0,05
кокковая	35 %	21	36 %	22	36 %	22	p1-3, p2-3, p1-2 > 0,05
смешанная	33 %	20	30 %	18	30 %	18	p1-3, p2-3, p1-2 > 0,05
дрожжеподобная	7 %	4	10 %	6	10 %	6	p1-3, p2-3, p1-2 > 0,05
«ключевые» клетки	3,5 %	2	7 %	4	7 %	4	p1-3, p2-3, p1-2 > 0,05
Через 3 месяца							
лактобациллярная	47 %	28	37 %	22	30 %	18	p1-3 = 0,001, p2- = 0,05, p1-2 = 0,04
кокковая	13 %	8	20 %	12	27 %	16	p1-3 = 0,001, p2- = 0,05 p1-2 = 0,21
смешанная	40 %	24	43 %	26	37 %	22	p1-2, p1-3, p2-3 > 0,05
дрожжеподобная	0	0	0	0	3,5 %	2	p1-3, p2-3, p1-2 > 0,05
«ключевые» клетки	0	0	0	0	3,5 %	2	p1-3, p2-3, p1-2 > 0,05
Через 9 месяцев							
лактобациллярная	50 %	30	53 %	32	17 %	10	p1-3 = 0,006, p2 = 0,005, p1-2 = 0,23
кокковая	20 %	12	17 %	10	27 %	16	p1-3 = 0,005, p2 = 0,006, p1-2 = 0,25
смешанная	27 %	16	27 %	16	33 %	20	p1-3 = 0,05, p2-3 = 0,05, p1-2 > 0,05
дрожжеподобная	3,5 %	2	3,5 %	2	13 %	8	p1-3 = 0,005, p2-3 = 0,005, p1-2 > 0,05
«ключевые» клетки	0	0	0	0	10 %	6	p1-3 = 0,005, p2-3 = 0,005, p1-2 > 0,05

Системная МГТ низко- и ультранизкодозированными препаратами, содержащими эстрадиол и дроспиренон, наряду с купированием менопаузального синдрома способствовала оптимизации вагинального биотопа независимо от дозировки препарата. В нашем исследовании обнаружено достоверное повышение индекса вагинального здоровья, уменьшение жалоб на сухость и дискомфорт во влагалище, увеличение доли нормоценоза при продолжительности терапевтического воздействия не менее 9 месяцев. Однако в ультранизкодозированной форме эффекты проявлялись на 6 месяцев позднее. У 1/5 части пациенток полного купирования вагинальных

симптомов не произошло, что предполагает дополнительное дообследование (культуральное, цитологическое исследование) и использование локальной терапии (эстрогены, физиотерапия, донация лактобактерий).
Отсутствие СМГТ на протяжении 9 месяцев наблюдения негативно сказалось на вагинальном биоценозе у женщин в ранней постменопаузе с умеренными вазомоторными проявлениями. Достоверно ухудшился индекс вагинального здоровья, возросла доля пациенток с жалобами на сухость и вагинальный дискомфорт, появились воспалительные изменения влагалища.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Системная менопаузальная гормонотерапия в ранней постменопаузе эффективно оптимизирует вагинальный биоценоз. Положительная динамика наблюдалась не только при применении низкодозированного препарата МГТ, содержащего 1 мг эстрадиола, но и ультранизкодозированного средства содержащего 0,5 мг микронизированного эстрадиола. Состояние вагинального биоценоза при продолжительности

низко- и ультранизкодозированной МГТ в течение 9 месяцев достоверно улучшалось, причем положительная динамика наблюдалась уже через 3 месяца на фоне низкодозированного препарата, аналогичный лечебный эффект при применении ультранизкодозированного средства достигался не ранее 9 месяцев терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова О. Л., Говоруха И. З., Гриценко Л. З., Чайка К. В. Микробиология репродуктивного тракта здоровой женщины. М. : МедПросвита, 2015. С. 146–237.
2. Балан В. Е., Ковалева Л. В. Урогенитальные расстройства в климактерии: особенности лечения // Гинекология. 2014. № 1. С. 81–84.
3. Глазунова А. В., Юренева С. В. Вагинальная атрофия: этиологические аспекты и современные подходы терапии // Лечащий врач. 2014. № 3. С. 57–62.
4. Аполихина И. А., Горбунова Е. А. Клинико-морфологические аспекты вульво-вагинальной атрофии // Мед. совет. 2014. № 9. С. 110–117.
5. Радзинский В. Е., Тигиева А. В. Вульвовагинальные болезни: возможности патогенетической терапии // Эффектив. фармакотерапия. 2014. № 45. С. 38–42.
6. Position statement: Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society Menopause // North American Menopause Society Menopause. 2013. Is. 9. P. 888–902.
7. Тютюнник В. Л., Михайлова О. И., Меджидова М. К. Неспецифический вагинит: этиология, патогенез, клиника, диагностика, современные принципы лечения // Акушерство и гинекология. 2011. № 7 (2). С. 92–96.
8. Радзинский В. Е., Тигиева А. В. Вульвовагинальные болезни: возможности патогенетической терапии // Эффектив. фармакотерапия. 2014. № 45. С. 38–42.
9. Bachmann G., Santen R. Clinical manifestations and diagnosis of vaginal atrophy // UpToDate. 2009. URL: <https://www.uptodate.com/contents/>.
10. Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте : клинич. рек. М., 2016.
11. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин : федер. клинич. рек. М., 2013.
12. Baber R., Panay N., Fenton N. IMS recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // Climacteric. 2016. № 19 (2). P. 109–150.
13. Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз. М. : Мед. информ. агентство, 2012. 472 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Обоскалова Татьяна Анатольевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург; e-mail: oboskalova.tat@yandex.ru.

Коваль Марина Владимировна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург; e-mail: marinakoval1203@gmail.com.

ABOUT THE AUTHORS

Tatyana A. Oboskalova – Doctor of Science (Medicine), Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Urals State Medical University, Yekaterinburg; e-mail: oboskalova.tat@yandex.ru.

Marina V. Koval – Postgraduate, Department of Obstetrics and Gynecology, Urals State Medical University, Yekaterinburg; e-mail: marinakoval1203@gmail.com.

АЛГОРИТМ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ СПИДОМ

А. А. Гаус, Н. В. Климова, У. Б. Ильина

Цель – разработка и обоснование алгоритма рентгенодиагностического обследования больных с синдромом приобретенного иммунодефицита с подозрением на острую хирургическую патологию органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Изучены данные лучевых методов исследований 92 пациентов больных СПИДом – мужчин 70 % ($n = 64$), женщин 30 % ($n = 28$), находившихся на лечении в хирургическом отделении с острой хирургической патологией брюшной полости и забрюшинного пространства. Использование мульти-спиральной компьютерной томографии в диагностике острой абдоминальной патологии у больных СПИДом имеет высокую чувствительность – 99,5 %, специфичность – 92 %.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, острая хирургическая патология брюшной полости, алгоритм лучевой диагностики, компьютерная рентгеновская томография.

ВВЕДЕНИЕ

Острый живот – собирательный синдром экстренной абдоминальной хирургической патологии, включающий в себя массу различных заболеваний, сопровождающихся внезапной болью в животе [1], требующей неотложных лечебных мероприятий.

В настоящее время лечение острой абдоминальной патологии у больных иммунодефицитом (СПИДом) остается актуальной проблемой для хирургов. Заболевания у этих пациентов протекают значительно тяжелее из-за наличия критического иммунодефицита, а также всегда атипично на фоне генерализованных микст-патологий, приводящих к перфорациям кишечника, кровотечениям и непроходимости. При этом клико-лабораторная диагностика крайне сложна из-за «конкурирующей патологии и слабого иммунного ответа» у больных с терминальной стадией ВИЧ-инфекции [2–3]. По данным ряда зарубежных и российских авторов ошибки в лечении острой абдоминальной хирургической патологии у больных СПИДом, в том числе и диагностические, достигают 22 % [4]. В этой ситуации

на начальном этапе целесообразно отойти от крайне сложной, зачастую невозможной нозологической диагностики, а прибегнуть к синдромальной, включающей в себя: синдромы острой кишечной непроходимости; распространенного воспалительного процесса брюшной полости; отграниченного воспалительного процесса брюшной полости и перфорации полого органа. Дальнейшая диагностическая тактика должна быть преимущественно нацелена на проведение высокоинформативных визуализационных методов исследования, позволяющих получать исчерпывающую информацию при минимальных временных затратах.

До настоящего времени были предложены несколько рентгенодиагностических алгоритмов обследования больных с синдромом острого живота [4], которые явно требуют пересмотра в случае с больными СПИДом. Использование в арсенале всех ранее предложенных методов исследования значительно удлиняют, а в некоторых случаях запутывают и без того сложную нозологическую диагностику. К примеру, возмож-

X-RAY DIAGNOSTICS ALGORITHM FOR ACUTE SURGICAL ABDOMINAL PATHOLOGY IN PATIENTS WITH AIDS

A. A. Gaus, N. V. Klimova, U. B. Ilina

The study was designed to develop and justify an X-ray diagnostics algorithm for patients with AIDS and suspected acute surgical pathology of abdominal cavity organs and retroperitoneal space. The data of radiological methods diagnostics of 92 patients with AIDS: men 70 % ($n = 64$) and women 30 % ($n = 28$) are studied. These patients were on treatment in the surgical department with acute surgical pathology of abdominal cavity organs and retroperitoneal space. The obtained information reveals that the use of multispiral computed tomography in the diagnosis of acute abdominal pathology in AIDS patients has a high sensitivity of 99.5 % and specificity of 92 %.

Keywords: HIV infection, acute surgical abdominal pathology, X-ray diagnostics algorithm, computer X-ray tomography.

ности обзорной рентгенографии органов брюшной полости у этих больных сводятся к диагностике синдромов перфорации полого органа и кишечной непроходимости. Возможности УЗИ вообще резко ограничены при наличии синдрома распространенного воспалительного процесса брюшной полости. Контрастное исследование желудочно-кишечного тракта (пассаж бария) используется преимущественно для определения уровня стеноза тонкой кишки, фистулография – при наличии наружных свищей в послеоперационном периоде, которую более целесообразно проводить в сочетании с компьютерной томографией (КТ).

Метод мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) позволяет быстро получить изображение органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза одновременно. При этом внутривенное болюсное контрастирование является обязательной частью протокола обследования. В случае необходимости методики можно дополнить водным контрастированием желудка, тонкой кишки, фистулографией, а также лечебными манипуляциями под КТ-контролем: чрескожной аспирацией патологических жидкостных скоплений, дренированием абсцессов, установкой нефростом, холецистостом, холангиостом и т. д. В национальных рекомендациях (2015) по диагностике перфоративной язвы рекомендовано приоритетное проведение КТ брюшной полости, так как данное исследование имеет высокую диагностическую точность – 98 %, при этом уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств 1а). КТ позволяет выявить: свободный газ, свободную жидкость в брюшной полости, утолщение желудочной или дуоденальной стенок в зоне язвы, обнаружить язву и перфоративное отверстие.

Метод магнитнорезонансной томографии (МРТ) не относится к диагностическим исследованиям в экстренной ситуации, поскольку пациенты с синдромом острого живота в силу тяжести своего состояния не могут длительно находиться в вынужденном положении, а также четко и своевременно выполнять команды по дыханию. В результате информативность исследования значительно снижается. Однако уникальность этого метода, его многоплановость, обуславливают важную роль МРТ при обследовании больных с неясной патологией органов брюшной полости, забрюшинного пространства и особенно органов малого таза.

В связи с этим создается необходимость разработки алгоритма лучевой диагностики острой абдоминальной хирургической патологии у больных с терминальной стадией ВИЧ-инфекции, основанного на целесообразности использования возможностей различных методов.

Цель – разработка и обоснование алгоритма рентгенодиагностического обследования больных с синдромом приобретенного иммунодефицита с подозрением на острую хирургическую патологию органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В БУ «Сургутская окружная клиническая больница» были изучены данные лучевых методов исследований 92 пациентов больных СПИДом в возрасте от 25 до 48 лет: мужчин – 70 % (n = 64), женщин – 30 % (n = 28), находившихся на лечении в хирургическом отделении за период с 2010 по 2017 год с острой хирургической патологией брюшной полости и забрюшин-

ного пространства. Все пациенты поступили в приемное отделение хирургического профиля с синдромом острого живота, из которых острая кишечная непроходимость наблюдалась в 38 % (n = 35); перитонит – в 19 % (n = 18); абсцессы брюшной полости – в 42 % (n = 39); перфорация полого органа – в 32 % (n = 29).

На начальном этапе им были выполнены ультразвуковое исследование (УЗИ) и рентгенография органов брюшной полости. Однако визуализация исследуемой зоны была значительно затруднена из-за гиперпневматоза кишечника у больных СПИДом. Это связано с длительным тотальным поражением всех отделов ЖКТ. В начале это прямое воздействие вируса на лимфоидную ткань кишечника и угнетение слизистого иммунитета оболочек желудочно-кишечного тракта к воздействию возбудителей банальных инфекций. В терминальных стадиях ВИЧ-инфекции – развитие различных сочетаний (микстов) оппортунистических инфекций и опухолей [5–6]. Развивающиеся при этом гиперпневматизация кишечника и наличие свободной жидкости в брюшной полости существенным образом ухудшают визуализацию как при обзорной рентгенографии органов брюшной полости, так и при сонографии.

При выполнении обзорной рентгенографии органов брюшной полости целесообразно помимо исследования в горизонтальном положении пациента с вертикальным направлением луча и оптимальной экспозицией использовать рентгенограммы в положении стоя или лежа на левом боку, так как только при таких условиях можно выявить свободный газ и горизонтальные уровни жидкости в петлях кишечника. Кроме того, у пациентов с терминальной стадией ВИЧ-инфекции необходимо выполнять и рентгенографию грудной клетки, при которой не всегда выявляется весь спектр изменений, особенно мелкие субплевральные абсцессы и патология средостения [7–8].

У больных СПИДом УЗИ использовалось преимущественно в диагностике патологии печени и почек. Как известно, качество и результативность УЗИ зависят от профессионального опыта специалиста. Изменения, которые были не замечены и недооценены во время исследования, не фиксируются и их нельзя повторно изучить. Но даже при самом высоком профессионализме врача УЗИ существуют ограничения метода в изучении труднодоступных анатомических зон.

Чувствительность рентгенографии органов брюшной полости у больных СПИДом составила 32 % (расчеты проводились по стандартной методике), УЗИ – 66 % специфичность – 33 % и 52 % соответственно.

Контрастные методы исследования желудочно-кишечного тракта у этой категории больных проводились лишь в 14 % случаев (n = 3) (с чувствительностью 36 %, специфичностью – 39 %) и, как показали наши исследования, только отсрочивали необходимое хирургическое вмешательство. Кроме того, следует обязательно учитывать, что у больных СПИДом достаточно часто встречается перфорация стенки кишки, при которой использование пассажа бария противопоказано [6, 9].

В 86 % случаев (n = 79) пациентам выполнялась МСКТ грудной и брюшной полости с «захватом» малого таза на аппарате Toshiba Aquilion 64 (Япония) по традиционной методике с болюсным трехфазным усилением, что крайне важно в диагностике распространенного полиорганного поражения у больных СПИДом. Исследование позволяло проводить четкую топическую диагностику острой абдоминальной хирургической

патологии, ее выраженности и распространенности, а также установить вовлечение в патологический процесс других органов. Постпроцессинговая обработка изображений в оценке данных при острой абдоминальной патологии являлась важным и необходимым этапом обследования. При планировании хирургического лечения выполнялись различные виды реконструкций (мультипланарные, криволинейные, 3Д с элементами виртуального моделирования области оперативного вмешательства), которые в совокупности давали целостное представление об исследуемой зоне, а также возможность определения тактики лечения и доступы к хирургическому вмешательству.

Больным с терминальной стадией ВИЧ-инфекции с синдромом острого живота необходимо использовать МСКТ в алгоритме лучевой диагностики, поскольку исследование быстро, одномоментно, достоверно позволяет выявить все микст-патологии брюшной полости у этих больных: внеорганные абсцессы, панкреонекрозы с затеками воспалительной жидкости, перитониты, опухоли, кишечную непроходимость, перфорацию полого органа, тромбозы сосудов и т. д. Чувствительность метода составила 99,5 %, специфичность – 92 %.

MPT с болюсным контрастным усилением проводилось как дополнительный метод исследования в 7 % (n = 7) для выбора хирургической тактики лечения абсцессов печени и селезенки. Постпроцессинговая обработка данных осуществлялась также на рабочей станции врача с использованием мультипланарных реформаций.

Топическое соотношение абсцесса с сосудами печени определяется при контрастном болюсном усилении гепатоспецифическим препаратом в аортальную и порталную фазы, в гепатобилиарную фазу четко выявлялись гепатобилиарные свищи.

Выявление данных свищей имеет принципиальное клиническое значение, поскольку самопроизвольное дренирование абсцессов в выносящую билиарную систему свидетельствует о благоприятном течении гнойного процесса и не требует хирургического лечения. Метод MPT также достоверно позволял дифференцировать множественные инфаркты и абсцессы селезенки, что принципиально важно в выборе тактики хирургического лечения: консервативное или спленэктомия. Чувствительность метода составила 99,5 %, специфичность – 97 % (статистическая обработка материала проведена по стандартной методике).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных СПИДом с острой абдоминальной хирургической патологией, целесообразно на начальном этапе выделить четыре наиболее часто встречающихся клинических синдрома:

1. Синдром острой кишечной непроходимости.
2. Синдром распространенного воспалительного процесса брюшной полости (перитонит).
3. Синдром отграниченного воспалительного процесса брюшной полости (абсцесс).
4. Синдром перфорации полого органа.

Исходя из наличия того или иного синдрома, алгоритм обследования данной категории больных должен определяться в зависимости от ожидаемой информативности визуализационных методов. Так, при кишечной непроходимости у больных СПИДом

после обзорной рентгенографии органов брюшной полости следует выполнять МСКТ, поскольку дифференцировать вид данной патологии у этих пациентов крайне сложно. Особенно трудна диагностика динамической кишечной непроходимости, возникающей при тромбозе мезентериальных сосудов (6,5 %, n = 6). По данным МСКТ кроме наличия самого тромба достоверно выявляются признаки ишемического поражения стенки кишки в виде: утолщения; появление в кишечной стенке пузырьков газа; наличия небольшого количества жидкости в клетчатке брюшной полости. В данной ситуации основным методом диагностики, несомненно, является МСКТ с контрастным болюсным усилением, поскольку чувствительность метода составляет 92 %, специфичность – 86 %, в то время как УЗИ значительно уступает по этим параметрам (25 % и 22 % соответственно).

Кроме того, дифференциальная диагностика механической кишечной непроходимости без данных МСКТ также невозможна, поскольку у больных СПИДом могут наблюдаться как инвагинации кишки (4,3 %, n = 4), так и опухоли (13 %, n = 12), чаще всего лимфомы (20,6 %, n = 19). В данном случае основным методом диагностики, определяющим тактику хирургического лечения, является именно МСКТ.

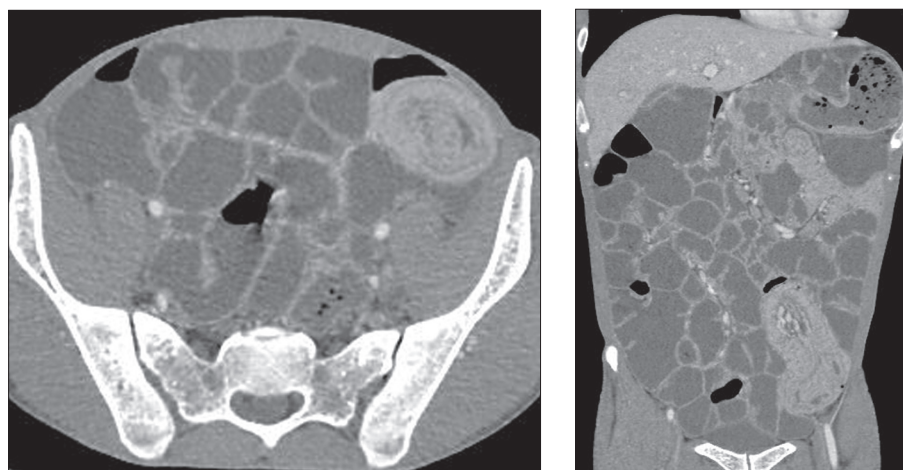
Клинический случай. Пациент В., 31 год, с терминальной стадией ВИЧ-инфекции поступил в приемное отделение хирургического стационара с выраженным вздутием, болями в животе и симптомами общей интоксикации. У больного имела место ВИЧ-инфекция 3Б стадии. При рентгеновском исследовании органов брюшной полости определялись гиперпневматоз, множественные тонкокишечные «арки», пациенту был выставлен диагноз: острая кишечная непроходимость, при этом четко определить тактические решения ведения пациента было сложно. Диагностические возможности УЗИ в данной ситуации были ограничены и неконкретны. По данным МСКТ выявлена тонко-толстокишечная инвагинация (рис. 1 а, б), крайне редкая патология для взрослых, у больных с ВИЧ-инфекцией она связана с наличием хронического воспаления и гиперплазии лимфоидной ткани.

Консервативная терапия была эффективной, общее состояние пациента улучшилось, при контрольном исследовании МСКТ отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров инфильтрата, а также улучшения клинической картины. В отдаленном периоде (через 2 недели) вновь возникли боли в животе, вздутие. По данным рентгенографии брюшной полости – гиперпневматоз кишечника, по МСКТ – перфорация полого органа (рис. 2 а, б).

Пациенту проведено хирургическое лечение (лапаротомия, ушивание отверстия перфорации кишечника). Послеоперационный период протекал удовлетворительно, больной выписан с улучшением.

Таким образом, при синдроме распространенного воспаления, по нашему мнению, следует сразу выполнять МСКТ.

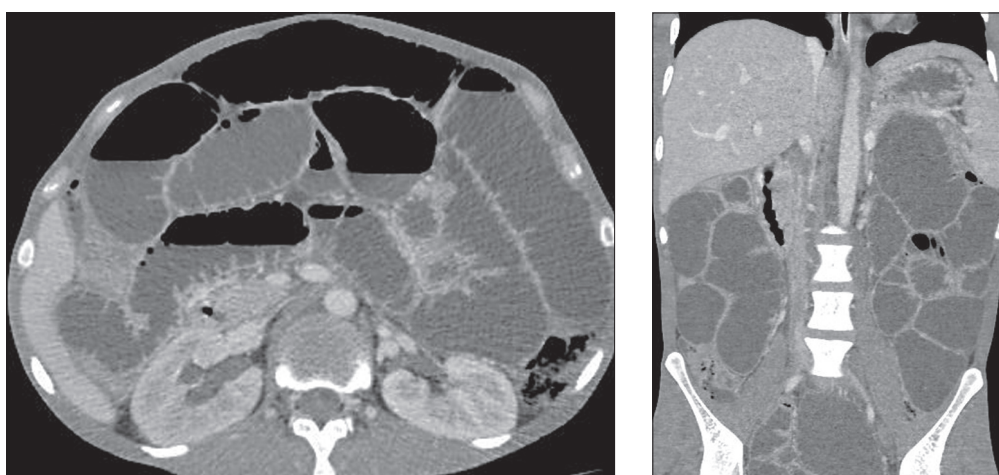
Клинический случай. Пациент З., 29 лет, поступил в приемное отделение хирургического стационара с абдоминальной болью, рвотой, общей интоксикацией. В анамнезе у больного ВИЧ-инфекция, 4-я стадия. При рентгеновском исследовании органов брюшной полости определялись гиперпневматоз тонкой кишки, подвздошные мышцы четко не визуализировались, что свидетельствовало о наличии свободной жидко-



а

б

Рис. 1 а, б. МСКТ брюшной полости больного В., 31 год, с контрастным болюсным усилением в венозную фазу контрастирования. Тонко-толстокишечная инвагинация, симптом «мишени» в проекции подвздошной кишки (стрелки)



а

б

Рис. 2 а, б. МСКТ брюшной полости больного В., 31 год, с контрастным болюсным усилением в венозную фазу контрастирования. Перфорация полого органа, наличие свободного газа в брюшной полости забрюшинном пространстве (стрелки)

сти в брюшной полости, признаков наличия конкрементов в желчных и мочевых путях не определялось. При УЗИ диагностированы признаки гепатомегалии, а также наличие жидкости в брюшной полости, поджелудочная железа четко не определялась. По данным КТ выявлен панкреонекроз с наличием распространенных затеков инфицированной воспалительной жидкости (рис. 3 а, б), которые успешно дренированы с использованием малоинвазивных технологий. Пациент выписан с положительной динамикой.

В случае синдрома ограниченного воспаления первым этапом целесообразно проводить УЗИ брюшной полости, однако характерное для этой категории больных вздутие кишечника может стать помехой в исследовании, и информативность его значительно падает. МСКТ в данной ситуации проводится вторым этапом для планирования объема и характера оперативного лечения. Кроме того, пункцию гнойников у больных СПИДом целесообразно проводить именно под КТ-контролем с использованием системы навигации в условиях виртуального моделирования.

Клинический случай. Пациент Р., 32 года, поступил в приемное отделение хирургического стационара с признаками острого живота, гипертермией, общей интоксикацией, похуданием. В анамнезе у больного ВИЧ-инфекция, 3Б стадия. При рентгеновском исследовании

органов брюшной полости определялись единичные тонкокишечные «арки» над входом в полость малого таза справа, подвздошные мышцы визуализировались довольно четко, признаков наличия конкрементов в желчных и мочевых путях не определялось. При УЗИ диагностированы признаки гепатоспленомегалии, причина острой боли в животе не выявлена. По данным КТ выявлен межпетельный абсцесс в брюшной полости с признаками сдавления петель тонкой кишки (рис. 4 а, б), который был дренирован под КТ-контролем, пациент выписан с положительной динамикой.

Синдром перфорации полого органа у больных СПИДом клинически не является основным, поскольку практически всегда замаскирован синдромом распространенного или отграниченного воспаления брюшной полости. В результате этого перфорация зачастую является «случайной находкой» на фоне более грозных ее осложнений, свидетельствует о наличии микст-синдромальной клинической картины у этих больных.

На основании проведенных исследований был разработан алгоритм лучевой диагностики острой абдоминальной хирургической патологии у больных СПИДом с различными клиническими синдромами (табл. 1).

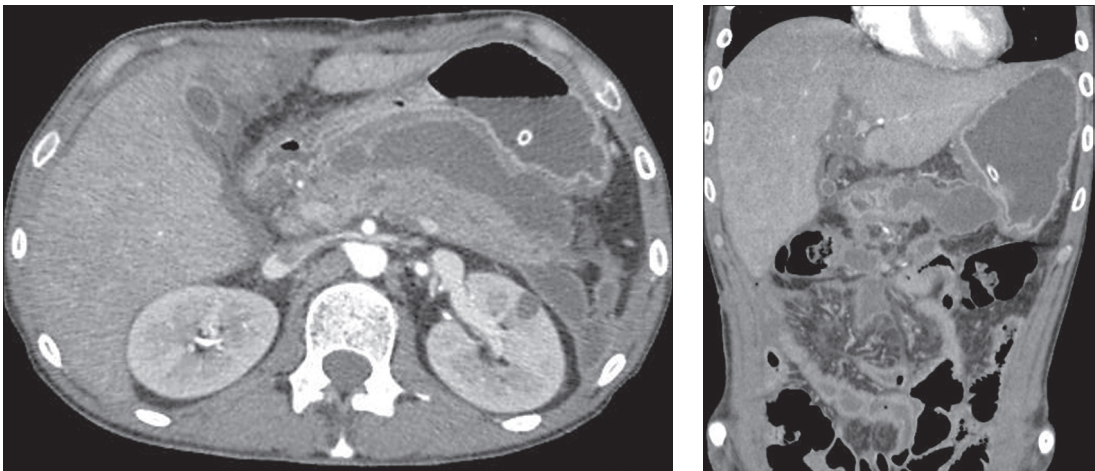


Рис. 3 а, б. МСКТ брюшной полости больного З., 29 лет, с контрастным болюсным усилением в артериальную фазу контрастирования. Панкреонекроз, затеки воспалительной жидкости (стрелки)

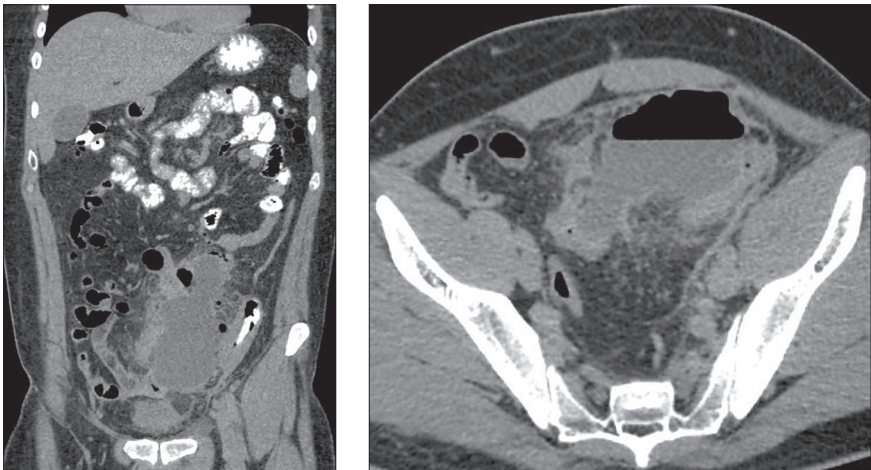


Рис. 4 а, б. МСКТ брюшной полости больного Р., 32 года, с контрастным болюсным усилением в отсроченную фазу контрастирования. Межпетельный абсцесс левой половины брюшной полости (стрелки)

Таблица 1

Алгоритм лучевой диагностики острой абдоминальной хирургической патологии у больных СПИДом

Острый живот у больных СПИДом			
Синдром острой кишечной непроходимости	Синдром перфорации полого органа	Синдром распространенного воспаления ОБП	Синдром отграниченного воспаления ОБП
Обзорная рентгенография ОБП	Обзорная рентгенография ОБП	Обзорная рентгенография ОБП	УЗИ ОБП
МСКТ ОБП	МСКТ ОБП	МСКТ ОБП	МСКТ ОБП
Послеоперационная рентгенография ОБП с контрастированием (при необходимости для контроля ликвидации многоуровневой кишечной непроходимости)	–	Послеоперационный КТ-контроль ОБП	Дренирование абсцесса под КТ-контролем
–	–	–	Послеоперационная фистулография (при необходимости для контроля дренирования гнойника)

Обоснованный выбор тактики хирургического лечения, основанный на данных высокоинформативных методов рентгенодиагностики, является залогом успеха лечения острой абдоминальной патологии у больных СПИДом. Мы считаем, что при синдроме острого живота у больных СПИДом в качестве основного метода, а также в качестве активного поиска микст-патологии брюшной полости и забрюшинного пространства необходимо проводить МСКТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При острой абдоминальной патологии у больных СПИДом приоритетной является синдромальная клиническая диагностика, а не нозологическая.

2. После установления клинического синдрома в дальнейшем целесообразно использовать предложенный алгоритм лучевой диагностики острого живота.

3. Методом выбора в диагностике острой абдоминальной патологии у больных СПИДом является МСКТ, поскольку имеет чувствительность – 99,5 %, специфичность – 92 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крестин Г. П., Чойке П. Л. Острый живот: визуализационные методы диагностики. М. : ГЭОТАР-Медцина, 2000. 349 с.
2. Савельева Т. В., Трофимова Т. Н., Гинзберг Д. М. Особенности абдоминальной патологии у ВИЧ-инфицированных с клинической картиной «острого живота» – возможности лучевых методов диагностики (МСКТ и МРТ) // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2011. Т. 2. № 3. С. 31–36.
3. Савельева Т. В., Трофимова Т. Н., Рассохина В. В. Лучевая диагностика изменений брюшной полости и забрюшинного пространства у ВИЧ-инфицированных пациентов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2010. Т. 2. № 3. С. 15–22.
4. Блувштейн Г. А., Мозеров С. А., Кулаков А. А. Клинико-морфологические аспекты хирургических ошибок и осложнений у больных ВИЧ/СПИД // Изв. высш. учеб. заведений. Поволж. регион. Мед. науки. 2010. № 4 (16). С. 61–72.
5. Crothers K., Thompson B. W. et al. HIV-associated lung infections and complications in the era of combination antiretroviral therapy // Seattle : Washington : USA : Lung HIV Study ; Division of Pulmonary and Critical Care ; Department of Internal Medicine ; University of Washington, 2011. V. 19.
6. Гаус А. А., Климова Н. В., Дарвин В. В. Определение тактики лечения острых хирургических инфекций у больных СПИДом на основании клинико-диагностических данных // Вестник СурГУ. Медицина. 2017. № 1 (31). С. 16–26.
7. Покровский В. В. и др. ВИЧ-инфекция // Информ. бюл. ФНМЦ ПБ СПИД Роспотребнадзора. 2012. № 36. 52 с.
8. Климова Н. В., Гаус А. А., Зинченко О. А., Ильина У. Б. Возможности комплексной лучевой диагностики местных хирургических процессов у больных с терминальной стадией ВИЧ-инфекции // Радиология и практика. 2014. № 4 (46). С. 18–28.
9. Климова Н. В., Дарвин В. В., Гаус А. А., Зинченко О. А., Ильина У. Б., Кабанов А. А. Рентгеноморфологические особенности течения панкреонекроза у больных с терминальной стадией ВИЧ-инфекции по данным МСКТ и МРТ // Лучевая диагностика и терапия. 2014. № 3 (5). С. 76–73.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гаус Анна Алексеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, Сургутский государственный университет, врач-рентгенолог рентгенологического отделения, Сургутская окружная клиническая больница; e-mail: gaa_74_78@mail.ru.

Климова Наталья Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии, Сургутский государственный университет, заведующая рентгенологическим отделением, Сургутская окружная клиническая больница; e-mail: knv@mail.ru.

Ильина Ульяна Богдановна – врач-рентгенолог рентгенологического отделения, Сургутская окружная клиническая больница; e-mail: krusan.ub@gmail.com.

ABOUT THE AUTHORS

Anna A. Gaus – PhD (Medicine), Assistant Professor, Hospital Surgery Department, Surgut State University, Radiologist, Department of Radiology, Surgut Regional Clinical Hospital; e-mail: gaa_74_78@mail.ru.

Natalya V. Klimova – Doctor of Science (Medicine), Professor, Hospital Surgery Department, Surgut State University, Head, Department of Radiology, Surgut Regional Clinical Hospital; e-mail: knv@mail.ru.

Ulyana B. Ilina – Radiologist, Department of Radiology, Surgut Regional Clinical Hospital; e-mail: krusan.ub@gmail.com.

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ НА СТАДИИ ДИСПЛАЗИИ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ: ГЕНДЕРНЫЕ, ВОЗРАСТНЫЕ И МЕТРОЛОГИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

О. В. Деге, В. В. Дарвин, Е. Г. Алмазова, Ю. Е. Деге

Цель – выявление особенностей эпидемиологии, метрологии и морфологии колоректальных эпителиальных новообразований на стадии дисплазии легкой степени. Из 8 294 видеокколоноскопий были выделены 2 группы: пациенты без дисплазии и эпителиального рака и обследуемые с дисплазией легкой степени. Среди них выявлены статистически достоверные гендерные, топографоанатомические, метрологические, морфологические различия.

Ключевые слова: колоректальные эпителиальные новообразования, дисплазия, неоплазия.

ВВЕДЕНИЕ

В отличие от скептического отношения к скринингу рака на стадии бессимптомного течения, мы придерживаемся тезиса национальных рекомендаций: «Колоноскопия – золотой стандарт скрининга колоректального рака (КРР)» [1–2]. Одним из важнейших морфологических критериев, описывающих предопухолевый период, предрак, является дисплазия. При этом возможность возникновения злокачественных новообразований без предраковых стадий не подвергается сомнению. Актуальными вопросами и проблемами является верификация и дифференциальная диагностика патоморфологами пограничных процессов воспаления и дисплазии легкой степени [3]. В настоящее время термин «дисплазия» применяется только при выявлении неопластических изменений эпителия без инвазивного роста, т. е. в качестве синонима термина «интраэпителиальная неоплазия» (ИЭН) или «внутриэпителиальная неоплазия» (ВЭН) легкой степени [4–5]. В этом же контексте иногда используется также термин

«клеточная атипия» [3]. Случаи ВЭН легкой степени или колоректальных эпителиальных новообразований (КРЭН) с дисплазией легкой степени (ДЛС) не являются обязательными необратимыми изменениями, приводящими к последующей онкологической трансформации. Также ранние стадии диспластических изменений часто имеют затрудненную и неоднозначную трактовку в дифференциальной диагностике с воспалительными процессами [3]. При ДЛС способность к дифференцировке эпителиальных клеток нарушается незначительно. Дисплазия легкой степени характеризуется небольшой пролиферацией эпителия, при этом нет выраженных структурных изменений ядра и цитоплазмы [3–4, 6]. В зависимости от преобладания трубчатых или ворсинчатых структур архитектура аденоматозной колоректальной эпителиальной неоплазии (КРЭН) проходит три последовательных гистологических стадии: тубулярная, тубуло-виллезная и виллезная [4, 6–7]. Гистопатологические типы аденом имеют пря-

COLORECTAL EPITHELIAL NEOPLASMS AT STAGE OF LOW-GRADE DYSPLASIA: GENDER, AGE AND METROLOGICAL DIFFERENCES IN ENDOSCOPIC DIAGNOSIS

O. V. Dege, V. V. Darvin, E. G. Almazova, Yu. E. Dege

The aim of the article is to research epidemiological, metrological and morphological features of colorectal epithelial neoplasms at the stage of low-grade dysplasia. Two groups were formed according to results of 8294 videocolonoscopies: patients without dysplasia and epithelial cancer, and the examined with low-grade dysplasia. Statistically significant gender, topographical anatomical, metrological, morphological differences are revealed among them.

Keywords: colorectal epithelial neoplasms, dysplasia, neoplasia.

мую корреляционную зависимость со степенью дисплазии и размерами КРЭН. Темпы роста различных по форме, размерам и гистологическому строению КРЭН имеют свои особенности и существенно отличаются. В отечественных работах изменение морфологического строения КРЭН в 41,1 % случаев не сопровождалось увеличением размеров новообразований, что детерминирует их обязательное гистологическое исследование [8–9]. Редко встречающиеся зубчатые аденомы (ЗА) имеют признаки как гиперпластического, так и аденоматозного эпителиального образования и также подвержены дисплазии [4, 10–11]. В настоящее время выделены группы и факторы риска малигнизации эпителиальных новообразований толстой кишки (ЭНТК), разработаны прогностические критерии и методики полипэктомий, эндоскопических резекций (ЭР) слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) [7, 12]. Несмотря на то, что слабая степень дисплазии не является обязательной в онкогенезе, вопросы прогрессирования дисплазии легкой степени в более тяжелые формы в зависимости от пола, локализации и размера не сняты с повестки дня [3, 8]. Эти факты явились причиной проведения данного исследования.

Цель работы – установить возможные особенности эпидемиологии, метрологии и морфологических характеристик колоректальных эпителиальных новообразований на стадии дисплазией легкой степени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведена ретроспективная оценка результатов эндоскопических полипэктомий и эндоскопических резекций слизистой оболочки толстой кишки при обнаружении эпителиальных новообразований толстой кишки (ЭНТК) с дисплазией легкой степени (ДЛС). Работа основана на результатах 8 294 видеоколоноскопий. Метод – сплошная выборка за 2012–2014 гг. Все пациенты с результатами колоноскопий и морфологи-

ческих исследований были разделены на две группы. Первую группу составили пациенты с 8 104 видеоколоноскопиями, при которых не было выявлено ни дисплазии любой степени, ни эпителиального рака. Вторую группу составили пациенты с 190 видеоколоноскопиями, при последующем морфологическом исследовании у которых была выявлена дисплазия легкой степени. Мы использовали эндоскопическую тактику радикального удаления выявленных КРЭН всех размеров при отсутствии медицинских противопоказаний и показаний к хирургическому лечению [8, 10, 12]. Для трактовки результатов эндоскопических исследований применялась Парижская классификация эпителиальных новообразований [13]. При интерпретации результатов гистологических исследований использовалась международная гистологическая классификация опухолей толстой и прямой кишки, Венская классификация гастроинтестинальных эпителиальных неоплазий и цитологическая классификация опухолей пищеварительной трубки [4–6]. При статистической обработке данных использовались методики расчета среднего арифметического ($M \pm \sigma$, где M – средний показатель, σ – стандартное отклонение), удельного веса (%). Для выявления достоверности различий по возрасту, полу и между группами исследуемых применялся χ^2 -тест Пирсона [14]. Признаком статистически значимых различий принят уровень значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты с результатами колоноскопий и морфологических исследований за период 2012–2014 гг. были разделены на две группы. В первую включались пациенты с результатами, исключающими дисплазию любой степени и эпителиальный рак толстой кишки (ТК), во вторую – пациенты с ДЛС. Результаты исследований первой группы распределились по возрасту и полу на 9 возрастных подгрупп (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов первой группы по возрасту и полу

	Возрастные группы (лет)									
Пол	10–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80–89	90–99	Всего n_n , (%)
Муж n_n , (%)	30 (0,4)	182 (2,2)	385 (4,8)	454 (5,6)	1 125 (13,9)	814 (10,0)	315 (3,9)	41 (0,5)	4 (0,1)	3 350 (41,3)
Жен. n_n , (%)	38 (0,5)	201 (2,5)	482 (5,9)	797 (9,8)	1 539 (19,0)	1 183 (14,6)	395 (4,9)	105 (1,3)	14 (0,2)	4 754 (58,7)
Всего n_n , (%)	68 (0,9)	383 (4,7)	867 (10,7)	1 251 (15,4)	2 664 (32,9)	1 997 (25,6)	710 (8,8)	146 (1,8)	18 (0,2)	8 104 (100)

Примечание: nn – (number the norm) количество исследований без патологии, (%) – удельный вес.

Абсолютное количество и удельный вес женщин с «результатом норма» $n_n = 4 754$ (58,7 %) преобладал над мужчинами $n_n = 3 350$ (41,3 %). Максимум исследований проводилось у женщин в группах 50–59 лет $n_n = 1 539$ (19,0 %) и 60–69 лет $n_n = 1 183$ (14,6 %). Наибольшие показатели выявлены среди мужчин в группе 50–59 лет $nn = 1 125$ (13,9 %).

Критерием включения в исследование во вторую группу являлись выявленные при колоноскопиях

ЭНТК с ДЛС за аналогичный период. В данную группу были включены 190 пациентов, которым выполнялась тотальная видеоколоноскопия с последующей морфологической верификацией «дисплазия легкой степени». Проведен ретроспективный анализ данной когорты. Пациенты с ДЛС были распределены на 6 возрастных подгрупп (табл. 2).

Распределение пациентов второй группы, ЭНТК с ДЛС по возрасту и полу.

Пол	Возрастные группы (лет)						Всего nd, (%)
	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80–89	
Муж nd, (%)	1 (0,5)	11 (5,8)	45 (23,7)	45 (23,7)	11 (5,8)	1 (0,5)	114 (60)
Жен. nd, (%)	4 (2,1)	9 (4,7)	21 (11,0)	31 (16,3)	10 (5,3)	1 (0,5)	76 (40)
Всего nd, (%)	5 (2,6)	20 (10,5)	66 (34,7)	76 (40,0)	21 (11,1)	2 (1,0)	190 (100)

Примечание: nd – (number the dysplasia) количество выявленных ДЛС, (%) – удельный вес.

Среди пациентов с ДЛС мужчины составили 60 %, женщины – 40 %. Средний возраст женщин $58,74 \pm 10,24$, мужчин $59,41 \pm 8,41$. Три возрастных группы: 60–69 (3,8 %), 70–79 (3,0 %), 50–59 (2,5 %) лет превалировали среди остальных: 40–49 (1,6 %), 80–89 (1,0 %), 30–39 (0,6 %) по процентному соотношению ДЛС от общего числа обследованных с результатами, исключающими дисплазию любой степени и эпителиальный рак. Выявлены общие возрастные негендерные

статистически достоверные отличия ($p < 0,01$) группы 30–39 лет с группами: 50–59, 60–69, 70–79 лет; 50–59 и 60–69 лет ($p < 0,05$); 40–49 и 30–39 лет. Негендерных отличий ($p > 0,05$) при сравнении группы 50–59 лет с группами 40–49, 70–79, 80–89 лет; группы 60–69 лет с группами 70–79 и 80–89 лет не выявлено. Выявлено преобладание ЭНТК с ДЛС у мужчин во всех возрастных группах за исключением групп 30–39 и 80–89 лет (рис. 1).

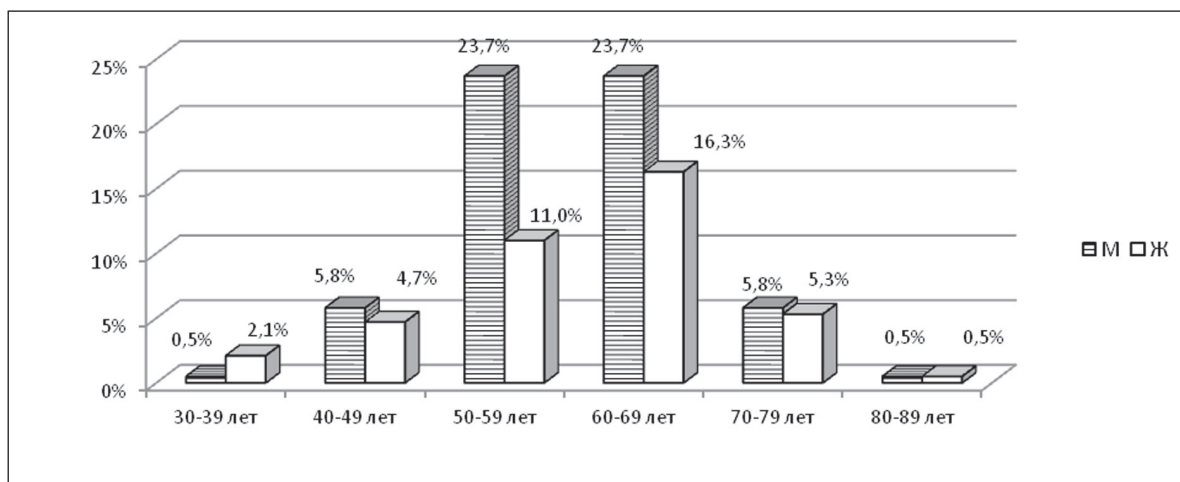


Рис. 1. Удельный вес пациентов с дисплазией легкой степени в разных возрастно-половых группах от общего числа пациентов с дисплазией легкой степени

Доминирование удельного веса среди мужчин найдено в двух возрастных группах 50–59 и 60–69 лет с одинаковыми показателями $n_d = 45$ (23,7 %). Особенно заметно гендерное превалирование показателей ДЛС у мужчин в возрастной группе 50–59 лет, где их удельный вес преобладает над женским на 12,7 %. Среди женских групп преобладал удельный вес 60–69 лет $n_d = 31$ (16,3 %). В трех группах: 10–19, 20–29 и 90–99 лет не выявлено ни одного случая КРЭН с ДЛС. Среди мужчин возрастные негендерные отличия по результатам χ^2 -теста ($p < 0,01$) выявлены: между группами 30–39 и 50–59 лет; среди женщин – между группами 50–59 и 60–69 лет. Статистически достоверные гендерные отличия подтверждены только в двух разновозрастных группах: 50–59 и 60–69 лет.

Распределение пациентов по половинам и отделам толстой кишки (ТК) в зависимости от пола с ре-

зультатами колоноскопий и морфологических исследований, исключающих дисплазию любой степени и эпителиальный рак, произошло следующим образом. Общее негендерное доминирование правой половины ТК над левой $n_p = 3\,994$ (49,3 %) оказалось незначительным $n_n = 116$ (1,4 %). Выявлено значительное преобладание исследований с отсутствием дисплазии в правых $n_p = 2\,402$ (29,6 %) и левых $n_n = 2\,352$ (29,1 %) среди женщин, над правыми $n_p = 1\,708$ (21,1 %) и левыми $n_n = 1\,642$ (19,7 %) отделами ТК у мужчин соответственно. При анализе эпителиальных образований с ДЛС оказалось, что преобладающей локализацией является левая половина ТК, негендерное преобладание ($p < 0,01$). ЭНТК с ДЛС преобладают у мужчин: выявлено достоверное гендерное преобладание ($p < 0,01$) как в левой, так и правой половинах ТК (рис. 2).

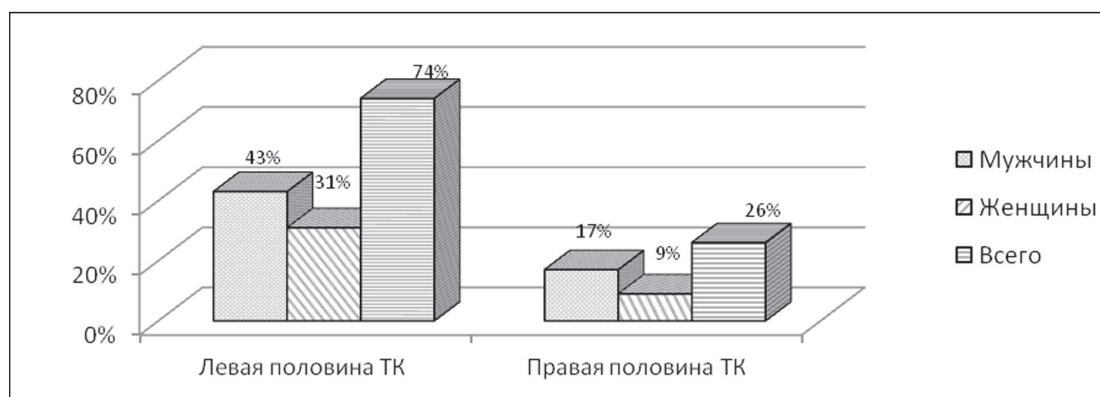


Рис. 2. Удельный вес пациентов с ДЛС в разных половинах ТК в зависимости от пола

Распределение удельного веса пациентов по отделам ТК в зависимости от пола с результатами колоноскопии и морфологических исследований, исключающих дисплазию любой степени и эпителиальный рак, произошло следующим образом. Выявлено значительное общее преобладание обследованных женщин $n_n = 4\,754$ (58,7%) над мужчинами $n_n = 3\,350$ (41,3%). В каждой из локализаций гендерная разница np женщин и n_n мужчин составила от 228 до 242 исследований, что эквивалентно $\approx 3\%$ удельного веса.

Анализ локализаций ЭНТК с ДЛС по отделам ТК в зависимости от пола выявил негендерное преобладание ДЛС поражений в сигмовидной кишке над

остальными отделами ТК. Выявлено преобладание удельного веса данной патологии у мужчин над женщинами во всех отделах ТК с максимальной разницей в локализациях сигмовидная и прямая кишка (рис. 3). При сравнении локализации ДЛС поражений «сигмовидная кишка» выявлены статистически достоверное негендерное преобладание ($p < 0,01$) с остальными отделами ТК. Получены гендерные значения χ^2 -теста в локализациях прямая, сигмовидная ($p < 0,01$) и поперечная ободочная кишка ($p < 0,05$). В нисходящем, восходящем и слепом отделах толстой кишки исследование статистически достоверных гендерных различий не выявило ($p > 0,05$).

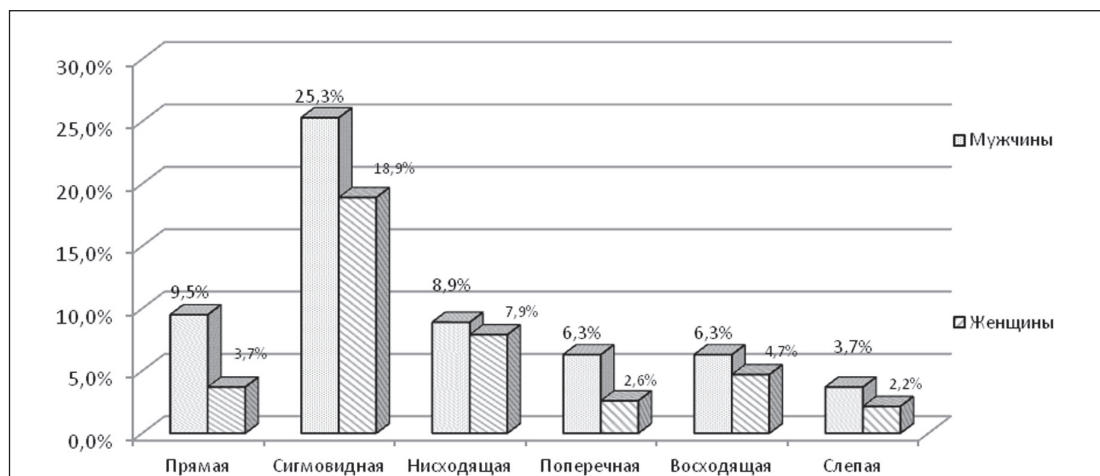


Рис. 3. Удельный вес пациентов с ДЛС по отделам ТК в зависимости от пола

Распределение макроскопических типов КРЭН с ДЛС по полу на полиповидные и неполиповидные типы показано на рис. 4а и 4б. Отмечено доминирование полиповидных типов $n_d = 163$ (85,8%) над неполиповидными $n_d = 27$ (14,2%). Выявлено преобладание удельного веса и достоверное гендерное доминирование полиповидных типов: ($p < 0,01$) у мужчин $n_d = 95$ (50%), $n_n = 1\,675$ над женщинами $n_d = 68$ (35,8%), $n_n = 2\,377$. Среди всех полиповидных типов преобладающим оказался тип «на узком основании» 0-Isr $n_d = 68$ (35,8%). Достоверное негендерное отличие ($p < 0,01$) полиповидных форм: 0-Isr $n_d = 68$ (35,8%) над 0-Is $n_d = 38$ (20%); $n_n = 1\,352$.

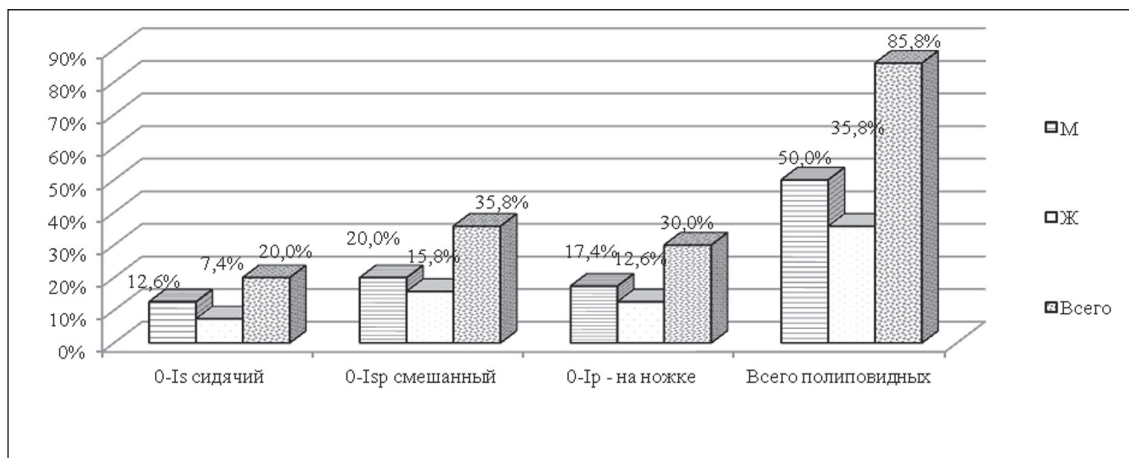
Выявлено доминирование неполиповидных форм у мужчин $n_d = 19$ (10%) над таковыми у женщин $n_d = 8$ (4,2%). Среди неполиповидных форм преобладал «слегка приподнятый» тип 0-IIa $n_d = 22$ (11,6%),

в структуре которого главенствовали латерально распространяющиеся опухоли (ЛСТ) (Laterally spreading tumors – LST), $n_d = 15$ (7,9%). Преобладание удельного веса и достоверное гендерное доминирование ($p < 0,01$) неполиповидных форм у мужчин $n_d = 19$; $n_n = 1\,675$ над женщинами $n_d = 8$; $n_n = 2\,377$. В группе LST гендерное доминирование мужчин $n_d = 10$; $n_n = 811$ над женщинами $n_d = 5$; $np = 1\,215$ также подтверждено ($p < 0,05$).

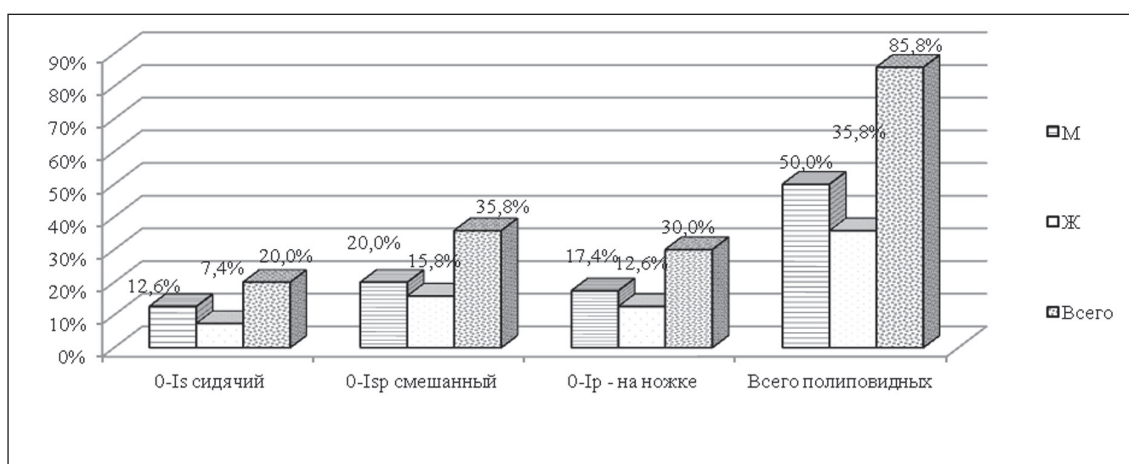
Метрология ЭНТК с ДЛС. Средний размер опухолей составил $3,03 \pm 0,03$ мм. За основные размеры приняты: диаметр головки полиповидного образования, максимальный размер неполиповидного образования. Общий удельный вес основных размеров превалировал у мужчин над женщинами. При исследованиях основных размеров 4–4,9 и 5–5,9 см ЭКРН с ДЛС у женщин не выявлено. Последующих больших разме-

ров не выявлено у обоих полов. Преобладали размеры двух групп $0,5 \geq d \leq 0,8$ см $n_d = 77$ (41%) и $0,9 \geq d \leq 1,9$ см $n_d = 68$ (36%), но общие статистически достоверные негендерные отличия ($p > 0,05$) этих двух групп не выявлены ($n_n = 1\,158$), а относительно остальных размеров подтверждены ($p < 0,01$). Гендерное преобла-

ние ($p < 0,01$) основных размеров: $0,5 \geq d \leq 0,8$ см мужчин $n_d = 46$, $n_n = 463$ над женщинами $n_d = 31$; $n_n = 695$. Аналогичные результаты ($p < 0,01$) получены в группах $0,9 \geq d \leq 1,9$ см: мужчин $n_d = 44$, $n_n = 463$; женщин $n_d = 24$, $n_n = 695$. При соотношении других групп достоверные гендерные отличия не выявлены ($p > 0,05$).



А



Б

Рис. 4А, Б. Распределение: А – полиповидных типов ЭНТК с ДЛС по полу; Б – неполиповидных типов ЭНТК с ДЛС по полу.

а) 0-IIa «слегка-приподнятый»; б) 0-IIb «плоский»; в) 0-IIc «углубленный»;
д) LST «негранулярный приподнятый» 0-IIa; и) LST «гранулярный гомогенный» 0-IIa;
ф) LST «гранулярный смешанный» 0-IIa + Is; г) в том числе всех LST; ж) всего неполиповидных

Дополнительными размерами являются размеры «ножки» или «стебля» полиповидного образования «педункулярного» типа 0-Ip, а также и размеры «шейки» полиповидного образования «на узком основании». Среди размеров «ножек» полиповидных образований «педункулярного» типа превалировал малый $0,5 \geq d \leq 0,8$ см; подтверждено достоверное гендерное преобладание мужчин и негендерные отличия относительно остальных групп ($p < 0,01$). У женщин не выявлено поражений с размерами «ножки» 3–3,9 см. У мужчин не выявлено поражений с размерами «ножки» 5–5,9 см. Последующих размеров нет у обоих полов.

У пациентов обоих полов преобладали малые размеры «шейки» в группах малых размеров $d \leq 0,4$ см $n_d = 38$ (52 %), $0,5 \geq d \leq 0,8$ см $n_d = 29$ (40 %). В обеих этих группах гендерное преобладание мужчин ($p < 0,01$), а достоверные общие негендерные отличия ($p > 0,05$) не выявлены $n_n = 378$. В группах всех размеров у мужчин, за исключением групп $3,0 \geq d \leq 3,9$ см

и более, выявлены негендерные отличия ($p < 0,01$). Большие размеры «шеек» $2,0 \geq d \leq 2,9$ см отсутствовали у женщин, а последующие $3,0 \geq d \leq 3,9$ см и более – у обоих полов. Негендерные отличия малых размеров «шейки» ЭНТК с ДЛС ($p < 0,05$) обнаружены у женщин.

Размеры аденом зубчатого типа: у трех пациентов $n_d = 3 - d \leq 0,4$ см; по одному наблюдению $n_d = 1 - 0,5 \geq d \leq 0,8$ см и $0,9 \geq d \leq 2$ см. Негендерных отличий и гендерной разницы $n_n = 4\,052$ среди аденом зубчатого типа не выявлено.

Морфологическая архитектура ЭКРН. По гистологическому строению доминировал «незубчатый» тип аденом $n_d = 185$ (97,4 %) по сравнению с «зубчатыми» $n_d = 5$ (2,6 %), $n_n = 4\,052$. Между ними определено ($p < 0,01$) негендерное отличие как общее, так среди групп мужчин и групп женщин. Из числа «незубчатых» аденом $n_d = 185$ (97,4 %) преобладали тубулярные (трубчатые) аденомы $n_d = 131$ (69 %). При сравнении последней группы с villous (ворсинчатой) $n_d = 16$ (8,4 %) и смешанной

(тубулярно-виллезной) группами $n_d = 38$ (20 %), $n_n = 1351$ выявлено достоверное негендерное отличие ($p < 0,01$). Установлено преобладание морфологического типа незубчатых аденом среди мужчин $n_d = 113$ (59,5 %) по отношению к женщинам $n_d = 72$ (37,9 %). Гендерное преобладание ($p < 0,01$) аденом тубулярного строения определялось у мужчин $n_d = 75$, $n_n = 558$ над женщинами $n_d = 56$, $n_n = 793$; тубуловиллезного строения у мужчин $n_d = 27$, $n_n = 558$ над женщинами $n_d = 11$, $n_n = 793$.

Редко встречающийся зубчатый тип аденом (ЗА) с признаками легкой дисплазии имел место у пяти $n_d = 5$ пациентов, все они – полиповидные типы. Преобладающая локализация – левые отделы ТК, по два случая $n_d = 2$ – в сигмовидной и нисходящей ободочной кишке. Распределение по полу: один мужчина, четыре женщины. У трех пациентов диагностированы полиповидные поражения «сидячего» типа с гистологической верификацией зубчатой аденомы (ЗА) на «широком основании». У двух исследуемых наблюдали «традиционную» зубчатую аденому (ТЗА) «смешанного» и «педункулярного» типов. Зубчатые ЭКРН с ДЛС обнаружены: у мужчин – $n_d = 1$, $n_n = 1$ 675; у женщин – $n_d = 4$, $n_n = 2$ 377. Гендерных отличий в классе зубчатые аденомы не выявлено ($p > 0,05$).

Анализ сопутствующих онкологических заболеваний. У одного $n_d = 1$ (0,5 %) пациента имел место семейный полипоз. Онкологические заболевания в анамнезе выявлены у $n_d = 17$ (9 %) больных, из них рак: толстой кишки – у 4 человек $n_d = 4$ (2,1 %); легкого – также у четырех $n_d = 4$ (2,1 %); простаты – у двух $n_d = 2$ (1 %); молочных желез – у двух $n_d = 2$ (1 %). Лимфолейкоз, базалиома кожи, рак яичников, раки поджелудочной железы и почек наблюдались по одному случаю $n_d = 1$ (0,5 %), всего $n_d = 5$ (2,6 %). Локализация четырех аденокарцином ТК распределилась по два $n_d = 2$ (1 %) случая левую и правосторонней локализации. Резекция различных отделов ТК в связи с КРР была в трех случаях $n_d = 3$ (1,6 %).

Основными методами удаления при ЭНТК с ДЛС являлась: эндоскопическая полипэктомия – у $n_d = 153$ (81 %); холодная щипцовая биопсия в сочетании с АПК – у $n_d = 23$ (12 %); эндоскопическая резекция слизистой – у $n_d = 14$ (7 %). Осложнения отмечены у одного пациента $n_d = 1$: кровотечение во время полипэктомии новообразования на широком основании, которое купировано клипированием сосуда, что составило 0,5 % от всех удалений ЭНТК с ДЛС.

Полученные нами результаты отличаются от уже имеющихся литературных данных. По данным литературы эпителиальная дисплазия легкой степени чаще всего встречается среди колоректальных эпителиальных аденоматозных новообразований малых размеров у мужчин и женщин пожилого и старческого возраста как в правой, так и в левой половинах ТК [9]. В нашем исследовании при значительном преобладании среди женщин результатов, исключающих любую дисплазию и рак, дисплазия легкой степени чаще всего выявлялась у мужчин во второй половине среднего возраста 50–59 лет и пожилом возрасте 60–69 лет. Следует отметить, что у обоих полов в трех возрастных группах: 10–19 лет $np = 68$; 20–29 лет $np = 383$; 90–99 лет $np = 18$ не было выявлено ни одного случая КРЭН с ДЛС. Это может быть связано как с отсутствием данного феномена в этих возрастных периодах, так и полной метаморфозой ДЛС в более тяжелые формы и эпителиальный рак.

У мужчин и женщин преобладала левосторонняя локализация ЭНТК с ДЛС. Мы установили достоверные ген-

дерные и негендерные статистические различия между левой и правой половинами ТК. Выявлено негендерное преобладание левосторонней локализации (сигмовидная ободочная кишка). Достоверно подтверждено гендерное доминирование в левой половине ТК и локализации в сигмовидной ободочной кишке у мужчин.

В макроскопическом строении преобладали полиповидные формы над неполиповидными. Среди полиповидных доминировал тип «на узком основании» 0-Isp. Подтверждены достоверные статистические общие негендерные отличия полиповидного типа над неполиповидным. Негендерное статистическое отличие получено как среди мужчин, так и среди женщин только между двумя полиповидными типами: «на широком основании» 0-IIs и «на узком основании» 0-Isp. Эти же типы имели и существенные гендерные отличия.

Среди всех неполиповидных форм преобладал «слегка приподнятый» тип 0-IIa. Среди этого типа главенствовали латерально распространяющиеся опухоли (LST).

Основные и дополнительные размеры ЭНТК с ДЛС у мужчин преобладали над таковыми у женщин. ДЛС также преобладала в ЭНТК, как малого $d = 0,5–0,8$ см, так и большого размера $d = 0,9–1,9$ см. ЭКРН с ДЛС у женщин с основными размерами 4–4,9 и 5–5,9 см в нашем исследовании не выявлено. Не выявлено также ни одного случая среди мужчин размера $5 \geq d \leq 5,9$ см полиповидного образования «педункулярного» типа 0-Ip. Большие размеры «шейки» $2,0 \geq d \leq 2,9$ см эпителиального полиповидного образования ТК с ДЛС «на узком основании» типа 0-Isp также отсутствовали у женщин. Аналогично все последующие размеры «шейки» ($3,0 \geq d \leq 3,9$ см и более) не были выявлены у обоих полов. Можно предположить, что данное наблюдение связано с возрастанием степени дисплазии или преобразованием дисплазии в рак при таких больших размерах новообразований.

Эндоскопическое удаление новообразований малых размеров $d < 1,0$ см, которые в 95–97 % случаев являются при колоноскопии, до сих пор дискуссионно. В отличие от тактики наблюдения за ЭНТК малых размеров нами использовалась эндоскопическая тактика удаления всех выявленных КРЭН при отсутствии медицинских противопоказаний [8, 12]. В данном исследовании удалению эндоскопическими методами подвергались все КРЭН с ДЛС различных размеров и структур за исключением одного случая латерально распространяющегося новообразования «негранулярного ложно-углубленного» типа 0-IIa + IIS больших размеров, когда радикальное удаление было невозможным. Последнее было удалено хирургическим способом.

Представленные материалы подтверждают гипотезу о «стирании» гендерных отличий в старческом возрасте из-за большей продолжительности жизни у женщин и снижением удельного веса мужчин в каждой последующей возрастной группе. Можно предположить, что дальнейший рост средней длительности жизни способен привести к существенному преобладанию распространенности КРЭН с дисплазиями среди женской популяции в последующих возрастных группах. Для подтверждения вышеуказанных предположений необходимо провести аналогичные эпидемиологические, метрологические и гендерные исследования пациентов с внутриэпителиальной неоплазией тяжелой степени колоректальных эпителиальных новообразований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены статистически достоверные гендерные, топографоанатомические, метрологические, морфологические различия при эндоскопической диагностике дисплазии легкой степени слизистой оболочки толстой кишки (СОТК).

У пациентов с КРЭН на стадиях ДЛС отмечено:

- преобладание мужчин;
- в возрастных группах 50–59 и 60–69 лет;
- при левосторонней локализации новообразований с пиком в сигмовидной ободочной кишке;
- при полиповидном макроскопическом типе «на узком основании»;

– в трубчатых структурах гистологической архитектоники; при размерах $0,5 \geq d \leq 0,8$ см и $0,9 \geq d \leq 2$ см, а также дополнительных размерах: в группе «на ножке» – $0,5 \geq d \leq 0,8$ см и шейки «на узком основании» – $d \leq 0,4$ см и $0,5 \geq d \leq 0,8$ см.

Данные о группах пациентов с гендерными, топографическими и морфологическими различиями являются для врачей клиницистов группами риска, так как дают специалистам более дифференцированный подход к вопросам профилактики прогрессирования ДЛС в более тяжелые формы и колоректальный рак.

ЛИТЕРАТУРА

1. Райхман Я. Г. Компьютеризованный скрининг – эффективный метод раннего выявления рака // Вестник СурГУ. Медицина. 2011. № 8. С. 118–124.
2. Деге О. В., Кострубин А. Л., Парсаданян А. М. О результатах внедрения клинических рекомендаций «Подготовка пациентов к исследованию толстой кишки» с целью выявления предраковых заболеваний и колоректального рака в БУ «Сургутская окружная клиническая больница» // Наука и инновации XXI века : материалы II Всерос. конф. молодых ученых. Сургут : СурГУ. Т. 2. 2014. С. 134–136.
3. Васильев Ю. В. Дисплазия желудочно-кишечного тракта // Междунар. мед. журн. 2013. Т. 19. № 2. С. 58–62.
4. Bosman F., Carniero F., Hruban R. WHO Classification of Tumors of the Digestive System // Lyon : JARC-Press. 2010. № 12. P. 205–216.
5. Schlemper R. J., Riddell R. H., Kato Y., Borchard F. et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia // Gut. 2000. № 47. P. 251–255.
6. Шапиро Н. А., Шибанова, А. И., Елеубаева Ж. Б. Цитологическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и кишки. М. ; Алматы : Репроцентр-М, 2011. С. 240.
7. Lambert R., Kudo S. E., Vieth M., Allen J. I. et al. Pragmatic classification of superficial neoplastic colorectal lesions // Gastrointestinal Endoscopy. 2009. V. 70. № 6. P. 1182–1199.
8. Владимирова А. А., Чашкова Е. Ю., Григорьев Е. Г., Ильичева Е. А., Бобыленко Л. А., Раевская Л. Ю. Особенности трансформации небольших эпителиальных новообразований толстой кишки // Колопроктология. 2009. № 1. С. 56.
9. Борсук А. Д., Малаева Е. Г. Колоректальные аденомы // Проблемы здоровья и экологии. 2011. С. 39–44.
10. Orłowska J. Serrated polyps of the colorectum: histological classification and clinical significance // Polish Journal of Pathology. 2010. V. 1. P. 8–22.
11. Limketkai B. N., Lam-Himlin D., Arnold C. A., Arnold M. A. The cutting edge of serrated polyps: a practical guides approaching and managing serrated colon polyps // Gastrointestinal Endoscopy. 2013. V. 77. № 3. P. 360.
12. Агапов М. Ю. Полипы толстой кишки – выбор метода удаления // Клинич. эндоскопия. 2015. № 1. С. 2–7.
13. Axon A., Diedbolt M. D., Fujino M., Yoshida S. Endoscopic classification review group. Update on the Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract // Endoscopy. 2005. № 37. P. 540–578.
14. Зайцев В. М., Лифляндский В. Г., Маринкин В. И. Прикладная медицинская статистика. СПб. : Фолиант, 2006. 432 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Деге Олег Владимирович – аспирант, Сургутский государственный университет; e-mail: degeoleg@yandex.ru.

Дарвин Владимир Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Сургутский государственный университет; e-mail: dvv@mf.surgu.ru.

Алмазова Елена Геннадьевна – старший преподаватель кафедры информатики и вычислительной техники, Сургутский государственный университет; e-mail: egalmazova@mail.ru.

Деге Юлия Евгеньевна – аспирант, Сургутский государственный университет, биолог Сургутской городской клинической поликлиники № 1; e-mail: dege66@mail.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Oleg V. Dege – Postgraduate, Surgut State University; e-mail: degeoleg@yandex.ru.

Vladimir V. Darvin – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Hospital Surgery Department, Surgut State University; e-mail: dvv@mf.surgu.ru.

Elena G. Almazova – Senior Lecturer, Informatics and Computing Techniques Department, Polytechnic Institute, Surgut State University; e-mail: egalmazova@mail.ru.

Yuliya E. Dege – Postgraduate, Surgut State University, Biologist, Surgut City Clinic No 1; e-mail: dege66@mail.ru.

СИСТЕМНАЯ ПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В РОССИИ: ГРЯДУТ БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ?

И. Е. Фадеев, С. И. Роговская, Т. Н. Полётова, Е. Е. Масс

Представлен анализ состояния и перспективы системы профилактики рака шейки матки в России. Широкого охвата популяции риска, регулярности проведения цитологического скрининга и высокого качества лабораторных исследований пока достичь не удастся. Разработка новой технологии определения вируса папилломы человека, основанной на поверхностном плазмонном резонансе, открывает возможность построения новой эффективной и экономичной системы профилактики.

Ключевые слова: профилактика рака шейки матки, ВПЧ-тест, поверхностный плазмонный резонанс.

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки занимает одно из первых мест в мире по заболеваемости и смертности в перечне злокачественных новообразований у женщин. В Российской Федерации, приходится признать, ситуация с цервикальным раком в целом неудовлетворительная: заболеваемость 15,1 и смертность 5,39 на 100 000 женского населения в год с приростом уровня заболеваемости 24 % за предыдущие 10 лет [1]. При этом плоскоклеточный цервикальный рак (около 95 % случаев злокачественного поражения эпителия шейки матки) в отличие от большинства других онкозаболеваний практически абсолютно предотвратим. То обстоятельство, что обязательной причиной болезни является персистенция ВПЧ онкогенных типов, а естественное течение заболевания предусматривает многолетнюю латентную стадию в виде интраэпителиального поражения при легкой доступности шейки матки для профилактических, диагностических и лечебных вмешательств, дает возможность не допустить развития инвазивной карциномы в индивидуальном плане и значительно снизить показатели заболеваемости и смертности от рака шейки матки в женской популяции. Успехи вторичной профилактики рака шейки матки, связанные с планомерным внедрением систе-

мы цитологического скрининга в развитых странах и визуального скрининга в странах с низкими ресурсами системы здравоохранения, казалось бы, должны являться примером для подражания. Тем не менее, в Российской Федерации государственная программа профилактики рака шейки матки до сих пор не принята. «Пилотные» проекты внедрения скрининговых обследований женщин репродуктивного возраста и профилактической вакцинации школьниц в препубертате, проводимые в отдельных регионах нашей страны, обычно имели эпизодический характер и, будучи большей частью бессистемными, не могли дать ощутимого эффекта. Профилактика в основном оставалась делом индивидуальной инициативы лечащих врачей на местах и широкой кампании выборочной диспансеризации – неоднозначного наследия советской системы здравоохранения. С переходом экономики в 90-х годах прошлого века на «новые рельсы» Минздрав передал полномочия профилактической работы на места. Согласно приказу от 12 сентября 1997 г. № 270 «О мерах по улучшению организации онкологической помощи населению Российской Федерации» разработка мер профилактики рака шейки матки возлагалась на субъекты Федерации. Предполагалась ор-

THE CERVICAL CANCER PREVENTION SYSTEM IN RUSSIA: ARE GREAT CHANGES COMING?

I. E. Fadeev, S. I. Rogovskaya, T. N. Poletova, E. E. Mass

The purpose of this article is to review the state and prospects of the cervical cancer prevention in the Russian Federation. The provision of wide involvement of the risk population, appropriate screening regularity and high level of the lab-process quality is still cannot be achieved. The development of a brand-new surface plasmon resonance-based test for papillomavirus offers possibility to create an efficient and cost-effective system of the cervical cancer prevention.

Keywords: cervical cancer prevention, HPV-test, surface plasmon resonance.

ганизация в установленном порядке в амбулаторных учреждениях смотровых кабинетов, где силами специально обученного среднего медперсонала должен был осуществляться визуальный осмотр и забор цитологических мазков. Заболеваемость на тот период составляла 10,7, а смертность 5,1 на 100 000 [2]. В 2006 г. Приказ был отменен Минздравом, а заболеваемость раком шейки матки по стране оценивалась в 12,3, смертность – 4,97 на 100 000 [1], что указывало на неэффективность профилактической стратегии. Несмотря на общую мрачную картину, нельзя не отметить, например, достижение Республики Татарстан, где на основании приказа Министерства здравоохранения Республики от 18 августа 2005 г. № 780 «О совершенствовании мероприятий по профилактике и ранней диагностике онкологических заболеваний» внедрен системный цитологический скрининг у женщин с 18-летнего возраста и интервалом в 2 года с необходимыми расчетами сил и средств, а также целевым привлечением денег фонда ОМС. К 2010 г. в Татарстане достигнут прекрасный показатель охвата популяции риска – 77,9 % [3], что уже привело к снижению смертности от рака шейки матки на 27 % – с 5,2 до 3,8 в 2013 г. [4]. Направляется передача успешного опыта организации профилактических мероприятий на федеральный уровень, однако этого не происходит.

Ныне действующий приказ Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», результаты которого формально еще рано оценивать, тем не менее оптимизма в плане профилактики рака шейки матки не вселяет. Приказ, в частности, вменяет женским консультациям: «организацию и проведение профилактических осмотров женского населения с целью раннего выявления гинекологических и онкологических заболеваний, ... проведение мероприятий в части информирования и повышения санитарной культуры населения по различным аспектам здорового образа жизни, укрепления репродуктивного здоровья женщин, профилактики инфекций, передаваемых половым путем». В каком виде, какими силами и на какие средства данные мероприятия надлежит проводить в приказе не уточняется. Зато исследования цитологических мазков с шейки матки стали обязательными для всех амбулаторных гинекологических больных наряду с кольпоскопией без указания кратности, т. е. при каждом обращении. Также исследования мазков на онкоцитологию обязательны при попадании женщин в гинекологический стационар, включая беременных в 1-м и 2-м триместре. Таким образом, вместо системной организованной программы фактически мы получаем так называемый оппортунистический скрининг без предварительных расчетов сил и средств, без учета реального охвата популяции с неравномерными случайными интервалами, без строгих методических установок, просто вмененный учреждениям здравоохранения всех уровней в дополнение к проводимой ими работе. В таких условиях, когда важнейшая задача воспринимается всеми участниками процесса в виде задачи сугубо побочной, крайне велика вероятность имитации профилактической работы. А рутинная кольпоскопия – исследование с очень низкой специфичностью, применяемая без показаний, в значительной степени повысит число

ненужных биопсий, особенно у молодых пациенток. Подозреваем, что в итоге количество медицинских услуг, как и стоимость медицинской помощи, в общем ожидаемо возрастет, но эффективность профилактики при этом останется чрезвычайно низкой.

Согласно рекомендациям ВОЗ 2014 г., отражающим успешную практику внедрения программ системной вторичной профилактики рака шейки матки в странах с серьезными различиями в ресурсах, отпущенных на решение данной задачи, национальные органы управления здравоохранением могут выбирать между цитологическим скринингом, визуальным скринингом и скринингом на носительство ВПЧ онкогенных типов в качестве базового исследования. Кроме того, коррективы программ вторичной профилактики могут быть необходимы в случаях проведения вакцинации против ВПЧ, относящейся к первичной профилактике заболевания [5].

Первичная профилактика цервикального рака долгое время была невозможна из-за незнания причины его возникновения. Сегодня, когда известна этиологическая роль ВПЧ онкогенных типов в развитии заболевания, программы широкой вакцинации девочек-подростков стала реальностью в некоторых развитых странах. Однако истинные клинические результаты этой профилактической работы в виде снижения заболеваемости и смертности от рака шейки матки (ожидается редукция до 70 % на фоне использования би- и квадривалентной вакцины) будут очевидны только в отдаленной перспективе.

Вторичная профилактика – излечение заболевания на доклинической стадии включает в себя программы скрининга – широкого обследования женщин, считающих себя здоровыми, на предмет выявления скрытых патологических изменений в нижних отделах полового тракта. Наиболее успешные стратегии недавнего прошлого связаны с внедрением программ цитологического скрининга с последующим дообследованием скрин-положительных женщин в объеме кольпоскопии и биопсии и лечением выявленной преинвазивной патологии цервикального эпителия методами абляции или петлевой резекции.

Эффективная система включает строгие правила забора материала, фиксации, окраски, оценки препарата и формулировки заключения; требует надежного лабораторного обеспечения и строгого контроля качества цитологической диагностики; имеет возможности оповещения пациенток о результатах теста и привлечения к дальнейшей диагностике и лечению. Высокий уровень подготовки с последующим повышением квалификации и контрольным тестированием специалистов-цитологов – также необходимое условие надежной диагностики. При соблюдении всех перечисленных аспектов цитологический скрининг считается умеренно чувствительным, хотя и высокоспецифичным инструментом выявления тяжелых интраэпителиальных поражений. Относительно низкая чувствительность цитологического метода компенсируется повторными исследованиями в рамках программы с интервалом в 2–3 года с учетом многолетней продолжительности преинвазивной стадии развития цервикального рака.

В странах с уровнем ресурсов, недостаточным для внедрения широких цитологических скрининг-программ, согласно тем же рекомендациям ВОЗ успешно внедряются программы визуального скрининга.

Методика основана на том, что атипичский плоский эпителий после обработки уксусной кислотой проявляется четко очерченной, длительно персистирующей белой зоной. Такие ацетобелые участки, прилежащие к границе эпителиев, хорошо видны невооруженным глазом – положительный визуальный тест [6]. Исследование легко выполнимо, дешево, не требует сложной лабораторной инфраструктуры. Результат известен сразу же, поэтому при положительном заключении, в рамках одного обращения можно провести лечение-коагуляцию либо петлевую экцизию зоны трансформации. Концепция профилактики за один визит – «выявление и лечение» значительно повышает комплаентность к терапии пациенток с положительным результатом теста в сравнении с практикой трех визитов для скрин-положительных при цитологическом скрининге [7–8].

Возможности клинического применения тестов на ВПЧ онкогенных типов в программах профилактики рака шейки матки были существенно ограничены.

В течение последних лет место исследования в системе профилактики рака шейки матки определяла его относительно высокая цена, необходимость сложного лабораторного обеспечения (что также малодоступно для большинства развивающихся стран), низкая специфичность в выявлении предраковых изменений и высокая распространенность транзиторной ВПЧ-инфекции среди молодежи. С точки зрения клинической эпидемиологии представляется рациональным сначала с помощью высокочувствительного теста выявить носительниц ВПЧ онкогенных типов, составляющих популяцию риска развития предрака и рака шейки матки, а потом прицельно заниматься этой сравнительно небольшой группой пациенток, проводя регулярную цитологическую оценку цервикального эпителия на предмет появления показаний к аблативным и резекционным вмешательствам. Но уже налаженная высоко-затратная система первичного цитологического скрининга в развитых странах долгое время не позволяла заменить эффективный PAP-тест на другое исследование, прежде всего по экономическим причинам, – молекулярные тесты на определение ВПЧ также недешевы, поэтому применялись в основном в качестве дополнительной опции для принятия решений в пограничных ситуациях.

Среди женщин студенческого возраста распространенность ВПЧ-инфекции по данным некоторых исследований достигает 70 % [9–10]. В молодом возрасте абсолютное большинство таких инфекций транзиторно [9, 11–13]. Приблизительно к возрасту 30 лет распространенность транзиторной ВПЧ-инфекции резко снижается. Персистенция вируса отмечается только у небольшого числа женщин, самоизлечение у которых не наступило. Очевидно, что самый простой способ отсеять основную массу транзиторных инфекций, – начинать обследовать на ВПЧ онкогенных типов женщин в возрасте, близком к 30 годам.

Преимущества исследования первичного скрининг-теста очевидны: 1) максимальная чувствительность по сравнению с другими методами скрининга; 2) низкая специфичность исследования в выявлении дисплазии компенсируется со временем – женщины с положительным результатом теста составляют популяцию высокого риска развития SIL в ближайшие 3–10 лет [14]; 3) возможность самостоятельного забора материала для исследования по письменной инструкции –

еще одно преимущество скрининг-теста на ВПЧ, полезное в условиях отсутствия специального персонала или при отказе от обычной процедуры вследствие физического и психологического дискомфорта. Ни цитологический, ни визуальный скрининг не может быть произведен без обычной гинекологической процедуры, предполагающей участие специалиста [15–16].

ВПЧ-тест давно используется в комбинированном анализе – жидкостной цитологии для определения дальнейшей тактики при пограничных цитологических данных. Впервые в США тестирование на ВПЧ онкогенных типов было официально одобрено FDA именно с целью сортировки пациенток с цитологическим заключением ASC-US по системе Bethesda. По данным целого ряда исследований за пограничными цитологическими данными в 5–20 % случаев можно ожидать гистологическое поражение тяжелой степени, в результате чего ВПЧ-положительных женщин направляют на дальнейшие исследования, а ВПЧ-отрицательные продолжают оставаться в группе общего скрининга [17].

До недавнего времени в распоряжении клиницистов имелись только два принципиальных аналитических метода лабораторного обнаружения ВПЧ в тканевых образцах, применяемых в различных модификациях.

Реакция гибридного захвата (hc – hybrid capture assay) построена на реакции гибридизации в растворе синтетических РНК-зондов, комплементарных вирусной ДНК с последующим захватом образовавшихся молекулярных гибридов специфическими мечеными антителами. Комплексы «антиген – антитело» проявляют способность к флуоресценции (маркер наличия вирусов), по интенсивности которой можно определить величину вирусной нагрузки – важного в клинического аспекта.

Полимеразная цепная реакция (PCR – polymerase chain reaction) построена на применении искусственной ДНК-полимеразы, которая обеспечивает амплификацию интересующих нуклеотидных последовательностей вирусных ДНК или РНК в образце ткани в десятки и сотни тысяч раз. Таким образом, теоретически тест может определять в материале единичные вирусные частицы. Появляется проблема перекрестных реакций, которая решается такими же количественными методами (определение клинически значимых концентраций вирусных частиц), как и при применении гибридного захвата [18–20]. Модифицированные реакции на базе ПЦР, выявляющие мРНК вируса, позволяют судить о биологической активности ВПЧ, что точнее отражает онкогенный потенциал инфекции, чем количество вирусных частиц в объеме ткани, но принципиальных технологических и ценовых отличий не имеют.

Ситуация с лабораторными возможностями кардинально изменилась в последние годы. Клинически испытаны и уже появились на рынке новые тест-системы, которые позволяют за значительно меньшие деньги осуществить диагностику на месте со значительно меньшими косвенными затратами на простом оборудовании без участия специально обученного персонала. Техническое решение построено на использовании эффекта плазмонного резонанса. Локализованным плазмонным резонансом в физике называют возбуждение поверхностного плазмона наноразмерных металлических структур на его резонансной частоте внеш-

ней электромагнитной волной, например, светом. При полном внутреннем отражении вдоль отражающей свет поверхности распространяется электромагнитная волна, скорость которой зависит от угла падения. Если при определенном угле падения скорость этой волны совпадет со скоростью поверхностного плазмона на поверхности металла, то условия полного внутреннего отражения нарушаются, и отражение перестанет быть полным, возникнет поверхностный плазмонный резонанс. Свойства локализованных плазмонов критически зависят от формы наночастиц, что позволяет настраивать систему их резонансов на эффективное взаимодействие со светом. Настроенная на определение ДНК ВПЧ такая система предельно точна, относительно проста, компактна и мобильна. При вполне сопоставимой диагностической точности цена такого исследования в клинических испытаниях, проведенных в КНР, оказалась на порядок ниже, чем затраты на выполнение традиционных молекулярных тестов [21].

С учетом простоты проведения оптического теста с помощью мобильного прибора, не требующего сложной лабораторной инфраструктуры, и низкой стоимости исследования не заставили себя ждать новые, поистине революционные рекомендации мирового масштаба Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology) [22], хотя авторы скромно оговариваются, что данные рекомендации не заменяют, а только дополняют установки, имеющиеся на местах. Руководство предусматривает несколько различные стратегии в 4 типах систем в зависимости от уровня их ресурсов, но вне зависимости от экономических возможностей базовым скрининг-тестом становится исследование на выявление

ВПЧ. Различия касаются только кратности выполнения теста в течение жизни и нюансов последующей сортировки скрин-положительных пациенток. С полным текстом данного руководства можно ознакомиться на сайте ASCO (все права защищены) по ссылке www.asco.org/rs-cervical-cancer-secondary-prev-guideline. Через год в аналогичном ключе высказалось Служба профилактики США, дополнив рекомендации онкологов цитологическим скринингом в младшей возрастной группе с 21 года до 30 лет с интервалами 3 года [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нам представляется, что указанные разработки являются важным сигналом для внедрения наконец в нашей стране федеральной программы скрининга на основе первичного ВПЧ-тестирования с выделением специально для этой цели обученного среднего медицинского персонала (медсестры и акушерки), который на начальном этапе обеспечит максимальный охват женской популяции закрепленной территории, а в дальнейшем и явку на регулярное обследование скрин-положительных лиц. Программа должна предусматривать и обеспечивать использование современных средств связи и электронных баз данных регистратуры медицинских учреждений, жилищных контор, подразделений ФМС и местных органов власти, а при необходимости и служебного транспорта. Надзор за работой среднего персонала со стороны администрации женских консультаций или местных органов управления, а также последующая диагностика и лечение выявленных предраковых поражений не представляет проблемы в рамках имеющейся на сегодняшний день системы здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году: заболеваемость и смертность ; под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М. : МНИОИ им. П. А. Герцена, 2017. 250 с.
2. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. 2012. № 1. С. 18–23.
3. Шакиров К. Т., Хасанов Р. Ш., Габитова С. Е., Раббаниев И. Ф., Нагуманов Э. В., Карпенко Л. Г. Организация скрининга рака шейки матки в Республике Татарстан // Поволж. онколог. вестн. 2012. № 4. URL: <http://oncovestnik.ru/>.
4. Аксель Е. М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России // Онкогинекология. 2015. № 1. С. 6–15.
5. Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice ; 2-nd edition. Geneva, Switzerland : World Health Organization, 2014. 408 p.
6. Sankaranarayanan R., Wesley R. A practical manual on visual screening for cervical neoplasia. IARC Technical Publication No. 41. Lyon, France : IARC Press, 2003. 59 p.
7. Gaffkin L., Blumenthal P. D., Emerson M., Limpaphayom K. Safety, acceptability, and feasibility of a single-visit approach to cervical-cancer prevention in rural Thailand: a demonstration project : Royal Thai College of Obstetricians and Gynaecologists (RTCOC)/JHPIEGO Corporation Cervical Cancer Prevention Group // Lancet. 2003. Vol. 61. P. 814–820.
8. Denny L., Kuhn L., De Souza M., Pollack A., Dupree W., Wright T. C. Jr. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: a randomized controlled trial // JAMA. 2005. Vol. 294. P. 2173–2181.
9. Ho G. Y., Bierman R., Beaqrdsley L., Chang C. J., Burk R. D. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women // N Engl J Med. 1998. Vol. 338. P. 423–428.
10. Wheeler C. M., Greer C. E., Becker T. M., Hunt W. C., Anderson S. M., Manos M. M. Short-term fluctuations in the detection of cervical human papillomavirus DNA // Obstet Gynecol. 1996. Vol. 88. P. 261–268.
11. Hildesheim A., Schiffman M. H., Gravitt P. E., Glass A. G., Greer C. E., Zhang T. et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women // J Infect Dis. 1994. Vol. 169. P. 235–240.
12. Evander M., Edlund K., Gustafsson A., Jonsson M., Karlsson R., Rylander E. et al. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study // J Infect Dis. 1995. Vol. 171. P. 1026–1030.

13. Moscicki A. B., Palefsky J. M., Smith G., Siboshski S., Schoolnik G. Variability of human papillomavirus DNA testing in a longitudinal cohort of young women // *Obstet Gynecol.* 1993. Vol. 82. P. 578–585.
14. Koutsky L. A., Holmes K. K., Critchlow C. W. et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection // *N Engl J Med.* 1992. Vol. 327 (18). P. 1272–1278.
15. Wright T. C. Jr., Oenny L., Kuhn L., Pollack A., Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer // *JAMA.* 2000. Vol. 283. P. 81–86.
16. Belinson J. L., Qiao Y. L., Pretorius R. G., Zhang W. H., Rong S. O., Huang M. N., et al. Province cervical cancer screening study II: self-sampling for high-risk human papillomavirus compared to direct sampling for human papillomavirus and liquid based cervical cytology // *Int J Gynecol Cancer.* 2003. Vol. 13. P. 819–826.
17. Wright T. C. Jr., Cox J. T., Massad L., Twiggs L. B., Wilkinson E. J. Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities : ASCCP-Sponsored Consensus Conference // *JAMA.* 2002. Vol. 287. P. 2120–2129.
18. Gravitt P. E., Burk R. D., Lorincz A., Herrero R. F., Hildesheim A., Sherman M. E. et al. A comparison between Real-Time Polymerase and Hybrid Capture 2 for human papillomavirus DNA quantitation // *Cancer Epidemiol Biom Prev.* 2003. Vol. 12. P. 477–484.
19. Schlecht N., Trevisan A., Duarte-Franco E., Rohan T. E., Ferenczy A., Villa L. L., et al. Viral load as a predictor of the risk of cervical intraepithelial neoplasia // *Int J Cancer.* 2003. Vol. 103. P. 519–524.
20. Van Duin M., Snijders P. J., Schrijnemakers H. F., Voorhorst F. J., Rozendaal L., Nobbenhuis M. A. et al. Human papillomavirus 16 load in normal and abnormal cervical scrapes: an indicator of CIN II/III and viral clearance // *Int J Cancer.* 2002. Vol. 98. P. 590–595.
21. He X., Yang P., Wang H., Wang Y., Liu S. Human Papillomavirus Genotyping by Surface Plasmon Resonance-Based Test // *Clin Lab.* 2016. Vol. 62 (11). P. 2079–2084.
22. Jeronimo J. et al. Secondary Prevention of Cervical Cancer : ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. Published online 12.10.2016. URL: <http://www.asco.org/rs-cervical-cancer-secondary-prev-guideline>.
23. Cervical Cancer: Screening. Rockville. MD: AHRQ. September 12, 2017. US Preventive Services Task Force Draft Recommendation Statement. URL: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фадеев Игорь Евгеньевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; e-mail: iefadeev@mail.ru.

Роговская Светлана Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; главный научный сотрудник ФГБУ «РНЦ МРиК» Минздрава России.

Полётова Татьяна Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Масс Елизавета Евгеньевна – студентка лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России.

ABOUT THE AUTHORS

Igor E. Fadeev – PhD (Medicine), Associate Professor, Obstetrics and Gynecology Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow; e-mail: iefadeev@mail.ru.

Svetlana I. Rogovskaya – Doctor of Science (Medicine), Professor, Obstetrics and Gynecology Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Leading Researcher, National Medical Research Centre for Rehabilitation and Balneology, Moscow.

Tatyana N. Poletova – PhD (Medicine), Associate Professor, Obstetrics and Gynecology Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow.

Elizaveta E. Mass – Student, Faculty of Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University).

ОРГАНИЗАЦИЯ И РАЗВИТИЕ ИНСТИТУТА СТРАХОВЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ ХАНТЫ-МАНСИЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА – ЮГРЫ

А. П. Фучежи, Е. А. Кривых, Л. П. Кутафина

Цель – провести анализ организации и развития института страховых представителей на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. Проведен анализ службы страховых представителей трех уровней и оценена реализация населением своего права на получение качественной и доступной медицинской помощи на территории Уральского федерального округа. Введение новых программ на основе расширения страховых принципов и развитие деятельности для качественного, безопасного и своевременного оказания гражданам медицинской помощи, создание эффективного механизма обеспечения прав застрахованных граждан по программе обязательного медицинского страхования является сутью вводимой системы.

Ключевые слова: обязательное медицинское страхование, институт страховых представителей.

ВВЕДЕНИЕ

В 2016 г. система страховых представителей начала свое развитие на территории страны и в соответствии с «дорожной картой» к 1 января 2018 г. вышла на окончательный рубеж – начали работу страховые представители третьего уровня. Таким образом, было закончено формирование пациенториентированной системы здравоохранения в соответствии с разработанной «дорожной картой» по развитию института страховых представителей и создана служба страховых представителей как отдельная структура между пациентом и системой здравоохранения (рис. 1).

В соответствии с «дорожной картой» ожидаемым результатом развития службы страховых представителей в страховых медицинских организациях (СМО) должно стать повышение качества, доступности, безопасности медицинской помощи застрахованным ли-

цам за счет информационного сопровождения на всех этапах оказания им медицинской помощи, а также их удовлетворенность медицинской помощью.

Развитие института страховых представителей сопровождалось утверждением новых нормативных документов, регламентирующих их деятельность, а также внесением изменений в основные документы в сфере обязательного медицинского страхования (ОМС) (рис. 2).

Изменениями в Федеральный закон от 29.11.2010 № 326 «Об обязательном медицинском страховании» [1] установлена обязанность СМО осуществлять информационное сопровождение застрахованных лиц при организации оказания медицинской помощи [2].

Изменениями в Правила обязательного медицинского страхования установлен порядок информаци-

ORGANIZATION AND DEVELOPMENT OF INSTITUTE OF INSURANCE REPRESENTATIVES IN TERRITORY OF THE KHANTY-MANSI AUTONOMOUS OKRUG – UGRA

A. P. Fuchezhi, E. A. Krivikh, L. P. Kutafina

The article is devoted to the analysis of development and organization of the institute of insurance representatives in the territory of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra. The analysis of service of insurance representatives from the first to third level is carried out. The enjoyment of the population of the right to receive qualitative and accessible medical care in the territory of the Ural federal district is estimated. The basic idea of the introduced system consists of the following principles: the introduction of new programs based on the expansion of insurance principles; the development of activities for the quality, safe and timely provision of medical care to citizens; the creation of an effective mechanism to establish the rights of insured citizens upon the compulsory medical insurance program.

Keywords: compulsory medical insurance, Institute of insurance representatives.

План мероприятий («дорожная карта») по организации деятельности страховых представителей в сфере обязательного медицинского страхования (для СМО)

	Мероприятия	Ответственные исполнители	Сроки реализации
1.	Разработка и утверждение технологического процесса взаимодействия страховых поверенных всех уровней (формирование требований к программному обеспечению, определение прав доступа к информационным ресурсам и др.)	МЗ РФ, ФОМС, СМО	до 01.03.16 г.
2.	Формирование СМО групп страховых представителей для обучения и направления заявок в образовательные учреждения	СМО	до 01.03.16 г.
3.	Начало проведения циклов подготовки страховых представителей в соответствии с Планом	МЗ РФ, СМО, ВУЗ	с 11.04.16 г.
4.	Начало работы страховых представителей первого уровня во всех страховых медицинских организациях	СМО	с 11.07.16 г.
5.	Начало работы страховых представителей второго уровня во всех страховых медицинских организациях	СМО	с 11.01.17 г.
6.	Ежеквартальный мониторинг подготовки и деятельности страховых представителей: количество обученных, вновь принятых на работу, количество отправленных смс-сообщений застрахованным, подлежащим диспансеризации в текущем году, и др.;	МЗ РФ, ФОМС, СМО	с 01.09.16 г.
6.1.	страховых представителей первого уровня		
6.2.	страховых представителей второго уровня		
7.	Выполнение функций по информационному сопровождению застрахованных страховыми поверенными, включая, в том числе страховых представителей третьего уровня и ежеквартальный мониторинг их деятельности	СМО	с 11.01.18 г.

Рис. 1. «Дорожная карта» по развитию института страховых представителей

Федеральный закон от 29.11.2010 N 326-ФЗ (ред. от 28.12.2016) «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» (часть 9, статья 14)	Установлена обязанность страховой медицинской организации в порядке, установленном правилами ОМС, осуществлять информационное сопровождение застрахованных лиц при организации оказания медицинской помощи.
Приказ Минздравсоцразвития России от 28.02.2011 N 158н «Об утверждении Правил обязательного медицинского страхования» (глава 15)	Установлен порядок информационного сопровождения застрахованных лиц на всех этапах оказания медицинской помощи (в редакции приказа Минздрава России от 28.06.2016 № 423н). Установлена обязанность страховой медицинской организации информировать ЗЛ о прохождении диспансеризации не реже одного раза в квартал (в редакции приказа Минздрава от 11.01.2017 № 2н).
Приказ ФОМС от 20.12.2013 N 263 «Об утверждении Порядка информационного взаимодействия при осуществлении информационного сопровождения застрахованных лиц при организации оказания им медицинской помощи страховыми медицинскими организациями в сфере обязательного медицинского страхования»	Установлен порядок застрахованных лиц при организации оказания им медицинской помощи страховыми медицинскими организациями
Приказ ФОМС от 21.12.2016 N 287 «О внесении изменений в приказ Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 31 декабря 2013 г. N 294»	Утверждена форма отчетности «Об информационном сопровождении застрахованных лиц при организации оказания им медицинской помощи» в целях реализации Главы XV Правил обязательного медицинского страхования.
Приказ ФОМС от 24.12.2015 N 271 «О создании Контакт-центров в сфере обязательного медицинского страхования»	Утвержден регламент работы Контакт-центра в сфере ОМС в целях формирования системы персонализированного учета и контроля за рассмотрением обращений застрахованных лиц и результатам их рассмотрения, а также повышения эффективности работы по защите прав и законных интересов граждан в сфере ОМС.
Приказ ФОМС от 11.05.2016 N 88 «Об утверждении Регламента взаимодействия участников обязательного медицинского страхования при информационном сопровождении застрахованных лиц на всех этапах оказания им медицинской помощи»	Утвержден регламент взаимодействия участников ОМС при информационном сопровождении застрахованных лиц на всех этапах оказания им медицинской помощи.
Совместное письмо Минздрава России N 11-8/10/2-1568, ФОМС N 2736/30/и от 07.03.2017 «О взаимодействии участников системы обязательного медицинского страхования при информационном сопровождении застрахованных лиц на этапе организации и проведения профилактических мероприятий»	Определены участники при организации информирования ЗЛ о прохождении диспансеризации, конкретизированы функции каждого участника, определены и уточнены порядок и сроки по всем этапам взаимодействия участников при организации информирования ЗЛ о прохождении диспансеризации
Письмо ФОМС N 15410/30-2/и от 29.12.2017	Направлены методические рекомендации по размещению страховых представителей в медицинских организациях, осуществляющих деятельность в сфере ОМС

Рис. 2. Нормативное регулирование деятельности службы страховых представителей

Субъект	СП-1 (чел.)	Нагрузка на СП-1 (ЗЛ)
Российская Федерация*	3 572	41 000
УрФО	332	37 353
Свердловская область	162	27 528
Челябинская область	64	55 569
Тюменская область	37	39 570
Курганская область	11	81 032
ХМАО-Югра	20	81 273
ЯНАО	38	10 640

* - данные по Российской Федерации взяты из доклада начальника управления организации ОМС Федерального фонда обязательного медицинского страхования С.Г. Кравчук

Рис. 3. Развитие службы страховых представителей первого уровня

онного сопровождения застрахованных лиц на всех этапах оказания медицинской помощи и обязанность СМО информировать застрахованных лиц о прохождении диспансеризации не реже одного раза в квартал.

Приказом Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ФФОМС) от 11.05.2016 № 88 «Об утверждении Регламента взаимодействия участников обязательного медицинского страхования при информационном сопровождении застрахованных лиц на всех этапах оказания им медицинской помощи» [3] установлен порядок взаимодействия участников ОМС, определены функции страховых представителей всех уровней.

Цель работы – провести анализ организации и развития института страховых представителей на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ службы страховых представителей первого – третьего уровней и оценена реализация

населения своего права на получение качественной и доступной медицинской помощи на территории Уральского федерального округа (рис. 3).

Служба страховых представителей первого уровня – специалистов контакт-центра СМО, начала работу на территории Уральского федерального округа с 01.07.2016 [4].

Основными функциональными обязанностями страховых представителей первого уровня являются:

- предоставление консультаций по устным обращениям граждан по вопросам ОМС, так называемые типовые вопросы обязательного медицинского страхования;
- проведение телефонных опросов;
- регистрация и переадресация обращений граждан, в том числе к страховому представителю другого уровня.

На территории ХМАО – Югры утвержден перечень страховых медицинских организаций, осуществляющих деятельность страховых представителей первого уровня (табл. 1).

Таблица 1

Страховые представители первого уровня СМО, осуществляющие деятельность на территории ХМАО – Югры

Наименование СМО	Количество застрахованного населения	Количество страховых представителей 1-го уровня федерального/регионального контакт-центра	Количество принятых устных обращений в 2017 г.	Расчет обращений на 100 тыс. застрахованного населения
ООО Ханты-Мансийский филиал «Альфа-Страхование ОМС	1 254 556	3/26	11 414	910
Филиал ООО «РГС-Медицина» в ХМАО-Югре	199 249	5/21	5 297	2 658
Югорский филиал АО «СК «СОГАЗ-Мед»	177 873	10/16	6 462	3 633
Итого	1 631 678	18/63	23 173	1 420

За 11 месяцев 2017 г. подведены итоги работы страховых представителей первого уровня по уста-

новленным критериям эффективности (рис. 4).

Критерии эффективности

- количество принятых и пропущенных вызовов;
- времени ожидания ответа;
- количество переключений;
- длительность разговоров;
- количество необоснованно переадресованных обращений;
- уровень удовлетворенности ответами (на основе выборочных опросов или автоматической оценки).

Во всех субъектах УрФО в СМО созданы call-центры

- на территории всех субъектов работают СМО с федеральными контакт-центрами

Субъект	Кол-во поступивших устных обращений	Переадресовано страховому представителю другого уровня	Кол-во ЗЛ не дождавшихся ответа СМО	Уровень обращений ЗЛ, чья проблема решена СП-1 с первого обращения (%)
УрФО	327 242	34 151	32	90,2
Свердловская область	172 958	4 443	20	94,5
Челябинская область	57 301	17 395	6	89
Тюменская область	49 707	6 854	3	80
Курганская область	10 942	195	0	94
ХМАО-Югра	21 038	5 189	3	84
ЯНАО	15 296	75	0	100

Рис. 4. Итоги работы call-центров за 11 месяцев 2017

С 11.01.2017 организована работа страховых представителей СМО второго уровня с установленными функциональными требованиями (рис. 5).

Страховой представитель 2 уровня - специалист страховой медицинской организации:

- сопровождение ЗЛ при получении медицинской помощи;
- работа с обращениями ЗЛ, требующими более полного разъяснения или анализа;
- консультирование о порядке получения медицинской помощи;
- участие в формировании списков граждан, подлежащих диспансеризации;
- совместно с медицинскими организациями составление графика прохождения диспансеризации;
- осуществление контроля прохождения профилактических мероприятий застрахованными лицами, в том числе повторное информирование ЗЛ, проинформированных, но не прошедших диспансеризацию;
- сопровождение ЗЛ при организации оказания медицинской помощи, в том числе в приоритетном в настоящее время прохождении диспансеризации и профилактических мероприятий.

Субъект	СП-2 (чел.)	Нагрузка на СП-2 (ЗЛ)
Российская Федерация*	4137	35 200
УрФО	382	32 464
Свердловская область	104	42 880
Челябинская область	67	53 080
Тюменская область	42	34 859
Курганская область	51	17 477
ХМАО-Югра	48	33 864
ЯНАО	12	33 964

* - данные по Российской Федерации взяты из доклада начальника управления организации ОМС Федерального фонда обязательного медицинского страхования С.Г. Кравчук

Рис. 5. Основные функциональные требования, количество и нагрузка страховых представителей второго уровня

Основными видами деятельности страховых представителей второго уровня являются сопровождение и консультирование застрахованных лиц при получении медицинской помощи, работа с обращениями застрахованных, требующими более полного разъяснения или анализа, участие в формировании списков граждан, подлежащих диспансеризации и составление графика прохождения диспансеризации совместно с медицинскими организациями (МО), осуществление контроля прохождения профилактических мероприятий застрахованными лицами, в том числе повторное информирование

застрахованных лиц, проинформированных, но не прошедших диспансеризацию, сопровождение застрахованных лиц при организации оказания медицинской помощи .

Основной задачей страховых представителей второго уровня в 2017 г. было увеличение доли застрахованных лиц трудоспособного возраста, прошедших диспансеризацию, а также эффективность информирования о прохождении профилактических мероприятий [5]. Численность, структура и виды деятельности страховых представителей второго уровня представлены в табл. 2.

Таблица 2

Страховые медицинские организации, осуществляющие деятельность страховых представителей второго уровня на территории ХМАО – Югры

Название СМО	Количество страховых представителей 2-го уровня	Численность проинформированных застрахованных лиц о возможности прохождения диспансеризации в 2017 г.	Численность застрахованных лиц, прошедших диспансеризацию в 2017 г. из числа проинформированных
ООО Ханты-Мансийский филиал «Альфа-Страхование ОМС»	24	155 640	153 235
Филиал ООО «РГС-Медицина»	19	28 267	27 508
Югорский филиал АО «СК «СОГАЗ-Мед»	3	44 077	23 020
Итого	46	227 984	203 763

Критерии эффективности и итоги работы страховых представителей второго уровня представлены на рис. 6.

Критерии эффективности

- Количество необоснованно переадресованных обращений;
- Уровень удовлетворенности ответами (на основе выборочных опросов или автоматической оценки);
- **Эффективность информирования о прохождении профилактических мероприятий;**
- Доля разрешенных в досудебном порядке жалоб граждан (от общего количества жалоб);
- Динамика показателя «возмещение застрахованным лицам в рамках мероприятий по досудебной защите прав ЗЛ»;
- Удовлетворенность работой (по итогам опросов граждан);
- Увеличение доли ЗЛ трудоспособного возраста, прошедших диспансеризацию.

Субъект	Пронормировано о возможности прохождения диспансеризации;	Прошли 1 этап диспансеризации	Эффективность информирования	Направлено на 2 этап диспансеризации
УрФО	106%	78,5%	60%	32%
Свердловская область	100%	76%	70%	32%
Челябинская область	100%	63%	41%	34%
Тюменская область	103%	97%	62%	32%
Курганская область	135%	99%	61%	41%
ХМАО-Югра	99%	96%	56%	35%
ЯНАО	97%	69%	72%	22%

Рис. 6. Итоги работы страховых представителей 2-го уровня за 11 месяцев 2017 г.

Страховой представитель третьего уровня – специалист-эксперт СМО, прошедший обучение по специальной программе подготовки. Основные виды профессиональной деятельности: разрешение конфликтных ситуаций при получении застрахованными лицами медицинской помощи, в том числе рассмотрение жалоб застрахованных лиц; проведение экспертизы по обращениям граждан по вопросам качества оказанной медицинской помощи, в том числе очной; контроль приверженности назначений врача, в том числе работа с застрахованными лицами, имеющими хронические заболевания, включая работу с использованием результатов пройденных застрахованным лицом профилактических мероприятий и информацию о присвоенной группе здоровья.

Данный уровень страхового представителя позволяет анализировать своевременность диспансерного наблюдения, плановых госпитализаций и иных рекомендаций по результатам диспансеризации и осуществлять индивидуальное информирование (при наличии согласия) о необходимости своевременного обращения в медицинские организации в целях предотвращения ухудшения состояния здоровья и формирования приверженности к лечению, контроль соблюдения сроков и профиля госпитализации граждан.

Все страховые представители третьего уровня обеспечены доступом к информационным ресурсам:

- единому информационному ресурсу Территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС);
- программному комплексу страховой медицинской организации (СМО);
- базе данных персонифицированного учета оказанной медицинской помощи, включающей результаты экспертной деятельности.

Доступ к данным ресурсам позволяет просматривать всю историю обращений пациента за медицинской помощью начиная с 2014 г.: диагнозы, этапы и уровни оказания медицинской помощи; получать сведения о результатах ранее проведенных экспертных мероприятий; получать данные о проведении диспансерного наблюдения; анализировать сведения о госпитализации, очередности и доступности, своев-

ременности, профильности и нарушение сроков; контролировать проведение диспансеризации и присвоение группы здоровья; обмениваться информацией и документами с МО и ТФОМС; получать контактные данные застрахованного лица [6].

К компетенции страхового представителя третьего уровня относится рассмотрение обращений, связанных с организацией медицинской помощи, качеством, доступностью и своевременностью оказания медицинской помощи застрахованным лицам, обоснованностью взимания платы за медицинские услуги, а также проведение претензионной работы по возврату денежных средств застрахованным лицам за медицинскую помощь, включенную в программу ОМС.

При организации работы с обращениями страховой представитель третьего уровня: проводит медико-экономическую экспертизу; осуществляет отбор случаев для проведения экспертизы качества медицинской помощи; организует очную экспертизу оказания медицинской помощи для контроля доступности медицинской помощи, соответствия условий ее оказания установленным показателям, соблюдения прав пациента; формирует письменный ответ по существу обращения, в том числе на основе заключений экспертов; формирует отчетность [7].

Страховой представитель третьего уровня организует и проводит экспертизу в целях осуществления системного анализа качества медицинской помощи. Задачами контроля качества предоставления медицинских услуг являются:

- контроль всех случаев оказания медицинской помощи из истории обращений пациента за ее получением, включающий оценку динамики состояния здоровья пациента и выявление этапов оказания медицинской помощи, на которых были допущены нарушения;

– оценка качества оказания медицинской помощи по случаям хронических неинфекционных заболеваний, являющихся социально-значимыми и представляющими одну из основных причин смертности, т. е. анализ выполнения МО порядка маршрутизации пациентов на основе консолидированной информации, оценка соответствия профильности медицинской по-

мощи диагнозу, оценка показаний для выполнения и выполнение лечебных мероприятий;

– контроль качества медицинской помощи в МО в целях оценки динамики количества и структуры выявляемых дефектов за различные периоды времени, выявления системных нарушений, допускаемых в МО.

Результатом проведенной экспертизы должно стать:

– направление в МО обобщенной экспертной рецензии для принятия управленческих решений и следующее за ним составление медицинской организацией планов по улучшению качества медицинской помощи;

– внесение на рассмотрение органов управления здравоохранения, ТФОМС, итоговой информации для принятия управленческих решений;

Результаты контроля являются дополнительным критерием отбора для проведения тематической экспертизы. Информация о количестве выявленных дефектов используется при планировании объемов экспертизы в данной МО в следующем отчетном периоде.

При анализе первичной медицинской документации случаев диспансеризации страховым представителем третьего уровня должны оцениваться показания и своевременность направления на 2-й этап диспансеризации, рекомендации по диспансерному наблюдению. При наличии показаний страховой представитель третьего уровня осуществляет индивидуальное информирование о необходимости своевременного обращения в МО в целях предотвращения ухудшения состояния здоровья и фор-

мирования приверженности к лечению, показания и своевременность направления на плановую госпитализацию. При наличии показаний к плановой госпитализации должен быть проведен контроль наличия записи о направлении на госпитализацию, регистрации направления в едином информационном ресурсе ТФОМС, при отсутствии факта госпитализации проверяется причина ее несвоевременности или невыполнения.

По результатам контроля соблюдения очередности, доступности, своевременности госпитализации застрахованных лиц, а также по факту несостоявшейся госпитализации специалист-эксперт осуществляет взаимодействие с МО для уточнения причин и в случае наличия нарушений принимает оперативные меры, направленные на их устранение, в том числе организует тематические экспертизы качества медицинской помощи.

Страховые представители третьего уровня контролируют фактическое потребление застрахованными лицами, подлежащими диспансерному наблюдению, объемов медицинской помощи в МО, анализируют своевременность диспансерного наблюдения, плановых госпитализаций и иных рекомендаций по результатам диспансеризации и осуществляют их индивидуальное информирование (при наличии согласия) о необходимости своевременного обращения в МО в целях предотвращения ухудшения состояния здоровья (табл. 3).

Численность, структура страховых представителей третьего уровня представлены в

Таблица 3

Страховые представители третьего уровня страховых медицинских организаций, осуществляющие деятельность на территории ХМАО – Югры

Название СМО	Количество страховых представителей третьего уровня	Численность застрахованных лиц, подлежащих диспансерному наблюдению по результатам диспансеризации 2017 г. (группы здоровья IIIa/IIIб)
ООО Ханты-Мансийский филиал «АльфаСтрахование ОМС»	5	83 823
Филиал ООО «РГС-Медицина»	5	12 168
Югорский филиал АО «СК «СОГАЗ-Мед»	3	10 107
Итого	13	106 098

В соответствии с методическими рекомендациями по организации работы страховых представителей СМО в медицинских организациях, осуществляющих деятельность в сфере обязательного медицинского страхования, утвержденными Федеральным фондом обязательного медицинского страхования с февраля 2018 г., страховые представители осуществляют свою деятельность, в том числе в МО по утвержденному графику. На данный момент страховые представители осуществляют деятельность в 28 медицинских организациях ХМАО – Югры.

Страховые представители в МО защищают интересы пациентов независимо от их страховой принадлежности. Это позволяет любому застрахованному гражданину или гражданину без страхового полиса обратиться к страховому представителю с каким-либо вопросом, касающимся медицинской помощи или обязательного медицинского страхования.

Развитие службы страховых представителей и схема взаимодействия страховых представителей, медицинской организации и территориального фонда обязательного медицинского страхования представлена на рис. 7.

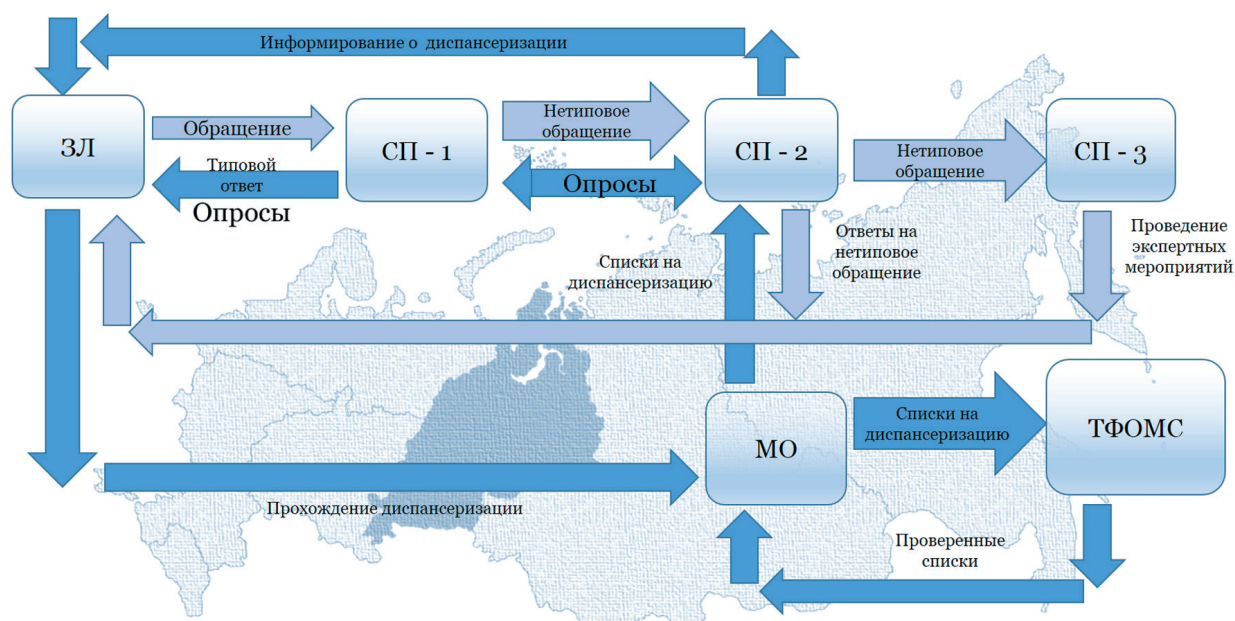


Рис. 7. Схема взаимодействия страховых представителей в Уральском Федеральном округе: ЗЛ – застрахованное лицо; СП – страховой представитель; МО – медицинская организация; ТФОМС – территориальный фонд обязательного медицинского страхования

Развитие службы и итоги работы страховых представителей третьего уровня в Уральском Федераль-

ном округе представлены на рис. 8.

52

Вестник СурГУ. Медицина. №3 (37), 2018



Рис. 8. Итоги работы страховых представителей третьего уровня в Уральском Федеральном округе на 01.02.2018

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Институт страховых представителей – это особенный инструмент в системе ОМС, который позволяет пациенту реализовать свое право на получение качественной и доступной медицинской помощи. Этим инструментом очень важно научиться пользоваться, сегодня система ОМС предоставляет много возможностей для пациента, и о своих правах на их «бесплатное» получение гражданам необходимо знать.

Если в рамках работы страховых представителей первого и второго уровней мы можем говорить, в первую очередь, об информировании пациентов, их воз-

можностях в системе ОМС, разрешении вопросов при обращении на горячие линии страховых компаний, то с началом работы страховых представителей третьего уровня мы переходим на более детальное, практически персонализированное сопровождение пациента.

Надеемся, что ретроспективно мы сможем оценить работу нововведенного института в системе ОМС, и она окажется эффективной и результативной для всех.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации : федер. закон от 29.11. 2010 № 326-ФЗ (ред. от 28.12.2016). Ч. 9. Ст. 14.
2. Об утверждении Порядка информационного взаимодействия при осуществлении информационного сопровождения застрахованных лиц при организации оказания им медицинской помощи страховыми медицинскими организациями в сфере обязательного медицинского страхования : приказ ФФОМС от 20.12.2013 № 263.
3. Об утверждении Регламента взаимодействия участников обязательного медицинского страхования при информационном сопровождении застрахованных лиц на всех этапах оказания им медицинской помощи : приказ ФОМС от 11.05.2016 № 88.
4. О создании Контакт-центров в сфере обязательного медицинского страхования : приказ ФОМС от 24.12.2015 № 271.
5. О взаимодействии участников системы обязательного медицинского страхования при информационном сопровождении застрахованных лиц на этапе организации и проведения профилактических мероприятий : совмест. письмо Минздрава России от 07.03.2017 № 11-8/10/2-1586 и ФОМС № 2736/30/.
6. Об утверждении Правил обязательного медицинского страхования : приказ Минздравсоцразвития России от 28.02.2011 № 158н. Гл. 15.
7. О внесении изменений в приказ Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 31 декабря 2013 г. № 294 : приказ ФОМС от 21.12.2016 № 287.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фучежи Александр Петрович – кандидат экономических наук, директор территориального фонда обязательного медицинского страхования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, Представитель Федерального фонда обязательного медицинского страхования в Уральском федеральном округе; e-mail: com@ofoms.ru.

Кривых Елена Алексеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Ханты-Мансийской государственной медицинской академии; e-mail: krivyhea@hmgma.ru.

Кутафина Любовь Павловна – начальник отдела защиты прав граждан и формирования территориальной программы обязательного медицинского страхования территориального фонда обязательного медицинского страхования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры; e-mail: kut_lp@ofoms.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Aleksandr P. Fuchezhi – PhD (Economics), Director, Territorial Compulsory Medical insurance Fund of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra, Representative of the Federal Fund of Compulsory Medical Insurance in the Urals Federal district; e-mail: com@ofoms.ru.

Elena A. Krivykh – PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Public Health and Healthcare, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; e-mail: krivyhea@hmgma.ru.

Lyubov P. Kutafina – Head, Department of Protection of Civil Rights and Formation of Territorial Program for Compulsory Medical Insurance, Territorial Compulsory Medical insurance Fund of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra; e-mail: kut_lp@ofoms.ru.

СИНДРОМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ У ВРАЧЕЙ БЮДЖЕТНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ Г. СУРГУТА

Л. П. Смертина, В. З. Мовсумов

Цель работы – проанализировать синдром профессионального выгорания у врачей бюджетных лечебных учреждений города Surgut. Изучены 40 анкет врачей стационаров бюджетных лечебных учреждений со стажем врачебной деятельности от 3 месяцев до 25 лет. В зависимости от стажа работы респонденты были поделены на 3 группы: стаж до 5 лет, от 6 до 15 и от 16 лет и выше. Синдром профессионального выгорания имел место у 98 % респондентов. Высокая и крайне его высокая степень были определены у 70 % врачей. Высокая степень синдрома профессионального выгорания чаще встречалась среди врачей со стажем более 16 лет. Предложены методы профилактики синдрома профессионального выгорания.

Ключевые слова: синдром профессионального выгорания, эмоциональное истощение, деперсонализация, редукция профессиональных достижений.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время здравоохранение Югры, как и здравоохранение других субъектов Российской Федерации, переживает реформирование, для достижения целей которого необходимо решить ряд сложных задач, направленных на улучшение качества и доступности медицинской помощи [1].

В нашем округе благодаря его экономическому благополучию, требования населения к качеству медицинской помощи были и остаются на неизменно высоком уровне, что поддерживается политикой правительства региона. Удовлетворенность качеством медицинской помощи в различных медицинских учреждениях округа регулярно контролируется, в частности, проведением анкетирования пациентов. Вопросы анкеты направлены на оценку пациентами всех составляющих медицинской помощи, а варианты выбранных ответов поддерживают самый высокий уровень требовательности больных к диагностике, лечению, питанию, размещению, соблюдению этики и деонтологии и др. [2].

С 1 января 2013 г. в стране осуществлен переход медицинской отрасли на одноканальную систему финан-

сирования. Страховые медицинские организации стали покупателями медицинских услуг: они заключают договоры с лечебными учреждениями и проводят финансовую оценку качества оказанной медицинской помощи с помощью привлеченных экспертов. У страховой медицинской организации существует прямая заинтересованность в наложении штрафных санкций на лечебные учреждения по формальным поводам, поскольку уровень доходов организации может непосредственно повышать материальное благополучие ее работников [3].

Экспертные проверки вынуждают врачей уделять все больше времени работе с бумагами, улучшая качество ведения медицинской документации, и больше находиться за компьютером, чем с больными, или оставаться на рабочем месте после окончания рабочего времени.

Работа врача относится к тем видам профессиональной деятельности, в которых особенно распространен феномен профессионального выгорания. Высокая ответственность, эмоциональная напряженность при общении с большим числом людей, необходимость постоянного совершенствования профессиональных уме-

BURNOUT SYNDROME IN DOCTORS OF BUDGETARY HEALTH FACILITIES OF SURGUT

L. P. Smertina, V. Z. Movsumov

The aim of the article is to analyze the occupational burnout syndrome in doctors of budgetary health facilities in the city of Surgut. There were studied 40 questionnaires of Surgut doctors who have the employment period of medical activity from 3 months to 25 years. Depending on the length of service, respondents were divided into 3 groups: with experience up to 5 years, from 6 to 15 years and from 16 years and above. The occupational burnout syndrome is present in 98 % of respondents. A high and extremely high degree of the syndrome is recognized in 70 % of doctors. The high degree of burnout syndrome is more common among doctors with more than 16 years of working experience. Prevention techniques for the occupational burnout syndrome are suggested.

Keywords: occupational burnout syndrome, emotional exhaustion, depersonalization, occupational attainment reduction.

ний, стрессовые ситуации при оказании неотложной и экстренной помощи обуславливают развитие синдрома профессионального выгорания (СПВ) у врачей [4]. В современный период реформирования здравоохранения, с новыми сложными задачами, поставленными перед лечебными учреждениями, при необходимости зарабатывания лечебными учреждениями средств медицинскими услугами, в условиях высокой требовательности пациентов нашего округа ко всем составляющим медицинской помощи феномен профессионального выгорания, вероятно, приобретает еще большую актуальность во врачебной среде. Феномен профессионального выгорания работников приводит к снижению эффективности трудовой деятельности [5]. Изучения феномена профессионального выгорания у врачей в лечебных учреждениях округа не проводилось. В то же время ни одна из поставленных перед здравоохранением задач не может быть успешно выполнена без полноценного участия основного звена, основного «инструмента» в системе здравоохранения – врачей.

Цель работы – провести анализ синдрома профессионального выгорания у врачей бюджетных лечебных учреждений города Сургута.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовался опросник «Профессиональное выгорание» К. Маслач и С. Джексона [6], который включал 22 утверждения: требовалось указать частоту их проявления от «никогда» до «каждый день». Все утверждения были отнесены к 3 шкалам: шкале эмоционального истощения, шкале деперсонализации, шкале редукции профессиональных достижений. Расчет интегрального показателя проводился методом К. Маслач и С. Джексона [7]. Проведен опрос 40 врачей стационаров бюджетных лечебных учреждений г. Сургута со стажем врачебной деятельности от 3 месяцев до 25 лет. По характеру труда врачи были отнесены к 2 группам – оказывающие экстренную и неотложную помощь и не оказывающие. Также в отдельной анкете врачи указали причины, которые, по их мнению, влияют на формирование профессионального выгорания, и свои способы психологической реабилитации. При составлении этой анкеты был использован опросник Л. И. Геращенко и А. В. Крещика с нашими собственны-

ми дополнениями. Статистическую обработку полученных результатов выполняли программным обеспечением Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе результатов опроса врачей по опроснику «Профессиональное выгорание» оценивалось, наблюдается ли этот феномен или нет, а также степень его выраженности, которая определялась по значению интегрального показателя СПВ.

Оказалось, что СПВ имел место у 98 % респондентов. Высокая и крайне высокая степень СПВ были определены у 70 % врачей; в 13 % случаев степень выраженности СПВ была средней; только у очень небольшого числа опрошенных – всего у 7 человек (17 %) степень выраженности СПВ оказалась низкой.

В зависимости от стажа работы респонденты были поделены на 3 группы: со стажем до 5 лет, от 6 до 15 и от 16 лет и выше.

Оказалось, что высокая степень СПВ чаще встречалась среди врачей 3-й группы стаж более 16 лет) по сравнению с теми, у кого стаж был от 6 до 15 лет (2-я группа) – у 63 % и 45 % соответственно ($p < 0,05$), и значительно чаще по сравнению с врачами со стажем до 5 лет, у которых высокая степень СПВ была выявлена в 28 % случаев ($p < 0,05$). Статистически значимых различий степени СПВ между врачами 1-й и 2-й групп получено не было. В группе врачей со стажем до 5 лет высокая степень СПВ отмечалась так же часто, как и низкая степень – 28 %. Высокую степень СПВ у врачей с небольшим опытом профессиональной деятельности, возможно, определял стресс, связанный с адаптацией к условиям труда и дефицит профессиональных знаний при сложных клинических ситуациях. Кроме того, на выявленные разнонаправленные характеристики СПВ у врачей с небольшим стажем (до 5 лет) могла влиять разнородность респондентов – в группу вошли как недавние выпускники вузов со стажем несколько месяцев, так и врачи, проработавшие в стационаре около 4 лет и более (до 5 лет), с существенно большим профессиональным опытом, которые уже освоили традиции стационара и обрели специфические коммуникативные способности и уверенность в себе (рис. 1).

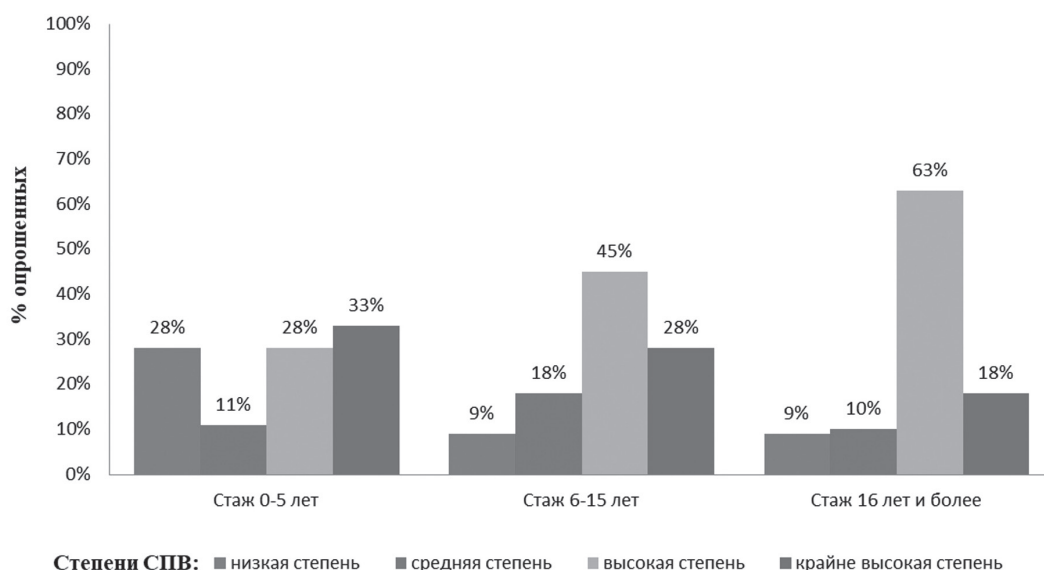


Рис. 1. Зависимость СПВ от стажа работы

Как и ожидалось, врачи, занятые оказанием неотложной и экстренной помощи, чаще имели высокую и крайне высокую степень СПВ по сравнению с коллегами, которые данный вид помощи не оказывали.

Нами проанализированы показатели шкал эмоционального истощения, деперсонализации, редукции профессиональных достижений.

При анализе шкалы эмоционального истощения оказалось, что у всех врачей независимо от характера работы и врачебного стажа показатели шкалы были преимущественно среднего уровня (рис. 2).

Обращает на себя внимание, что врачи с наименьшим стажем на утверждения: «я чувствую себя эмоционально опустошенным от своей работы»; «я чувствую, что моя жизнь изменилась из-за моей работы»; «я чувствую, что моя энергия полностью израсходована к концу рабочего дня» выбирали варианты «всегда» или «каждый день» чаще других, однако статистически значимого отличия результатов опроса не получено ($p > 0,05$).

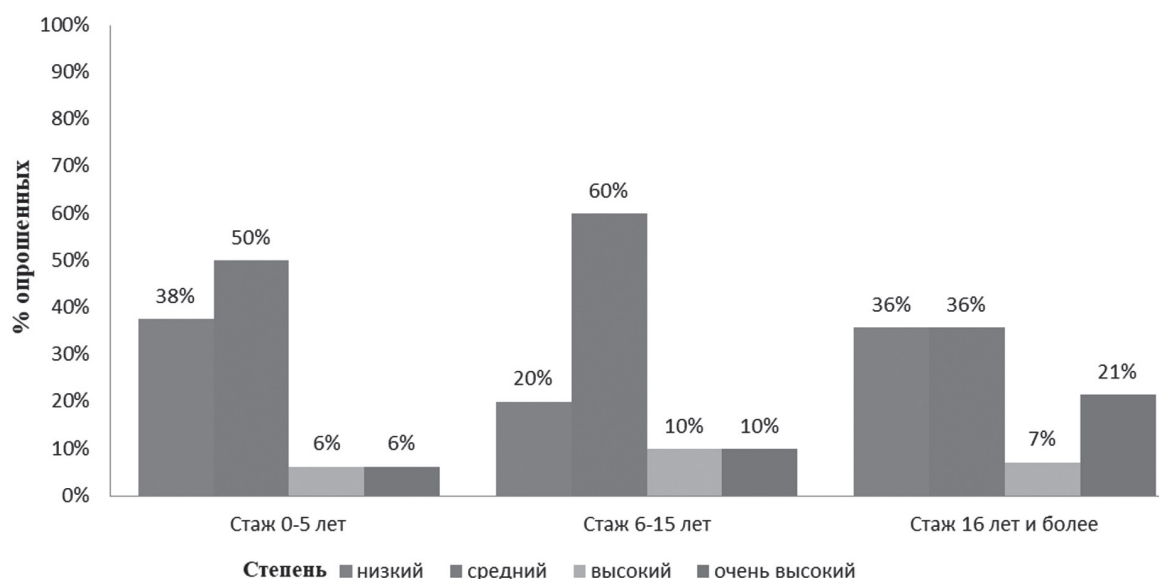


Рис. 2. Шкала эмоционального истощения

При оценке показателей шкалы деперсонализации выявлено, что степень деперсонализации высокая во всех группах, при этом выше в группе у врачей, занятых оказанием неотложной и экстренной помощи, и у врачей со стажем от 16 лет и более ($p < 0,05$) (рис. 3).

Респонденты в 90 % случаев испытывают беспокойство по поводу того, что работа делает их эмоцио-

нально жесткими; одновременно 90 % опрошенных на утверждение «я на самом деле беспокоюсь о том, что случится с моими пациентами» выбрали ответ «часто» и «очень часто», и хотя никто из них не выбрал вариант «каждый день» и «всегда», также ни разу не было ответа «никогда». Мы можем утверждать, что среди врачей, участвовавших в исследовании, несмотря на высокую степень СПВ равнодушных людей не оказалось.

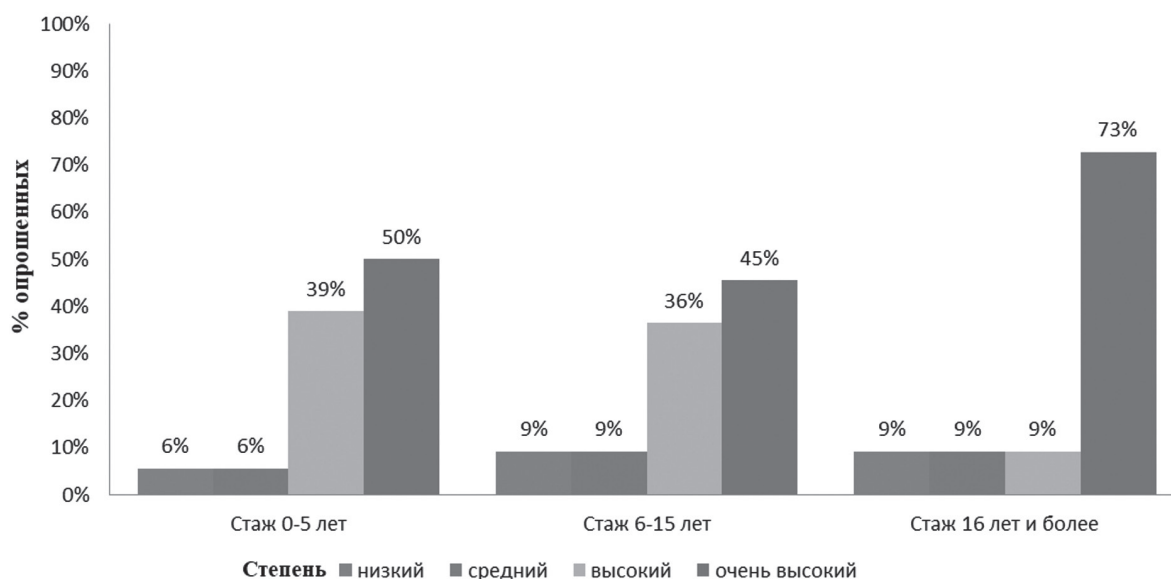


Рис. 3. Шкала деперсонализации

Шкала редукции профессиональных достижений среди прочих содержала утверждения «я умею находить правильное решение в конфликтных ситуациях с больными и их родственниками», «я чувствую, что моя работа пользуется уважением у моих знакомых», «я чувствую себя энергичным на работе» с вариантами от «никогда» до «всегда». Как и ожидалось, крайне высокая степень редукции профессиональных достижений была чаще у врачей с наибольшим стажем работы ($p < 0,05$) (рис. 4).

Все врачи, участвовавшие в опросе, указали причины профессионального выгорания посредством выбора из предложенных. Подавляющее большинство к при-

чинам СПВ отнесли; непомерно большой объем бумажной работы, из-за которой не хватает времени для непосредственных врачебных обязанностей; моральное и интеллектуальное перенапряжение; проверки со стороны страховых медицинских компаний; обесценивание образа врача в средствах массовой информации. Респонденты реже указывали на нехватку профессиональных знаний, недостаточность времени на отдых и др. На вопрос, как врачи компенсируют проявления СПВ, большинство ответило, что общаются с семьей и друзьями, посещают спортивные залы, а меньшая часть опрошенных в качестве метода компенсации указала на употребление алкогольных напитков.

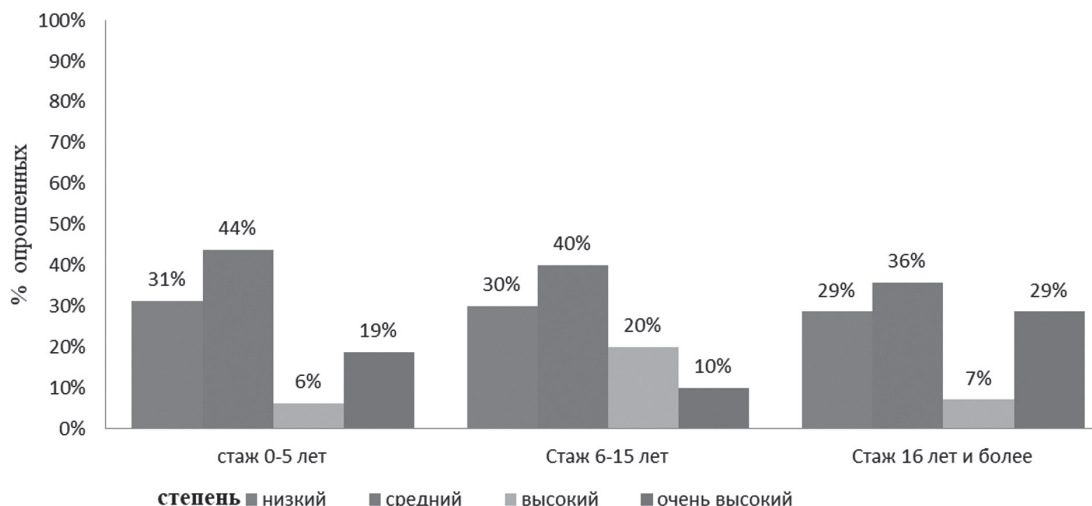


Рис. 4. Шкала редукции профессиональных достижений

Все респонденты отметили, что в лечебных учреждениях, где они работают, не проводится и даже не предусмотрена психологическая реабилитация врачей. В профессиональных союзах состояли только 60 % опрошенных, при этом 57 % из них указали, что с проблемой профессионального выгорания и психического здоровья за поддержкой в профессиональные союзы не обращались. Таким образом, СПВ оказался очень актуальным во врачебной среде.

Для уменьшения распространенности и выраженности профессионального выгорания нужно улучшить условия врачебной деятельности. Прежде всего, это касается управляемых аспектов, например, организации врачебного труда в лечебных учреждениях. С учетом ответов респондентов о преобладании бумажной работы необходим аудит рабочего времени врачей, цель которого – определение реального времени, затраченного врачом на работу с пациентами в палате, выполнение консультаций, оформление медицинской документации, беседу с родственниками, неформальное взаимодействие с другими медицинскими работниками. Аудит может быть проведен в каждом отделении стационара с заключением, какие факторы в работе наиболее значимы в плане эмоционально-психологических и интеллектуальных издержек, а какие относятся к слабой организации труда из-за низкой материально-технической базы: плохая работа множительно-копировальной техники, дефекты работы АСУ, несогласованность работы подразделений и т. п. Непосредственным субъективным фактором низкой эффективности труда при больших эмоционально-психологических нагрузках могут оказаться изначально недостаточные

коммуникативные способности у начинающих врачей, что затрудняет общение на профессиональном уровне с пациентами и их родственниками и может быть преодолено соответствующей качественной подготовкой как студентов на курсе имиджа профессии, так и ординаторов на курсе педагогики. Подготовка к особенностям врачебной деятельности, которые сами по себе, в независимости от характера и стажа работы способствуют профессиональному выгоранию, должна начинаться в вузе и еще раньше – на этапе приемной комиссии. При поступлении в вуз собеседование с абитуриентом должно определять мотивацию, степень коммуникативных способностей, уровень психологической устойчивости, владение компьютерными технологиями и др., при выборе врачебной специальности и при приеме на работу в лечебное учреждение также желательно собеседование с претендентом. К сожалению, мало в каких лечебных учреждениях осуществляется прием специалиста по конкурсу с выбором из нескольких кандидатов лучшего, в то время как конкурсный отбор при трудоустройстве способствовал бы лучшей мотивации студентов вуза на обретение знаний. Изучение мотивации студентов медицинского института и их ожиданий от профессиональной работы – тема нашего будущего исследования. Ранее проводилось изучение синдрома хронической усталости у студентов северных вузов, и его результаты настораживают в отношении симптомов, которые могут усугубиться при присоединении СПВ в первые годы врачебной деятельности [9].

Существенным образом на содержание врачебной работы, по ответам респондентов, заключающейся большей частью в оформлении медицинской доку-

ментации, влияет экспертиза качества медицинской помощи экспертами страховых компаний, которая основывается именно на оценке информации, представленной в медицинских картах. Поскольку оплата труда эксперта напрямую зависит от выявленных дефектов, то наложение штрафных санкций по различным формальным поводам становится рядовой практикой при проведении экспертных проверок [3]. Врачи все больше времени уделяют улучшению медицинских документов, в то время как это не равнозначно улучшению качества врачебной помощи. Ситуация не может быть разрешена без оптимизации нормативно-правового регулирования экспертизы качества медицинской помощи.

СПВ может оказывать влияние на психическое здоровье работников. В задачи исследования не входила оценка деятельности профессиональных союзов медицинских учреждений по содействию укреплению здоровья их участников. Тем не менее, профсоюзы могли бы более активно отстаивать благоприятные условия труда медицинских работников.

Образ врача в средствах массовой информации, к сожалению, чаще представлен негативными чертами, чем отражен объективно. На газетных страницах и в других изданиях будет печататься меньше достоверных фактов, порочащих честь и достоинство врача, если защиту врача в этом случае будут обеспечивать квалифицированные юристы медицинских учреждений и ассоциации медицинских работников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Синдром профессионального выгорания имел место у 98 % респондентов. Высокая и крайне высокая степень СПВ были определены у 70 % врачей. Высокая степень СПВ чаще встречалась среди врачей со стажем более 16 лет по сравнению с теми, у кого стаж был от 6 до 15 лет, и значительно чаще по сравнению с врачами со стажем до 5 лет. Врачи, занятые оказанием неотложной и экстренной помощи, чаще имели высокую и крайне высокую СПВ по сравнению с коллегами, которые данный вид помощи не оказывали. У врачей со стажем до 5 лет были как высокая, так и низкая степень СПВ, по-видимому, из-за разнородности группы. Кроме того, высокая степень СПВ у них, вероятно, отражает стрессовую ситуацию.

2. При анализе шкалы эмоционального истощения оказалось, что у всех врачей независимо от характера работы и врачебного стажа показатели шкалы преимущественно были средней степени. При оценке показателей шкалы деперсонализации выявлено, что степень деперсонализации высокая во всех группах, при этом выше в группе у врачей, занятых оказанием неотложной и экстренной помощи, и у врачей со стажем от 16 лет и более. Степень редукции профессиональных достижений был выше у врачей с наибольшим стажем работы.

3. Независимо от характера деятельности и стажа работы, все врачи фактором, который способствует возникновению СПВ, посчитали непомерно большой объем бумажной работы, из-за которой не хватает времени для непосредственных врачебных обязанностей, моральное и интеллектуальное перенапряжение, проверки со стороны страховых медицинских компаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная программа Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Развитие здравоохранения на 2014–2020 годы : постановление правительства Ханты-Мансийского автономного округа – Югры от 09.10.2013 № 414-П // Собр. законодательства Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. 2014. № 3. С. 318
2. Об утверждении перечня медицинских организаций Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, участвующих в проведении анкетирования потребителей медицинских услуг в 2017 году : приказ Департамента здравоохранения ХМАО – Югры от 15.03.2017 № 235. URL: <https://dzhmao.ru/spez/ozenka-mo/>.
3. Шишов М. А. Актуальные проблемы осуществления экспертизы качества оказания медицинской помощи // Мед. право. 2016. № 2. С. 27–32.
4. Водопьянова Н. Е. Старченкова Е. С. Синдром выгорания: диагностика и профилактика ; 2-е изд. СПб. : Питер, 2008. 338 с.
5. Огнерубов Н. А. Синдром эмоционального выгорания у врачей // Вестн. ТГУ. 2013. Т. 18. Вып.4.
6. Maslach C., Jackson S. E. The measurement of experienced burnout // Journal of Occupational Behavior. 1981. Vol. 2. P. 99–113.
7. Maslach C. Burnout: a social psychological analysis // The burnout syndrome: current research, theory, interventions. 1982. V. 11. № 78. P. 78–85.
8. Геращенко Л. И., Крещик А. В. Проблема профессионального выгорания врачей: социологический анализ // Концепт : науч.-метод. электрон. журн. 2013. Т. 3. С. 881–885.
9. Богданов А. Н., Смертина Л. П. Синдром хронической усталости и состояния антистрессовых систем у студентов северного вуза // Вестник СурГУ. Медицина. 2013. № 4. С. 43–4

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Смертина Любовь Порфирьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии, Сургутский государственный университет; e-mail: Smertina@yandex.ru.

Мовсумов Вели Зеллабдун оглы – ординатор, Сургутский государственный университет; e-mail: Veli.mov94@gmail.com.

ABOUT THE AUTHORS

Lyubov P. Smertina – PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Cardiology, Surgut State University; e-mail: smertina@yandex.ru.

Veli Z. Movsumov – Neurology Resident, Surgut State University; e-mail: veli.mov94@gmail.com.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ ГЕНОТИПИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ПАЦИЕНТОВ И ХАРАКТЕРИСТИКАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ НЕЧЕТКО-МНОЖЕСТВЕННОЙ СИСТЕМЫ ПРОДУКЦИОННЫХ ПРАВИЛ

С. О. Крамаров, С. С. Сасько, Л. В. Сахарова, А. Р. Грошев

Цель – установлена зависимость морфометрических характеристик сосудистого русла у пациентов с переломами нижних конечностей и ортопедическими заболеваниями от генетических детерминант тромбофилии с целью индивидуализации программ профилактики венозных тромбоэмболических осложнений. Исследование осуществлено на материале, представляющем собой данные о генотипе 55 пациентов, а также результаты морфометрического анализа сосудов их микроциркуляторного русла. Исследование базируется на методах нечетко-множественного анализа.

Ключевые слова: исследования генетических и сосудистых показателей, методы нечетко-множественного анализа в медицине.

ВВЕДЕНИЕ

Исследование посвящено поиску новых методов стратификации риска и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов травматологического-ортопедического профиля на основе оценки возможного влияния наследственных и приобретенных факторов риска. Установление зависимостей морфометрических характеристик сосудистого русла от генетических детерминант тромбофилии позволит индивидуализировать программы профилактики ВТЭО у конкретного больного с учетом генетических и приобретенных факторов тромбофилии. Это является важной задачей развития современной науки как генетики [1–2], так и травматологии-ортопедии [3–5]. Поиск и установление зависимостей между морфометриче-

скими особенностями микроциркуляторного и генетического факторов возникновения сосудистых патологий (тромбоэмболические осложнения при травмах и ортопедических операциях) [6–8] должно позволить снизить процент таких осложнений.

Оценка роли приобретенных и наследственных факторов развития тромбоэмболических осложнений при стратификации риска возникновения данных осложнений также служит основой для разработки инновационных методик диагностики, профилактики и лечения таких заболеваний. В будущем она может позволить индивидуализировать схемы лечения с учетом результатов предварительного морфометрического анализа сосудов микроциркуляции тканей,

DEPENDENCE ANALYSIS BETWEEN GENOTYPIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS AND CARDIOVASCULAR SYSTEM FEATURES BASED ON FUZZY MULTIPLE SYSTEM OF PRODUCTION RULES

S. O. Kramarov, S. S. Sasko, L. V. Sakharova, A. R. Groshev

The aim of the article is to establish dependence between the morphometric characteristics of the vascular bed in patients with lower limb fractures and the orthopedic diseases from the genetic determinants of thrombophilia for the purpose of individualizing preventive programs for venous thromboembolic events. The study was carried out on data that represents information on the genotype of 55 patients, as well as the results of a morphometric analysis of the vessels of their microcirculatory bed. The study is based on the methods of fuzzy-multiple analysis.

Keywords: genetic and vascular parameters studies, methods of fuzzy multiple analysis in medicine.

а при подозрении на повышенный риск тромбообразования генотипировать пациентов на мутации в генах, ответственных за развитие врожденных тромбофилических состояний. В зависимости от результатов генотипирования, найденные корреляционные связи позволят разработать новые методы лечения. Можно будет придерживаться либо стандартных схем профилактики ВТЭО в случае отсутствия повышенного риска тромбообразования, либо индивидуализировать профилактику ВТЭО с учетом имеющихся данных генотипирования путем увеличения доз антикоагулянтов, кратности и длительности их применения, назначения препаратов других фармакологических групп, снижающих вероятность развития ВТЭО.

Однако построение соответствующих математических моделей существенно затруднено, поскольку выявление количественных зависимостей между параметрами тромбофилии и генетическими особенностями человека на основе прямых статистических методов требует очень большого количества экспериментальных данных и значительных временных затрат. В данном контексте актуальность приобретают методы нечетко-множественного анализа, позволяющего на основе относительно малых объемов статистических данных установить корреляционные зависимости [9–10], включая выявления связей между состоянием сердечно-сосудистой системы человека и его генотипа с точностью, достаточной для диагностирования предрасположенности к патологии. Это позволит выявлять у пациента повышенный риск ВТЭО и на ранних стадиях проводить необходимую коррекцию профилактики и лечения.

Разработке именно таких методов и посвящено настоящее исследование, которое базируется на анализе данных о генотипе пациентов, у которых было выполнено генотипирование на предмет наличия мутаций в генах, ответственных за развитие врожденных тромбофилических состояний.

Цель работы – установить зависимость морфометрических характеристик сосудистого русла у пациентов с переломами нижних конечностей и ортопедическими заболеваниями от генетических детерминант тромбофилии с целью индивидуализации программ профилактики венозных тромбоэмболических осложнений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен морфометрический анализ сосудов микроциркуляторного русла у пациентов с переломами нижних конечностей и ортопедическими заболеваниями в 2 зонах: в зоне травмы (перелома), оперативной агрессии и в зоне, удаленной от вышеуказанных повреждающих воздействий на ткани (интактной зоне).

Пациенты перенесли травмы и оперативные вмешательства по поводу переломов нижних конечностей и ортопедических заболеваний. Забор тканей для исследований проводился как в области поврежденной зоны (область перелома конечностей, приложения инструмента), так и на отдалении от поврежденной зоны – интактной зоне. У каждого пациента производился забор материала для генотипирования по нескольким генам, ответственным за развитие врожденной тромбофилии.

Были получены следующие статистические данные при обследовании 55 пациентов:

- морфометрические данные, выявленные при микроскопии полученных срезов;
- результаты генотипирования по 13 фиксированным параметрам.

Среди морфометрических данных оценивали следующие показатели:

1. Диаметр поперечнополосатого скелетного миоцита, его минимальное значение ($ДППМ_{min}$) (мкм).
2. Диаметр поперечнополосатого скелетного миоцита, его максимальное значение ($ДППМ_{max}$) (мкм).
3. Диаметр ядра миоцита (ДЯМ) (мкм).
4. Диаметр капилляра (ДКап) (мкм).
5. Толщина стенки капилляра (ТСК) (мкм).
6. Толщина эндотелиальной выстилки капилляра (ТЭК) (мкм).
7. Диаметр вены малого калибра (ДВ) (мкм).
8. Толщина стенки вены (ТСВ) (мкм).
9. Толщина эндотелиальной выстилки вены (ТЭВ) (мкм).
10. Диаметр артерии малого калибра (ДА) (мкм).
11. Толщина стенки артерии (ТА) (мкм).
12. Толщина эндотелиального слоя артерии (ТЭА) (мкм).
13. Визуальное наличие или отсутствие тромбов в исследуемом материале (+/-).

При генотипировании исследовали следующие гены: F2: 20210_G>A; F5: 1691_G>A; F7: 10976_G>A; F13: G>T; FGB: 455_G>A; ITGA2: 807_C>T (рецептор к белку фибриногена на мембранах тромбоцитов); ITGB3: 1565_T>C; PAI-1: 675_5G>4G (ингибитор активации плазминогена); MTR: 2756_A>G; MTHFR: 1298_A>C (генах фолатного цикла); MTHFR: 677_A>C; MTRR: 56_A>G; NOS3_894_G>T.

В данных генотипирования использовались следующие обозначения:

- 0 – нормальная гомозигота;
- 1 – гетерозигота;
- 2 – гомозигота с мутациями.

Для выявления математической зависимости между результатами генотипирования и морфометрическими данными был использован аппарат нечетко-логических выводов, причем на данном этапе исследований использовались простые системы нечеткой логики – так называемые продукционные правила (pure Fuzzy Logic Systems) [9–10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Разработанная модель позволила установить нечетко-множественную зависимость между входными параметрами – 13 целочисленными переменными с областью изменения из трех значений – {0, 1, 2}, и одним выходным параметром – действительным значением исследуемого морфометрического параметра с областью изменения на заданном диапазоне, который был разбит на пять интервалов.

В зависимости от набора входных параметров система продукционных правил позволяет установить наиболее вероятный интервал, в который попадает значение морфометрического параметра. Таким образом, нечетко-множественная зависимость между набором генов пациента и соответствующей характеристикой его сердечно-сосудистой системы позволит установить возможную корреляционную связь.

Этапы математического моделирования в настоящем исследовании были выполнены путем построения системы продукционных правил для установ-

ления нечетко-множественной зависимости ДППМ_{min} пациента от его генотипа.

I этап: статистическое исследование выборки; составление таблицы, отображающей зависимость вариантов встречаемости нормальных гомозигот, гетерозигот и гомозигот каждого из генов для различных интервалов варьирования величины ДППМ_{min}.

Диапазон наблюдаемых значений исследуемого морфометрического параметра был разделен на пять интервалов – разрядов с равным шагом. Для каждого разряда по каждому гену на основе рассмотренной статистической системы было посчитано количество зафиксированных нормальных гомозигот, гетерозигот и гомозигот с мутациями, т. е. значений {0, 1, 2} соответствующей целочисленной переменной.

На основе анализа имеющихся статистических данных область изменения ДППМ_{min} находится, по

крайней мере, на отрезке 19–107 (мкм) (наименьшее значение в выборке составляет 19 мкм, наибольшее – 107 мкм). Таким образом, размах имеющейся выборки составляет 88 мкм.

Для проводимого анализа диапазон изменения ДППМ_{min} был разбит на 5 интервалов равной длины 17,6 мкм; для каждого интервала были проанализированы данные генотипирования, а результаты сведены в таблицу.

Как следует из таблицы, 43 из 48 значений ДППМ_{min} сосредоточены на первых трех интервалах (89,6 %); 3 значения – на четвертом; 2 значения – на пятом интервале. Имеющаяся экспериментальная выборка не является репрезентативной, поэтому в целях дальнейшего исследования, 4-й и 5-й интервалы нами были объединены, что не мешает выявлению возможных корреляционных связей.

Таблица 1

Сводные результаты статистического анализа выборки по морфометрическому параметру ДППМmin

Диапа-зон	Кол-во пациентов	Порядковый номер гена																	
		1			2			3			4			5			6		
		0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2
[19; 36,6)	12	12	0	0	12	0	0	11	1	0	8	4	0	9	3	0	1	6	5
[36,6; 54,2)	18	17	1	0	18	0	0	16	2	0	7	8	3	14	3	1	6	9	3
[54,2; 71,8)	13	13	0	0	13	0	0	11	2	0	5	8	0	6	5	2	7	3	3
[71,8; 89,4)	3	3	0	0	3	0	0	3	0	0	2	1	0	2	1	0	1	2	0
[89,4; 107)	2	2	0	0	2	0	0	2	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1

7			8			9			10			11			12			13		
0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2
8	3	1	3	5	4	8	4	0	6	4	2	4	5	3	2	5	5	8	1	3
12	6	0	2	8	8	15	2	1	9	7	2	9	9	0	2	12	4	8	8	2
11	2	0	6	4	3	7	6	0	6	5	2	5	7	1	3	7	3	7	5	1
2	1	0	0	2	1	2	1	0	1	2	0	2	1	0	1	1	1	2	1	0
1	0	1	0	0	2	2	0	0	0	1	1	2	0	0	0	1	1	1	1	0

Примечание: нулевой столбец – интервалы изменения морфометрического параметра, пять интервалов; 1-й – 13-й столбцы (три колонки) – число пациентов с ДППМ_{min} в соответствующем интервале, у которых в генах с 1-го по 13-й зафиксированы: 0 – нормальная гомозигота; 1 – гетерозигота; 2 – гомозигота с мутациями (существенно: только у 48 пациентов из 55 задано значение ДППМ).

II этап: формирование статистического закона распределения, выражающего зависимость частоты встречаемости нормальных гомозигот, гетерозигот и гомозигот для каждого из 13 генов от интервала варьирования исследуемого морфометрического параметра.

Основываясь на исследуемой выборке экспериментальных данных, был построен статистический закон распределения, выражающий зависимость частоты встречаемости нормальных гомозигот, гетерозигот и гомозигот для каждого из генов от интервала варьирования величины ДППМ_{min}.

Были установлены и просчитаны статистические законы распределения для зависимостей частоты встречаемости нормальных гомозигот и гомозигот для каждого из генов в зависимости от интервала варьирования величины ДППМ_{min}. Проведенные математические исследования позволили сделать следующие основные выводы для всех 5 интервалов диапазона изменения ДППМ_{min} и для каждого интервала были проанализированы данные генотипирования:

3-й интервал характеризуют наибольшие относительные частоты значения «0» (нормальная гомозигота) по всем генам, кроме 11-го и 12-го (гетерозиготы доминируют во всех четырех термах). Таким образом, просматривается соответствие между отсутствием мутаций и средним («нормальным») значением параметра ДППМ_{min}.

1-й и 4-й интервалы отличает присутствие в гене № 7 гомозигот с мутациями (во 2-м и 3-м интервалах их нет). Следовательно, можно предположить, что мутации в гене № 7 отвечают за «ненормальную» (слишком малое либо слишком большое) значение параметра ДППМ_{min}.

4-й интервал отличает присутствие в гене № 8 наибольшей относительной частоты гомозигот с мутациями, а также полное отсутствие нормальных гомозигот. Таким образом, можно предположить, что мутации в гене № 8 отвечают за слишком большое значение параметра значения параметра ДППМ_{min}.

Данные обработки эксперимента явились материалом для построения функций принадлежности нечетких множеств A_{ij} , характеризующих вероятность, что для пациента, взятого наугад из i -го интервала (i -го ТЕРМА), целочисленная функция для j -го параметра (гена) примет значения 0, 1 или 2, при этом:

- 1-й элемент множества есть вероятность, что ген содержит нормальную гомозиготу;
- 2-й элемент множества есть вероятность, что ген содержит гетерозиготу;
- 3-й элемент множества есть вероятность, что ген содержит гомозиготу с мутациями.

III этап: формирование системы продукционных правил, позволяющих оценить интервал, которому принадлежит значение исследуемого морфометрического параметра.

Для формирования системы продуктивных правил, была введена в рассмотрение следующая лингвистическая переменная: g = «оценка значения морфометрического параметра» (здесь ДППМ_{min} является «минимальным значением диаметра поперечно-полосатого скелетного миоцита»). Универсальным множеством для данной лингвистической переменной ДППМ_{min} является отрезок 19–107 (мкм), а терм-множество состоит из следующих четырех термов: $G = \{\text{ТЕРМ 1, ТЕРМ 2, ТЕРМ 3, ТЕРМ 4}\}$, где:

- ТЕРМ 1 = «очень малая толщина ДППМ_{min}» (менее 19 мкм);
- ТЕРМ 2 = «малая толщина ДППМ_{min}» (в пределах 36,6–54,2 мкм);
- ТЕРМ 3 = «средняя толщина ДППМ_{min}» (в пределах 54–71,8 мкм);
- ТЕРМ 4 = «большая или очень большая толщина ДППМ_{min}» (более 71,8 мкм).

Кроме того, введем следующую лингвистическую переменную: X_i – характеристика генотипа по i -му гену, $i = 1, 2, \dots, 13$.

Будем считать, что универсальным множеством для лингвистической переменной X_i , $i = 1, 2, \dots, 13$, является множество $\{0, 1, 2\}$, а терм-множество состоит из следующих четырех термов: $A_i = \{A_{i1}, A_{i2}, A_{i3}, A_{i4}\}$. Функция принадлежности каждого терма задается вектором значений вида:

$$A_i = (W_{ij}(0), W_{ij}(1), W_{ij}(2)),$$

где $W_{ij}(0)$, $W_{ij}(1)$, $W_{ij}(2)$ – частоты встречаемости нормальных гомозигот, гетерозигот и гомозигот для j -го гена в i -м интервале варьирования величины ДППМ_{min}.

В рассмотренных выше предположениях система продукционных правил (нечетко-логических выводов) выглядит следующим образом:

1-е правило: если $X_1 = A_{11}, X_2 = A_{12}, \dots, X_{13} = A_{1,13}$, то ДППМ_{min} = ТЕРМ 1;

2-е правило: если $X_1 = A_{21}, X_2 = A_{22}, \dots, X_{13} = A_{2,13}$, то ДППМ_{min} = ТЕРМ 2;

3-е правило: если $X_1 = A_{31}, X_2 = A_{32}, \dots, X_{13} = A_{3,13}$, то ДППМ_{min} = ТЕРМ 3;

4-е правило: если $X_1 = A_{41}, X_2 = A_{42}, \dots, X_{13} = A_{4,13}$, то ДППМ_{min} = ТЕРМ 4.

IV этап: апробация построенной системы продукционных правил была проверена на следующих примерах из исходной выборки.

Подставив данные о генотипе пациента № 1 в систему продукционных правил, фазифицируем исходные данные о генотипе пациента. Для этого информацию о генотипе пациента представим в виде 13 множеств, каждое из которых представляет собой характеристику генотипа по определенному гену и включает 3 элемента, причем:

- 1-й элемент множества равен единице, если ген содержит нормальную гомозиготу, и нулю – в противном случае;
- 2-й элемент множества равен единице, если ген содержит гетерозиготу, и нулю – в противном случае;
- 3-й элемент множества равен единице, если ген содержит гомозиготу с мутациями, и нулю – в противном случае.

Таким образом, информация о пациенте № 1 представима в виде следующего набора множеств:

$A_1 = (1, 0, 0)$,	$A_2 = (1, 0, 0)$,	$A_3 = (1, 0, 0)$,	$A_4 = (0, 1, 0)$,
$A_5 = (1, 0, 0)$,	$A_6 = (0, 1, 0)$,	$A_7 = (0, 1, 0)$,	$A_8 = (0, 1, 0)$,
$A_9 = (0, 1, 0)$,	$A_{10} = (0, 1, 0)$,	$A_{11} = (1, 0, 0)$,	$A_{12} = (0, 1, 0)$,
$A_{13} = (1, 0, 0)$.			

В соответствии с правилами нечетко-логического вывода для системы с несколькими входами, можно вычислить следующие уровни истинности правил:

$$\zeta_1 = \min\{1, 1, 11/12, 1/3, 3/4, 1/2, 1/4, 5/12, 1/3, 1/3, 1/3, 5/12, 2/3\} = 1/4 = 0,25;$$

(в скобках перечислены скалярные произведения множеств A_1, A_2, \dots, A_{13} из данного примера на соответствующие множества ТЕРМ 1);

$$\zeta_2 = \min\{17/18, 1, 8/9, 4/9, 7/9, 1/2, 1/3, 4/9, 1/9, 7/18, 1/2, 2/3, 4/9\} = 1/9 = 0,11;$$

$$\zeta_3 = \min\{1, 1, 11/13, 8/13, 6/13, 3/13, 2/13, 4/13, 6/13, 5/13, 5/13, 7/13, 7/13\} = 2/13 = 0,15;$$

$$\zeta_4 = \min\{1, 1, 1, 2/5, 2/5, 3/5, 1/5, 2/5, 1/5, 3/5, 4/5, 2/5, 3/5\} = 1/5 = 0,2.$$

Выбирая максимальное значение из полученных данных ($\max\{1, 2, 3, 4\} = 0,25$), получаем, что у пациента очень малый диаметр скелетного миоцита, что

согласно ТЕРМ 1 соответствует высказыванию: «Наибольшая вероятность при заданном генотипе, мы получили правильное распознавание».

Для пациента № 5:

A1 = (1, 0, 0),	A2 = (1, 0, 0),	A3 = (1, 0, 0),	A4 = (1, 0, 0),
A5 = (0, 1, 0),	A6 = (0, 1, 0),	A7 = (1, 0, 0),	A8 = (0, 1, 0),
A9 = (1, 0, 0),	A10 = (1, 0, 0),	A11 = (0, 1, 0),	A12 = (0, 0, 1),
A13 = (1, 0, 0),			

получаем следующие уровни истинности правил:
 $\langle 1 = \min\{1, 1, 11/12, 2/3, 1/4, 2/3, 5/12, 2/3, 1/2, 5/12, 5/12, 2/3\} = 1/4 = 0,25;$
 $\langle 2 = \min\{17/18, 1, 8/9, 7/18, 1/6, 1/2, 2/3, 4/9, 5/6, 1/2, 1/2, 4/9, 4/9\} = 1/6 = 0,17;$
 $\langle 3 = \min\{1, 1, 11/13, 5/13, 5/13, 3/13, 11/13, 4/13, 7/13, 6/13, 7/13, 3/13, 7/13\} = 3/13 = 0,23;$
 $\langle 4 = \min\{1, 1, 1, 3/5, 2/5, 3/5, 3/5, 2/5, 4/5, 1/5, 1/5, 2/5, 3/5\} = 1/5.$

Выбирая $\max\{\langle 1, \langle 2, \langle 3, \langle 4\} = 0,25$, что указывает на 1-й ТЕРМ, который отвечает высказыванию: «Наибольшая вероятность при заданном генотипе, что у пациента очень малый диаметр поперечно-полосатого скелетного миоцита». Следовательно, в данном случае имеет место правильное распознавание.

Модель была также апробирована на следующих примерах из выборки:

Пациент № 13 и № 21, где был получен неверный результат (для пациента № 13 выявлен 3-й ТЕРМ вместо 4-го, а у пациента № 21 был выявлен 1-й ТЕРМ вместо 2-го).

Пациент № 28, $ДППМ_{\min} = 43$ (2-й ТЕРМ) – верное распознавание, выявлен 2-й ТЕРМ:

$\max\{0, 09, 0, 11, 0, 08, 0\} = 0,11.$

Пациент № 38, $ДППМ_{\min} = 90$ (4-й ТЕРМ) – верное распознавание, выявлен 4-й ТЕРМ:

$\max\{0, 0,06, 0,15, 0,2\} = 0,2.$

Пациент № 41, $ДППМ_{\min} = 69$ (3-й ТЕРМ) – верное распознавание, выявлен 3-й ТЕРМ:

$\max\{0, 08, 0,11, 0,23, 0,2\} = 0,23.$

Таким образом, на основании предложенной модели, основываясь на имеющихся экспериментальных данных, было установлено, что в 5 случаях из 7 система продукционных правил показала верный результат (70 %-я вероятность верной постановки диагноза). Это указывает на возможность дальнейшего корректного применения в случае ее использования для репрезентативной (большей по объему) выборки экспериментальных данных, а также при включении в данную модель элементов искусственного интеллекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана математическая модель, позволяющая установить нечетко-множественную зависимость

между 13 целочисленными входными параметрами, характеризующими наличие генных мутаций у пациента, и действительным значением выходного параметра, отвечающим значению исследуемого морфометрического параметра, ответственного за состояние сердечно-сосудистой системы пациента. Область изменения морфометрического параметра разбита на пять интервалов. В зависимости от набора входных параметров система нечетко-логических выводов указывает на наиболее вероятный интервал, в который попадает значение морфометрического параметра. Таким образом, на основе построенной системы нечетко-логических выводов устанавливается нечетко-множественная зависимость между набором генов пациента и величиной исследуемого морфометрического параметра, на основе которой можно судить о наличии/отсутствии врожденной склонности к патологии. Апробация построенной модели на 7 примерах из исходной выборки в 5 случаях показала верный результат. Поскольку исследуемая выборка характеризуется малым объемом, можно предположить, что при увеличении объема исследуемого статистического материала точность распознавания существенно возрастет. Построенная модель обладает адаптивностью по отношению к задачам диагностики на основе генотипирования и может быть положена в основу программного комплекса, направленного на выявление предрасположенности пациентов к заболеваниям и формированию профилактических мероприятий. На основании разработанной математической модели будет предложен метод скрининг диагностики предрасположенности пациентов травматолог-ортопедического профиля к ВТЭО. В основе метода будет лежать математическая модель, позволяющая установить нечетко-множественную зависимость между изменениями в сосудах микроциркуляторного русла и наличием мутаций в генах, ответственных за развитие врожденных тромбофилических состояний.

Данный метод позволит практически без финансовых затрат анализировать морфометрическую картину сосудов микроциркуляции и на основе полученных данных выборочно проводить генотипирование у пациентов, имеющих изменения в сосудах микроциркуляции, коррелирующих с вероятными мутациями в генах, ответственных за развитие врожденной тромбофилии. В конечном итоге это позволит вносить коррекцию в стандартные, общепринятые схемы профилактики ТЭЛА с учетом индивидуальной предрасположенности пациента к развитию данных осложнений. Тем самым разработанный метод позволит сильно, не отходя от общепринятых методов профилактики ВТЭО, индивидуализировать схемы профилактического лечения с учетом предрасположенности конкретного пациента к тромбообразованию, тем самым снизив процент такого осложнения у пациентов травматолог-ортопедического профиля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fountoglou N., Petropoulou M., Iliadi A., Christopoulos T. K., Ioannou P. C. Two-panel molecular testing for genetic predisposition for thrombosis using multi-allele visual biosensors // *Anal Bioanal Chem.* 2016. Mar. № 408 (7). P. 1943–1952. doi: 10.1007/s00216-016-9310-9.
2. Mansilha A., Araújo F., Severo M., Sampaio S. M., Toledo T., Albuquerque R. Genetic polymorphisms and risk of recurrent deep venous thrombosis in young people: prospective cohort study // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005. Nov. № 30 (5). P. 545–549.
3. Shen M., Cutrera N. J., Dodd A. C., Wallace C., Avilucea F. R., Melbourne C., Jahangir A. A., Mir H. H., Obremskey W. T., Sethi M. K. The risk of deep vein thrombosis in total joint patients compared to orthopaedic trauma patients: Need for new prevention guidelines // *J Clin Orthop Trauma.* 2017. Nov. V. 8 (2). P. s52–s56. doi: 10.1016/j.jcot.2016.12.007.
4. Ruskin K. J. Deep vein thrombosis and venous thromboembolism in trauma // *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018. Jan. № 12. P. 215–218. doi: 10.1097/ACO.0000000000000567.
5. Mistry D. A., Chandratreya A., Lee P. Y. F. A Systematic Review on the Use of Aspirin in the Prevention of Deep Vein Thrombosis in Major Elective Lower Limb Orthopedic Surgery: An Update from the Past 3 Years // *Surg J (NY).* 2017. Dec. 29. № 3 (4). P. e191–e196. doi: 10.1055/s-0037-1615817.
6. Мажугин В. Ю., Кураян К. М., Березовский Д. П. Морфометрические показатели сосудов в зоне перелома длинной трубчатой кости в условиях модели гипергомоцистеинемии (пилотное исследование) // *Мед. вестн. Север. Кавказа.* 2011. № 2 (22). С. 61–64.
7. Сасько С. С., Тодоров С. С., Черных С. С., Березовский П. Д., Березовский Д. П. Морфолого-биохимические корреляции системы гемостаза при переломах нижних конечностей // *Второй Междунар. конгр. АСТАОР, 12–13 апреля 2012 г. М. : Перо, 2012.* С. 49.
8. Фалеева Т. Г., Березовский Д. П., Додохова М. А., Мажугин В. Ю., Варавва Т. А., Вечканов Е. М., Корниенко И. В. Морфометрические особенности сосудов конечностей у экспериментальных животных при травме опорно-двигательного аппарата в условиях метионининдуцированной умеренной гоомоцистеинемии // *Кубан. науч. мед. вестн.* 2012. № 2 (131). С. 179–183.
9. Заде Л. Понятие лингвистической переменной и ее применение к принятию приближенных решений. М. : Мир, 1976. 165 с.
10. Блюмин С. Л., Шуйкова И. А., Сараев П. В., Черпаков И. В. Нечеткая логика: алгебраические основы и приложения : моногр. Липецк : ЛЭГИ, 2002. 111 с.м

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Крамаров Сергей Олегович – доктор физико-математических наук, профессор кафедры информационных технологий и прикладной математики Южного университета, Ростов-на-Дону; e-mail: maoovo@yandex.ru.

Сасько Сергей Сергеевич – травматолог-ортопед отделения травматологии Областной клинической больницы № 2, Ростов-на-Дону; e-mail: sergej-sasko@yandex.ru.

Сахарова Людмила Викторовна – доктор физико-математических наук, профессор кафедры фундаментальной и прикладной математики Ростовского государственного экономического университета; e-mail: l_sakharova@mail.ru.

Грошев Александр Романович – доктор экономических наук, профессор, профессор кафедры финансов, денежного обращения и кредита Сургутского государственного университета; e-mail: arg.sochi@yandex.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Sergey O. Kramarov – Doctor of Sciences (Physics and Mathematics), Professor, Applied Mathematics and Informatics Department, Southern University, Rostov-on-Don; e-mail: maoovo@yandex.ru.

Sergej S. Sasko – Trauma-orthopedist, Traumatology Department, Regional Clinical Hospital No. 2, Rostov-on-Don; e-mail: sergej-sasko@yandex.ru.

Lyudmila V. Sakharova – Doctor of Sciences (Physics and Mathematics), Professor, Fundamental and Applied Mathematics Department, Rostov State University of Economics, Rostov-on-Don; e-mail: l_sakharova@mail.ru.

Aleksandr R. Groshev – Doctor of Science (Economics), Professor, Finance, Money and Credit Department, Surgut State University; e-mail: arg.sochi@yandex.ru.

ЭТОЛОГИЧЕСКАЯ СЕМИОТИКА СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ

О. А. Гильбурд, И. Н. Коптев

Целью исследования было описание признаков невербального поведения, свойственного пациентам с деменцией цереброваскулярного генеза. Изучен этологический репертуар 54 пациентов с клиническим диагнозом «сосудистая деменция». Составлен «Контрольный перечень этологических признаков сосудистой деменции», включающий 45 поведенческих паттернов. Сделан вывод, что использование контрольного перечня этологических признаков сосудистой деменции позволяет максимально объективизировать распознавание сосудистой деменции и верифицировать клинический диагноз.

Ключевые слова: сосудистая деменция, невербальное поведение, этологическая семиотика, верификация диагноза.

ВВЕДЕНИЕ

Этология, изучающая биологические закономерности невербального поведения живых существ, в ее современном понимании берет свое начало с публикации в 1935 г. фундаментальной работы Конрада Лоренца «Компаньон в мире птиц» [1], в которой были сформулированы базовые постулаты, термины и методы нового научного направления. Статус общепризнанной самостоятельной науки этология приобрела в 1973 г., когда Konrad Lorenz, Nicolas Tinbergen и Karl von Frish получили Нобелевскую премию за исследования невербального поведения в номинации «Физиология и медицина». Вскоре ученик К. Лоренца Иренаус Эйбл-Эйбесфельдт [2] вводит понятие и определение этологии человека. Однако еще в 1960-е годы анализ специфики невербального поведения был использован германским психиатром Дитлефом Плогом для объективизации и верификации различных психических расстройств [3]. В 1977 г. появился термин «этологическая психиатрия» [4]. Наиболее продуктивный этологический анализ поведения психически больных проводился в 1982–2002 гг. в рамках так называемого Крымского проекта, важными результатами которого стали, во-первых, разработка (совместно с Институтом этологии человека (Андекс, Германия)) универсального «Глоссария по исследованию невербального поведения человека»,

включающего 405 этологических паттернов различной структурной и семантической сложности [5–8]; во-вторых, публикация книги «Этология в психиатрии» [9], по сей день не имеющей аналогов в отечественной литературе.

Тем не менее, широкие возможности этологического метода, позволяющего объективизировать клиническое впечатление и верифицировать диагностическое суждение врача психиатра, по нашим наблюдениям, почти не используются в отечественной практике [10]. Это в полной мере относится к актуальной проблеме отграничения сосудистой деменции от деменции иного происхождения, сложность которой максимизируется в случаях глобального слабоумия [11].

Цель работы – систематическое описание признаков невербального поведения, свойственного пациентам с сосудистой деменцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в период 2015–2017 гг. на базе Сургутской клинической психоневрологической больницы, Сургутского геронтологического центра, Сургутского частного хосписа «Золотое сердце», а также в домашних условиях по месту постоянного жительства больных.

ETHOLOGICAL SEMIOTICS OF VASCULAR DEMENTIA

O. A. Gilburd, I. N. Koptev

The aim of the study is to describe the signs of nonverbal behavior characteristic of patients with dementia of cerebrovascular origin. The ethological repertoire of 54 patients with the clinical diagnosis of vascular dementia is studied. A "Checklist of ethological signs of vascular dementia" with 45 behavioral patterns is drawn up. This checklist has shown that its use makes it possible to objectify the definition of vascular dementia at the most and to confirm the clinical diagnosis.

Keywords: vascular dementia, nonverbal behavior, ethological semiotics, verification of diagnosis.

Всего было обследовано 54 пациента (32 женщины и 22 мужчины в возрасте от 55 до 64 лет) с клиническим диагнозом «сосудистая деменция», установленным в соответствии с критериями МКБ-10 (шифры: F01.0-9). Применялись клиничко-психопатологический, экспериментально-психологический и этологический методы. Когнитивный потенциал больных по шкале MMSE (Mini Mental State Examination – Краткая шкала оценки психического статуса) варьировал в пределах от 14 до 10 баллов, что соответствует тотальному слабоумию различной глубины. Для математической обработки данных использовались методы описательной статистики, а именно: вычисление среднего по совокупности (μ) и стандартного отклонения (σ).

С периодичностью 6 месяцев в статике и динамике осуществлялась 15-минутная видеофиксация этологического репертуара каждого пациента с последующей показателем дискриминацией элементарных единиц, простых паттернов и сложных (контекстных) форм невербального поведения с использованием вышеупомянутого «Глоссария...».

Экспрессия (степень выраженности) признаков оценивалась по совокупности наблюдений согласно формализованной 7-балльной «Шкале этологических признаков человека» (Human Ethological Signs Scale – HESS) [12]:

1 балл, *отсутствует* – определение признака неприменимо.

2 балла, *минимальная* – сомнительное присутствие признака.

3 балла, *умеренная* – признак возникает на короткое время, регулярно, проявляется отчетливо, преимущественно в ситуационном (средовом) контексте.

4 балла, *средняя* – признак возникает на короткое время, регулярно, проявляется отчетливо, в том числе вне ситуационного (средового) контекста.

5 баллов, *резкая* – признак возникает часто, проявляется отчетливо, вне зависимости от ситуационного (средового) контекста и сохраняется достаточное продолжительное время.

6 баллов, *яркая* – признак присутствует почти постоянно, проявляется отчетливо, вне зависимости от ситуационного (средового) контекста.

7 баллов, *грубая* – признак присутствует постоянно, акцентирован в общем репертуаре поведения, проявляется вне зависимости от ситуационного (средового) контекста.

Как семиотически значимые квалифицировались признаки, экспрессия которых соответствовала оценке от 4 до 7 баллов.

Критерии включения: 1) письменное информированное согласие законных представителей пациентов на участие последних в исследовании; 2) наличие деменции, обусловленной цереброваскулярными заболеваниями (атеросклероз сосудов головного мозга, гипертоническая болезнь), которые подтверждены результатами консультативного об-

следования (невролог, окулист) и аппаратной диагностики (МРТ, ультразвуковая доплерография).

Критерии исключения: 1) деменция, обусловленная нейроморфологическими изменениями иного происхождения, либо смешанная (сосудисто-нейродегенеративная) деменция; 2) наличие коморбидной психической или выраженной соматической патологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования нами был составлен «Контрольный перечень этологических признаков сосудистой деменции» (Vascular Dementia Ethological Checklist – VaDEC), включающий 45 поведенческих паттернов, в том числе 15 элементарных единиц, 13 простых комплексов и 17 сложных форм невербального поведения больных.

Элементы поведения: горизонтальные морщины на лбу, расширенные веки, слезы, отвисшая нижняя губа, жевание, обе руки фиксированы на туловище (в том числе подмышками), обе руки фиксированы на голове, рука поглаживает руку, плечи опущены, голова прямо, коленный угол более 90°, речь тихая, продолжительные паузы в речи, медленный темп речи, индивидуальные затруднения в произношении отдельных звуков, их искажение или растягивание.

Простые комплексы поведения: жест скрытой тревоги, мимика тревоги, мимика плача, глазной контакт затяжной, индивидуальное расстояние сокращается в ходе беседы, уменьшение плеч, реакция плеча (приподнимание плеч с опусканием головы – как признак испуга или элемент прятания), вздрагивание туловища при внезапном раздражителе, аутогруминг, манипулирование пищей, гортанное покашливание, бормотание, стереотипии моторики и невербальных компонентов речи.

Сложные комплексы поведения: походка медленная, слабое участие рук в ходьбе, неряшливость, предпочтение старой одежды, хоардомания, силлогомания, анорексия, полидипсия, оральные движения вне речи, редукция исследовательского поведения, осторожное поведение при входе в помещение, челночные треки в границах территории, маркировка территории пищевыми отходами, окурками, предметами личного обихода, контактная аллоагрессия (непосредственное нападение, удар, укус, прижигание сигаретой), переадресация агрессии (повреждение окружающих предметов, одежды), конфликтное взаимодействие с незнакомцами, редукция родительского поведения.

С учетом различной частоты регистрации невербальных признаков были сформированы три нозологически значимых VaDEC-кластера (табл.): нозоспецифический (признаки, выявляемые у 100 % больных сосудистой деменцией), нозотипический (признаки, выявляемые у 80–99 % больных) и нозоаффилированный (признаки, выявляемые у 51–79 % больных).

Таблица

Частота и экспрессия перечня этологических признаков сосудистой деменции у обследованных пациентов

ADEC-признаки	Частота		Экспрессия по HESS
	Абс.	%	
Нозоспецифический ADEC-кластер			
1. слезы	54	100 %	6,12 ± 0,35
2. обе руки фиксированы на голове	54	100 %	5,89 ± 0,58
3. рука поглаживает руку	54	100 %	5,66 ± 0,32
4. плечи опущены	54	100 %	5,93 ± 0,21
5. продолжительные паузы в речи	54	100 %	6,05 ± 0,42
6. речь тихая	54	100 %	5,44 ± 0,45
7. жест скрытой тревоги	54	100 %	6,13 ± 0,57
8. мимика тревоги	54	100 %	6,22 ± 0,49
9. реакция плеча (приподнимание плеч с опусканием головы как признак испуга или элемент прятания)	54	100 %	5,92 ± 0,44
10. вздрагивание туловища при внезапном раздражителе	54	100 %	6,04 ± 0,43
11. аутогруминг	54	100 %	5,95 ± 0,22
12. мимика плача	54	100 %	6,26 ± 0,18
13. походка медленная	54	100 %	5,47 ± 0,11
14. предпочтение старой одежды	54	100 %	6,11 ± 0,59
15. оральные движения вне речи	54	100 %	5,77 ± 0,22
16. редукция исследовательского поведения	54	100 %	5,90 ± 0,41
17. осторожное поведение при входе в помещение	54	100 %	6,18 ± 0,33
18. челночные треки в границах территории	54	100 %	5,65 ± 0,31
Среднекластерные показатели		100,0 %	5,93 ± 0,37
Нозотипический ADEC-кластер			
1. жевание	44	81,5 %	4,55 ± 0,27
2. обе руки фиксированы на туловище (в т. ч. подмышками)	44	81,5 %	5,74 ± 0,11
3. голова прямо	47	87,0 %	5,32 ± 0,21
4. медленный темп речи	50	92,6 %	5,15 ± 0,79
5. индивидуальные затруднения в произношении отдельных звуков, их искажение или растягивание	51	94,4 %	5,41 ± 0,14
6. глазной контакт затяжной	49	90,7 %	4,92 ± 0,47
7. индивидуальное расстояние сокращается в ходе беседы	52	96,3 %	5,72 ± 0,14
8. уменьшение плеч	53	98,1 %	4,92 ± 0,24
9. хоардомания	44	81,5 %	4,81 ± 0,57
10. силлогомания	48	88,9 %	4,88 ± 0,19
11. маркировка территории пищевыми отходами, окурками, предметами личного обихода	47	97,0 %	5,39 ± 0,66
12. переадресация агрессии (повреждение окружающих предметов, одежды)	46	85,2 %	4,95 ± 0,51
13. конфликтное взаимодействие с незнакомцами	48	88,9 %	4,77 ± 0,49
14. редукция родительского поведения	52	96,3 %	5,04 ± 0,66
Среднекластерные показатели		90,0 %	5,09 ± 0,39
Нозоаффилированный ADEC-кластер			
1. горизонтальные морщины на лбу	28	51,9 %	4,19 ± 0,44
2. расширенные веки	29	53,7 %	4,44 ± 0,28
3. отвисшая нижняя губа	28	51,9 %	4,12 ± 0,11
4. коленный угол более 90°	33	61,1 %	4,29 ± 0,33
5. манипулирование пищей	36	66,7 %	5,05 ± 0,77
6. гортанное покашливание	39	72,2 %	4,52 ± 0,87
7. бормотание	28	51,9 %	4,77 ± 0,44
8. стереотипии моторики и невербальных компонентов речи	42	77,8 %	4,99 ± 0,23
9. слабое участие рук в ходьбе	30	55,6 %	4,85 ± 0,14
10. неряшливость	40	74,1 %	4,55 ± 0,67
11. анорексия	28	51,9 %	4,11 ± 0,51
12. полидипсия	30	55,6 %	4,19 ± 0,46
13. контактная аллоагрессия (непосредственное нападение, удар, укус, прижигание сигаретой)	31	57,4 %	4,24 ± 0,81
Среднекластерные показатели		60,1 %	4,49 ± 0,47

Анализ табличных данных показывает, что нозологическая значимость VaDEC-паттернов обнаруживает тенденцию к прямо пропорциональной корреляции с их экспрессией – чем выше средняя частота регистрации характерных поведенческих признаков, тем выше средняя степень их выраженности и наоборот. Это, по нашему мнению, позволяет расширить диагностический арсенал современного психиатра на основе иерархической системы объективной семиотики, способствующей этологической верификации клинического диагноза сосудистой деменции. Популярными сегодня методики распознавания данного психического расстройства [13] практически не учитывают описанных нами невербальных маркеров. То же можно сказать и об общепринятых принципах разграничения сосудистого слабоумия с деменциями иного происхождения [14], хотя, по нашим данным, этологический репертуар, в частности, деменции альцгеймеровского типа отличается существенной семиотической спецификой [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги проведенному исследованию, мы хотели бы сформулировать несколько соображений, имеющих, на наш взгляд, существенное значение не только для психиатрии.

С одной стороны, очевидно, что клинический метод распознавания и психической, и соматической патологии является субъективно-метафорическим, поскольку базируется на сравнении жалоб, анамнестических сведений и «объективного» состояния пациента (объективного лишь в том смысле, что пациент является объектом обследования, но результирующее мнение у клинициста формируется, увы, субъективное) с тождественными параметрами прежних диагностически верифицированных больных, с данными литературы, клиническим опытом (и мнением) уважаемых коллег. В случае, если сходство означенных параметров достигает степени аналогии (а еще лучше – гомологии), то диагностическая метафора приобретает соответствующее нозологическое оформление. Из вышесказанного следует единственно верный вывод, что клинический диагноз является личной рабочей гипотезой врача по поводу состояния здоровья пациента, а гипотеза, разумеется, нуждается в подтверждении – иначе она превращается в миф, далекий от реальности и вредоносный, если на его основе формируется лечебно-реабилитационная стратегия и тактика.

(В порядке корпоративной самокритики следует признать, что свойственные соматической медици-

не субъективность, метафоричность, гипотетичность и порой мифологичность клинического диагноза достигают максимальной выраженности при распознавании психических расстройств).

С другой стороны, не менее очевидно, что так называемое объективное (физикальное) обследование любого пациента с использованием внешнего телесного осмотра, аускультации, перкуссии, пальпации, обонятельной оценки фактически базируется на регистрации сигналов, поступающих по четырем каналам невербальной коммуникации – визуальному, аудиальному, тактильному и ольфакторному. То есть каждому грамотному и опытному клиницисту присуще глубокое понимание чрезвычайной значимости макро- и микроповеденческих изменений, обусловленных тем или иным нарушением гомеостаза. Отсюда обилие в узкоспециализированных диагностических глоссариях известных со студенческой скамьи поведенческих симптомов и синдромов, которые используются для объективной экспресс-диагностики, – от «маски Гиппократова» у терминальных больных, вынужденной позы астматика, «кошачьего мурлыканья» при сердечных пороках до позы Вернике – Манна при центральном гемипарезе, коматозного дыхания Чейна – Стокса или симптома Обуховской больницы с зиянием расширенной ректальной ампулы при завороте сигмовидной кишки, – перечень можно продолжать бесконечно!.. Однако клиническая оценка этих признаков остается стихийной и бессистемной, поскольку не опирается на теоретические принципы и детально разработанные практические приемы этологии. Как следствие, метафорический субъективизм в современной клинической диагностике по-прежнему превалирует над биологическим объективизмом, за что собственным здоровьем порой расплачиваются пациенты.

Проведенное нами исследование показывает, что анализ невербального поведения с использованием классического этологического инструментария значительно обогащает и детализирует существующие представления о семиотике, в частности, сосудистой деменции и позволяет верифицировать клинический диагноз. Стоит добавить, что в ряде случаев, когда вербальная коммуникация с пациентом была затруднена или невозможна (регресс речи вплоть до афазии, отказ пациента от диагностического интервью, языковой барьер), этологический метод оказывался единственным средством объективного распознавания сосудистой деменции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lorenz K. Der Kumpan in der Umwelten des Vögels // J Ornithol. 1935. Bd. 83. S. 137–213.
2. Eibl-Eibesfeldt I. Ethology – the biology of behavior. NY : Holt Reinhart & Winston, 1975. 357 p.
3. Ploog D. Verhaltensforschung und psychiatrie // Psychiatrie der Gegenwart. Gottingen : Springer Verlag, 1964. S. 292–442.
4. McGuire M., Fairbanks L. Ethological Psychiatry: Psychopathology in the Context of Evolutionary Biology. Australia : Grune & Stratton, 1977. 240 p.
5. Eibl-Eibesfeldt I. Humanethologie. Berlin : Parey, 1985. 1090 S.
6. Самохвалов В. П. Клинико-эволюционный анализ манифестных форм шизофрении : дис. ... д-ра. мед. наук. М., 1989. 300 с.
7. Самохвалов В. П. История души и эволюция помешательства. Сургут : Север. Дом, 1994. 286 с.
8. Коробов А. А. Клинико-этологический метод диагностики психических заболеваний : дис. ... д-ра. мед. наук. М., 1991. 314 с.

9. Корнетов А. Н., Самохвалов В. П., Коробов А. А., Корнетов Н. А. Этология в психиатрии. Киев : Здоровья, 1990. 215 с.
10. Гильбурд О. А. Анализ невербального поведения как способ верификации клинического диагноза // Вестник СурГУ. Медицина. 2009. № 3. С. 57–66.
11. Локшина А. Б. Тяжелая деменция: диагностика, ведение пациентов, профилактика осложнений // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. № 1. С. 54–60.
12. Гильбурд О. А. Шизофрения: семиотика, герменевтика, социобиология, антропология. М. : Видар-М, 2007. 360 с.
13. Ананьева Н. И., Круглов Л. С., Залуцкая Н. М., Семенова Н. В., Дроздова М. А. Комплексная диагностика сосудистых деменций : пособие для врачей. СПб. : Изд. центр Санкт-Петербург. НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2007. 44 с.
14. Захаров В. В. Дифференциальная диагностика когнитивных нарушений // Эффектив. фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2016. № 3 (25). С. 8–17.
15. Коптев И. Н., Гильбурд О. А. Репертуар невербального поведения пациентов с деменцией альцгеймеровского типа // Сибир. вестн. психиатрии и наркологии. 2018. № 3 [в печати].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гильбурд Олег Аркадьевич – доктор медицинских наук, доцент, профессор по курсу психиатрии кафедры инфекционных, кожных и венерических болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: ogilbur@gmail.com.

Коптев Илья Николаевич – аспирант, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: koptev_ilya@mail.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Oleg A. Gilburd – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor, Professor, Department of Skin, Venereal and Infectious Diseases, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: ogilbur@gmail.com.

Ilya N. Koptev – Postgraduate, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: koptev_ilya@mail.ru.

СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИЧИНЫ СМЕРТИ ПРИ НАЛИЧИИ ПИСЬМЕННОГО ЗАЯВЛЕНИЯ ОБ ОТКАЗЕ ОТ ПОСМЕРТНОГО ВСКРЫТИЯ

Е. П. Клипко

Цель - описана разработка способа, заменяющего классическую патологоанатомическую секцию исследования трупов неинвазивным способом, с целью получения ориентировочной информации о состояниях, приведших к смерти человека в учреждении здравоохранения. Способ состоит в проведении посмертного комплексного ультразвукового исследования, которое оформляется специальным протоколом, заменяющим частично традиционное патологоанатомическое заключение. Проанализированы 20 исследуемых признаков при ультразвуковом исследовании трупа, с достоверным морфологическим подтверждением 18 признаков, что составляет 90 %. Различия в данном исследовании между способами статистически незначимы ($p = 0,166134$), что позволяет рекомендовать способ к применению на практике.

Ключевые слова: патологоанатомическое вскрытие трупа, отказ от посмертного вскрытия, ультразвуковое исследование органов трупа, протокол.

ВВЕДЕНИЕ

С целью получения данных о причине смерти человека и диагнозе заболевания проводят патологоанатомическое вскрытие – исследование трупов пациентов, умерших от различных причин в учреждениях здравоохранения. Порядок проведения вскрытия определяется ст. 67 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [1], приказом Минздрава России от 24.03.2016 № 179 «О правилах проведения патологоанатомических исследований» [2], приказом Минздрава России от 06.06.2013 № 354н «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий» [3] и другими нормативно-правовыми актами. Согласно этим документам вскрытию подлежат все лица после констатации их биологической смерти в организации, оказывающей медицинскую помощь в стационарных условиях, или выездной бригады скорой медицинской помощи в порядке, установленном приказом Минз-

драва РФ от 25.12.2014 № 908н «О порядке установления диагноза смерти мозга человека» [4].

Однако аутопсия не производится по религиозным доводам при наличии оформленного в письменном виде заявления близких родственников (родителей, детей, родных братьев и родных сестер, внуков, усыновленных детей, усыновителей, бабушки, дедушки) либо супруга, а при их отсутствии иных родственников либо законных представителей покойного, или при волеизъявлении самого умершего в письменном виде, сделанном им при жизни, за исключением случаев, когда необходимо провести судебно-медицинское исследование [3]. Вскрытие исключается также при проведении крионирования трупа [5].

На практике случаются ситуации, когда родственники покойного, отказавшись от патологоанатомического вскрытия, в дальнейшем предъявляют учреждению здравоохранения или лечащему врачу претензии

METHOD FOR DETERMINING THE CAUSE OF DEATH WITH WRITTEN REFUSAL OF POSTMORTEM EXAMINATION

E. P. Klipko

The study is designed to develop a method that replaces the postmortem with a non-invasive method for the examination of cadavers in order to determine the proximate cause of death of a person in a health care institution. A non-invasive method for obtaining information about the state leading to death is proposed. This method involves conducting a complete post-mortal ultrasound investigation, which is formalized by a special protocol in regards to replacing the traditional anatomic pathology report. Twenty features were analyzed during the ultrasound investigation of the cadaver. Eighteen of these features found an accurate morphological verification, representing 90% of the total number. This method can be recommended for use, since the differences between the examinations are not significant ($p = 0.166134$).

Keywords: postmortem examination, refusal of consent to postmortem examination, ultrasound investigation of cadaver organs, protocol.

по некачественному оказанию медицинских услуг умершему. Ситуация осложняется, если тело покойного было подвергнуто кремации.

В отсутствие патологоанатомического заключения, дающего четкие сведения о причине смерти и подтверждающего отсутствие расхождения клинического и патолого-анатомического диагнозов, особенно при наличии дефектов оформления первичной медицинской документации, становится практически невозможным лечебному учреждению доказать свою правоту и отстоять свои интересы как в досудебном, так и в судебном порядке [6–7].

Единичные отечественные публикации, которые можно найти в настоящее время по данному направлению исследований, не систематизированы и не отражают в полной мере концепцию видения этой проблемы. В основной массе посмертные ультразвуковые исследования (УЗИ) применяются в педиатрии на этапах пре- и перинатальной диагностики заболеваний плода [8–11]. Ультразвуковая методика используется также в посмертном изучении кровоподтеков, полостных и внутрисуставных кровоизлияний, определении глубины их залегания, границ распространения [12–13].

Публикации западных авторов в большей мере рассматривают посмертное применение компьютерной и магнитно-резонансной томографии [11, 14–15].

Цель работы – разработка способа, заменяющего секцию неинвазивным способом исследования трупов, с целью получения ориентировочной информации о состояниях, приведших к смерти человека в учреждении здравоохранения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Предложено комплексное УЗИ трупа сразу же после констатации консилиумом врачей биологической смерти либо в «период наблюдения», т. е. в пределах тридцати минут – одного, максимум двух часов после констатации факта прекращения мозговой деятельности. В данные сроки не происходит выраженных посмертных изменений в органах и тканях, поскольку органы и ткани в течение времени (от 1 часа и некоторые ткани до 12 часов) сохраняют свои свойства (так называемый эффект «переживаемости»), а у некоторых органов в определенных условиях можно восстановить даже функцию. «Акустический импеданс тканей», или сопротивление ультразвуковой волны как физическая характеристика ультразвука в эти сроки не изменяется и ничем не ограничено [16].

Дизайн исследования: исследованию подверглись 32 трупа лиц (21 женщина и 11 мужчин), скончавшихся в течение первых часов или нескольких суток пребывания в больнице. Возраст обследуемых составил 41 ± 14 лет. При поступлении у больных имели место следующие тяжелые патологические состояния: «пищеводное кровотечение», «рак печени», «рак поджелудочной железы», «острый панкреатит», «острый аппендицит», «внематочная беременность», «острый живот», «перитонит», «отек легких». Всем поступившим в стационар проводилось лабораторно-диагностическое обследование в соответствии с действующими клиническими протоколами и рекомендациями. Далее назначалось и проводилось лечение в соответствии с диагнозом и тяжестью заболевания. Однако в результате совокупности различных факторов, приводящих к состояниям,

несовместимым с жизнью, пациенты умирали. После констатации факта смерти всем проводилось посмертное комплексное УЗИ, а затем – традиционное патологоанатомическое вскрытие. Данные каждого УЗИ интерпретировались в соответствии с общепринятыми методиками, на основании полученных сведений формировалось посмертное ультразвуковое заключение.

При посмертном комплексном ультразвуковом исследовании осмотру подлежали:

- поверхностные органы шеи: щитовидная железа, слюнные железы, лимфатические узлы; молочные железы у женщин и грудные железы у мужчин вместе с лимфатическими узлами;
- органы брюшной полости и забрюшинного пространства вместе с лимфатическими узлами;
- органы малого таза женщин и мужчин с лимфатическими узлами;
- наружные половые органы у мужчин;
- сердце;
- эхоэнцефалоскопия.

Исследования проводились классическими и новейшими методами и способами, применяемыми при обследовании живых лиц, с использованием ультразвуковых сканеров повышенного и высокого (экспертного) классов, оснащенных линейными и конвексными датчиками.

Фиксировались и описывались все визуализируемые патологические изменения и врожденные анатомические особенности развития органов умершего человека, при необходимости производилась фотофиксация, видеозапись либо 3D-реконструкция выявленных нарушений.

Для чистоты исследования, в целях исключения влияния психологического субъективного фактора при выполнении исследования врач, проводивший посмертное УЗИ, заранее не был ознакомлен с данными медицинских карт умерших стационарных больных.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской декларации (1964, редакция 2000 г.), а также с учетом Дополнительного протокола к Конвенции Совета Европы о биомедицине и правах человека, касающегося биомедицинских исследований (2005).

Для соблюдения этических и правовых аспектов, во избежание в дальнейшем обвинения родственниками пациентов в необъективности исследования автор рекомендует подобное исследование проводить независимым врачом ультразвуковой диагностики желательной высшей квалификационной категории из другого учреждения здравоохранения, либо сотрудником кафедры лучевой диагностики не ниже звания доцента. При отсутствии таковой возможности исследование проводится наиболее опытным врачом ультразвуковой диагностики данного лечебного учреждения, чья деятельность в этом направлении регламентирована приказом руководителя лечебно-профилактического учреждения.

Результаты исследования оформлялись специально разработанным автором для этих целей протоколом, который подписывал врач ультразвуковой диагностики, проводивший исследование, и консилиум врачей, констатирующих смерть мозга у данного пациента. К протоколу прилагались фото и видеоматериалы на бумажном или электронном носителях.

Данный протокол подшивался к медицинской карте пациента вместе с протоколом установления диагноза смерти мозга человека [4].

Статистическая обработка полученного материала произведена при помощи программы Microsoft Excel с расчетом средней арифметической ошибки и коэффициента достоверности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее наглядно патологическая картина УЗИ отражалась при выявлении свободного газа в полостях при прободении полых органов (например, желудка при прободении язвы), свободной жидкости в серозных полостях с определением ее локализации и объема, патологических изменений в паренхиматозных органах брюшной полости (опухоль печени и рак поджелудочной железы) и забрюшинного пространства с определением их локализации, формы и положения, размеров и контуров, состояния паренхимы в целом, забрюшинного выпота при остром панкреатите. Были выявлены специфичные ультразвуковые признаки цирроза печени и портальной гипертензии и неспецифичные признаки диффузных изменений паренхиматозных органов. В одном случае, помимо основного заболевания, приведшего к летальному исходу, у женщины был выявлен ранее недиагностированный рак щитовидной железы с метастазами в лимфатические узлы шеи. У одной из пациенток была выявлена опухоль молочной железы, также ранее не диагностированная. Одна женщина на момент поступления на фоне тяжелой соматической патологии пребывала в состоянии беременности малого срока, о которой не было упоминания в медицинской документации. Случайной находкой явилась аномалия развития почек у мужчины с наличием конкремента в лоханке аномальной почки.

В случае проведенного при жизни оперативного вмешательства особое внимание уделялось послеоперационному состоянию органа, подвергнувшегося резекции, и близлежащих органов и полостей орга-

низма, наличию и объему трансудата, акцентировалось внимание на отсутствии/наличии в брюшной полости инородных тел (тампонов, инструментов, катетеров).

При проведении посмертного УЗИ выявлялись как специфические признаки изменений органов (очаговых образований), которые позволяли с определенной долей достоверности поставить ультразвуковой диагноз, так и неспецифические изменения (диффузные), которые позволяли предположить наличие того или иного патологического процесса в органе (табл.).

Полученная в ходе ультразвукового исследования информация о состоянии внутренних органов, далее сопоставлялась с данными аутопсии, а посмертное ультразвуковое заключение – с патологоанатомическим заключением.

Данные аутопсии подтверждали в целом сведения, полученные в результате посмертного УЗИ в части наличия, локализации, размеров очаговых образований и изменений, происходящих в соседних с ними органах. Подтверждалось наличие жидкости, однако в силу естественных объективных причин ее количество, полученное при аутопсии, несколько отличалось от сведений, полученных при УЗИ. Неспецифические изменения в органах при УЗИ носили ориентирующий характер, и патологоанатомическое исследование (особенно морфологическое) в части или существенно уточняло клиническую и патологоанатомическую картину.

Таким образом, исследование показало, что предложенный способ обладает рядом преимуществ и недостатков.

К преимуществам можно отнести хорошую визуализацию мягких тканей и паренхиматозных органов, особенно в отсутствии артефактов от прижизненных движений сердца, лёгких, перистальтики кишечника, пульсации крупных сосудов, а также произвольных и непроизвольных движений самого объекта исследования.

Таблица

Признаки, выявляемые при ультразвуковом исследовании трупов и соотношение их с результатами морфологического исследования, абс. (%)

Признак	При УЗИ трупа	При патологоанатомическом исследовании трупа	Статистическая значимость
Свободный газ в полостях	2 (6,2 %)	2 (6,2 %)	Совпадение результатов
Свободная жидкость в серозных полостях	8 (25 %)	8 (25 %)	Совпадение результатов
Патологический очаг в паренхиматозных органах брюшной полости (доброкачественная опухоль печени)	1 (3,1 %)	1 (3,1 %)	Совпадение результатов
Патологический очаг в паренхиматозных органах брюшной полости (злокачественная опухоль поджелудочной железы)	1 (3,12 %)	1 (3,12 %)	Совпадение результатов
Патологический очаг в паренхиматозных органах забрюшинного пространства (киста почки)	1 (3,1 %)	1 (3,1 %)	Совпадение результатов

Продолжение таблицы

Патологический очаг в паренхиматозных органах забрюшинного пространства (конкремент почки)	2 (6,2 %)	2 (6,2 %)	Совпадение результатов
Аномалия развития почек (удвоение почки)	1 (3,1 %)	1 (3,1 %)	Совпадение результатов
Признаки цирроза печени	1 (3,1 %)	1 (3,1 %)	Совпадение результатов
Признаки портальной гипертензии	1 (3,1 %)	1 (3,1 %)	Совпадение результатов
Патологический очаг в поверхностно расположенном органе (злокачественная опухоль щитовидной железы)	1 (3,1 %)	1 (3,1 %)	Совпадение результатов
Метастатическое поражение лимфатических узлов	в 2 группах (6,2 %); поражено – 3 (9,4 %)	в 3 группах (9,4 %); поражено – 6 (18,8 %)	p = 0,250815
Неспецифические диффузные изменения паренхимы печени	4 (12,5 %)	5 (15,6 %)	p = 0,670412
Диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы	11 (34,4 %)	13 (40,6 %)	p = 0,879200
Диффузные изменения паренхимы щитовидной железы	3 (9,4 %)	3 (9,4 %)	Совпадение результатов
Беременность малого срока	1 (3,12 %)	1 (3,12 %)	Совпадение результатов
Инородные тела (катетер)	4 (12,5 %)	4 (12,5 %)	Совпадение результатов
Патологическое изменение аппендикса	2 (6,25 %)	2 (6,25 %)	Совпадение результатов
Очаговые изменения стенки кишечника	0	1 (3,12 %)	Не визуализированы
Язвенный дефект стенки желудка	0	1 (3,12 %)	Не визуализированы

Примечания: p > 0,05 – различия статистически незначимы.

В случаях скоропостижной смерти, которая наступает вне стационара – либо в машине «скорой помощи», либо в стационаре до установления диагноза, все трупы подлежат судебно-медицинской экспертизе даже при наличии письменного отказа от патологоанатомического вскрытия, поскольку скоропостижная (внезапная) смерть часто схожа с насильственной. В данном случае посмертная ультразвуковая визуализация представляется перспективным методом на этапе сортировки для решения направления трупа на судебно-медицинское вскрытие.

Возможность получения трехмерных изображений может способствовать диагностике аномалий развития органов, опухолей. Ультразвуковое исследование в ряде случаев помогает обнаружить инородные тела в трупе, например, забытый во время оперативного вмешательства тампон.

При исследовании трупа была выявлена свободная жидкость в серозных полостях: при эхографии – при 367 ± 131 мл; при морфологическом исследовании – 542 ± 162 мл (p = 0,416102). Не были выявлены очаговые изменения стенки кишечника: при морфологиче-

ском исследовании признаков выявлен в 1 случае (3,12 %) и в 1 случае (3,12 %) – язвенный дефект стенки, что объясняется спецификой метода эхографии. Метастатическое поражение лимфатических узлов выявлялось в 2 раза реже на УЗИ в отличие от истинной картины.

Сведения, полученные при данном исследовании, могут храниться в цифровом формате, могут быть использованы при проведении судебно-медицинской экспертизы после эксгумации или кремации трупа. Их можно использовать для проведения комиссионных и комплексных судебно-медицинских экспертиз с участием различных специалистов, в том числе из разных регионов, а также для органов следствия, работников прокуратуры и суда.

Учитывая такие преимущества способа, как информативность, быстрота проведения, доступность и наличие минимальных материальных затрат, можно рекомендовать его для практического применения в учреждениях здравоохранения для определения причины смерти человека при наличии письменного заявления об отказе от посмертного вскрытия, особенно в условиях экономической ситуации в нашей

стране, в ряде «экономически депрессивных» районов, где применение других методов, отличных от более доступной ультразвуковой диагностики, для посмертного исследования человека весьма затруднено и экономически нецелесообразно.

К недостаткам способа следует отнести следующие:

- правовая и нормативная база использования посмертной неинвазивной визуализации в нашей стране находится только на стадии разработки, изменения в законодательстве будут возможны, когда количество отказов от посмертного вскрытия приобретет социально значимый уровень (сейчас эти случаи достаточно редки, но наблюдается тенденция к их росту), когда количество жалоб от родственников покойных достигнет своего критического уровня;

- имеются технические сложности при исследовании трупов с ожирением;

- ультразвуковое исследование малоинформативно при патологии костной системы, при исследовании легких, головного мозга, однако посмертное магнитно-резонансное исследование головного мозга взрослого человека может существенно дополнить посмертное УЗИ, а также рентгенологическое исследование костей при необходимости таковых;

- ультразвуковое исследование дает возможность оценить состояние органов и тканей лишь на макроуровне, однако в случае необходимости возможно сочетание его с «микроинвазивными методиками», т. е. пункционными технологиями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование показало, что из 20 исследуемых признаков при УЗИ трупа нашли свое достоверное морфологическое подтверждение 18 признаков, что составляет 90 %. Различия в данном исследовании между способами статистически незначимы ($p = 0,166134$), что позволяет рекомендовать УЗИ трупов к практическому применению.

Конечно, посмертное комплексное УЗИ не может полностью заменить традиционную секцию трупа, однако, неся в себе определенную материальную доказательную базу, позволит учреждениям здравоохранения либо конкретному врачу, обвиняемому в допущении «врачебной ошибки» или некачественном оказании медицинской помощи, особенно в ситуации, когда родственники умершего пациента намеренно скрывают или фальсифицируют медицинские документы с целью получения материальной выгоды, полностью либо частично опровергнуть предъявляемые обвинения.

В своей работе автор попытался систематизировать уже имеющийся научный и свой собственный опыт в данном направлении исследований, представил свое видение алгоритма проведения посмертного ультразвукового исследования, что возможно откроет перспективы изысканий в данном направлении другим исследователям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации : федер. закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (последняя редакция от 29.12.2017 № 465-ФЗ). URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 12.02.2018).
2. О правилах проведения патолого-анатомических исследований : приказ Минздрава России от 24.03.2016 № 179. URL: <https://minjust.consultant.ru/> (дата обращения: 12.02.2018).
3. О порядке проведения патолого-анатомических вскрытий : приказ Министерства здравоохранения Рос. Федерации от 6 июня 2013 г. № 354н. URL: <http://docs.cntd.ru/> (дата обращения: 12.02.2018).
4. О порядке установления диагноза смерти мозга человека : приказ Минздрава РФ от 25.12.2014 № 908н. URL: <https://minjust.consultant.ru/> (дата обращения: 12.02.2018).
5. Perlman A. A. To Die in Order to Live: The Need for Legislation Governing Post-Mortem Cryonic Suspension // *Southwestern University Law Review*. 2007. Vol. 36. № 1. P. 33.
6. Архив решений арбитражных судов и судов общей юрисдикции. URL: <http://sudrf.kodeks.ru/rospravo> (дата обращения: 05.02.2018).
7. Онлайн архив судебных решений. URL: <http://www.garant.ru/> (дата обращения: 05.02.2018).
8. Жакота Д. А. Неинвазивные посмертные исследования. Альтернатива и перспектива пре- и перинатальной диагностики. URL: https://d/rop_moskva.ru/ (дата обращения: 15.01.2018).
9. Жакота Д. А., Туманова Е. Л., Ворожбиева Н. С., Корчагина Н. С., Глашкина С. А., Жарикова А. С., Мустафина-Бредихина Д. М., Карпова А. Л., Мостовой А. В. Перинатальная неинвазивная и малоинвазивная аутопсия: право, религия, возможности и перспективы // *Детские болезни сердца и сосудов*. 2017. № 14 (2). С. 83–89.
10. Туманова У. Н., Ляпин В. М., Буров А. А., Подуровская Ю. Л., Зарецкая Н. В., Быченко В. Г., Козлова А. В., Щеголев А. И. VACTERL ассоциация новорожденного: посмертная КТ и МРТ визуализация при патологоанатомическом исследовании // *Russian electronic journal of radiology*. 2017. № 7 (2). С. 191–208.
11. Коков Л. С., Кинле А. Ф., Синицын В. Е., Филимонов Б. А. Возможности посмертной визуализации в судебно-медицинской экспертизе трупа: обзор и критич. анализ лит. // *Consilium Medicum*. Лучев. диагностика. Судеб. медицина. 2015. № 1. Прил. 4–26.
12. Акопов В. И. Лозовский Б. В. Курышев А. Н. О возможности использования ультразвуковой диагностики в судебной медицине // *Судеб.-мед. экспертиза*. 1976. № 3. С. 16–18.
13. Мустафин Т. И., Хасанов Р. Р. Актуальные вопросы патологоанатомических исследований и малотравматичные технологии при аутопсии // *Клинич. медицина. Патолог. анатомия*. 2007. № 4. С. 47–50.

14. Boyko O. B., Alston S. R., Fuller G. N., Hulette C. M., Johnson G. A., Burger P. C. Utility of postmortem magnetic resonance imaging in clinical neuropathology // Arch Patol Lab Med. 1994. Vol. 118. P. 219–225.
15. Thali M., Dirnhofer R., Vock P. The Virtopsy Approach. 3D optical and radiological scanning and reconstruction in forensic medicine (London : NU : CRC Press, Boca Raton, FL : CRC Press, 2009) // Sud Med Ekspert. 2016. № 59 (3). P. 58–62.
16. Резников И. И., Фёдорова В. Н., Фаустов Е. В., Зубарев А. Р., Демидова А. К. Физические основы использования ультразвука в медицине. М., 2015. 97 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Клипко Елена Петровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры криминалистики, Кубанский ГАУ им И. Т. Трубилина, Краснодар; e-mail: likakail@mail.ru.

ABOUT THE AUTHOR

Elena P. Klipko – PhD (Medicine), Associate Professor, Criminalistics Department, Kuban State Agrarian University named after I. T. Trubilin, Krasnodar; e-mail: likakail@mail.ru.

АКТИВАЦИЯ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И ОБМЕН ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ С МЕДУЛЛОБЛАСТОМОЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В. Т. Долгих, Я. А. Корчагина, О. В. Корпачева, А. Н. Золотов, Н. И. Таран

С целью выявления взаимосвязи изменений между интенсивностью генерации активных форм кислорода и концентрацией ферроионов у детей с медуллобластомой головного мозга определяли интенсивность процессов свободно-радикального окисления в динамике химиолучевой терапии. Обследовано и пролечено 40 детей с диагнозом медуллобластома мозжечка, контрольная группа включала 20 здоровых детей. Активность процессов свободнорадикального окисления в сыворотке крови и моче у больных медуллобластомой головного мозга во время стандартной химиолучевой терапии увеличивалась на 20–40 % по сравнению с показателями здоровых детей. По мере увеличения длительности химиолучевой терапии нарастала активность прооксидантов, что сопровождалось значительным уменьшением содержания веществ, участвующих в транспорте и обезвреживании ферроионов.

Ключевые слова: медуллобластома головного мозга, свободно-радикальное окисление, ионы железа.

ВВЕДЕНИЕ

Медуллобластома – это наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль головного мозга у детей, в то время как у взрослых медуллобластомы возникают относительно редко и составляют не более 4 % от всех первичных опухолей головного мозга [1–2]. На настоящее время частота медуллобластомы составляет 0,5–0,7 случаев на 100 тысяч детей в возрасте до 15 лет, причем доминирует интратенториальная локализация опухолей, которые в 65 % случаев поражают структуры задней черепной ямки. Медуллобластома – опухоль с высокой вероятностью к лептоменингеальному распространению. Высокая степень злокачественности и агрессивности опухолей головного мозга у детей приводит к необходимости использования

трехкомпонентного подхода в противоопухолевой терапии. Субтотальное удаление новообразования, длительная лучевая и химиотерапия негативно сказываются на общем состоянии и развитии детского организма. Многокомпонентные схемы терапии медуллобластомы позволили достичь уровня десятилетней выживаемости детей без метастазов до 80 % [3]. Среди патогенетических факторов риска развития злокачественных новообразований важная роль принадлежит нарушению равновесия в системе свободно-радикального перекисного окисления липидов [4–5]. При нарушении равновесия между окислительными и антиокислительными процессами выявляется избыточное накопление свободных радикалов, поврежда-

PROCESSES ACTIVATION OF FREE-RADICAL OXIDATION AND IRON METABOLISM IN CHILDREN WITH MEDULLOBLASTOMA BRAIN TUMOR

V. T. Dolgikh, Ya. A. Korchagina, O. V. Korpacheva, A. N. Zolotov, N. I. Taran

In the prospect to identify the relationship of changes between the intensity of the generation of reactive oxygen intermediates and the concentration of ferric-ions in children with medulloblastoma brain tumor, the intensity of free-radical oxidation during chemoradiotherapy was determined. There were examined and treated 40 children with a diagnosis of cerebellar medulloblastoma. The control group included 20 healthy children. Activity of free-radical oxidation processes in blood serum and urine in patients with medulloblastoma during standard chemoradiotherapy increased by 20–40 % compared with healthy children. With the increase of the chemoradiotherapy duration, pro-oxidant activity also increased, which was accompanied by a significant decrease in the content of substances involved in transport and neutralization of ferric-ions.

Keywords: medulloblastoma, free-radical oxidation, ferric-ions.

ющих нуклеиновые кислоты, нарушающих регуляцию клеточной пролиферации и апоптоза, что имеет место и в опухолевой трансформации клеток, и в опухолевой прогрессии.

Цель работы – на основании комплексной оценки статуса ферментной системы свободно-радикального окисления, уровня трансферрина и ферритина в сыворотке крови выявить взаимосвязь изменений между интенсивностью генерации активных форм кислорода и концентрацией ферроионов у детей с медуллобластомой головного мозга в динамике химиолучевой терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано и пролечено 40 детей с диагнозом медуллобластома мозжечка (I группа). Диагноз выставился на основании анамнеза, магнитно-резонансной и компьютерной томографии, гистологического исследования биоптата, полученного во время оперативного вмешательства. Объемные образования мозжечка, послужившие поводом для обращения за медицинской помощью, у детей были выявлены впервые. Проведенное исследование носило характер открытого, одноцентрового, рандомизированного, контролируемого, проспективного, продленного. Контрольная группа включала 20 здоровых детей (II группа). На 20–25-й день после оперативного удаления опухоли у детей проводили химиолучевое лечение (согласно протоколу М-2000, разработанному ФГУ «ФНКЦ ДГОИ» совместно с ИНХ им. акад. Н. Н. Бурденко). При обследовании детей установлено, что в 85 % случаев опухоль локализовалась в черве мозжечка, в 5 % случаев – в левом полушарии, в 10 % случаев – в правом. Максимальная длительность наблюдения за пациентами составляла 2 года. В качестве двух контрольных точек были выбраны 14-й день послеоперационного периода (соответствует периоду повторной госпитализации в отделение химиотерапии после оперативного вмешательства) и 60-й день химиолучевой терапии (соответствует окончанию первого этапа химиолучевой терапии). Спектр обследования предусматривал сбор анамнеза, общий осмотр, оценку функций мозжечка, ультразвуковое исследование структур черепа и головного мозга и магнитно-резонансную и компьютерную томографию. Лабораторное обследование включало развернутый анализ крови, общий анализ мочи, цитологическое исследование ликвора, определение интенсивности свободно-радикального окисления, определение электролитов крови и параметров системы гемостаза. С целью диагностики

экстракраниальной локализации метастазов выполняли рентгенографию грудной клетки, УЗИ брюшной полости, оценивали миелограмму, осуществляли контроль антропометрических показателей, при необходимости – консультации смежных специалистов. Интенсивности процессов свободно-радикального окисления осуществляли с помощью анализа параметров хемилюминесценции. Регистрацию хемилюминесценции цельной крови, усиленную раствором люминола, осуществляли с помощью аппарата «Хемилюминометр-003» с компьютерным обеспечением и выводом хемилюминограмм на принтер [6]. Таким образом, изучая показатели хемилюминесценции сыворотки и мочи, можно помимо определения интенсивности процессов свободно-радикального окисления также косвенно судить и об уровне воспалительного процесса, интоксикации, соотношении про- и противовоспалительных медиаторов, интенсивности некротических процессов в органах и тканях. Одновременно с исследованием интенсивности процессов свободно-радикального окисления в жидких средах организма определяли содержание сывороточного железа, трансферрина и ферритина в сыворотке крови. Полученные результаты обработаны с помощью общепринятых в медико-биологических исследованиях методов системного анализа с использованием программ «Statistica 6.1». Для расчета достоверности различий между независимыми группами применялся непараметрический критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05, так как при этом вероятность различия составляла более 95 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все дети при поступлении в стационар находились в удовлетворительном состоянии и не имели статистически значимых отличий по показателям интенсивности окислительно-восстановительных процессов крови по сравнению с группой контроля (табл. 1). Однако через 30 дней от начала химиотерапии выявлялся существенный сдвиг в динамическом равновесии про- и антиоксидантов: отмечалось снижение емкости антиоксидантной системы, что проявлялось более чем двукратным увеличением спонтанной светимости на фоне сохраненных в пределах контрольных значений вспышки. О доминировании прооксидантной системы над антиоксидантной свидетельствовало и увеличение светосуммы на 42,3 % по отношению к исходному значению.

Таблица 1

Параметры хемилюминесценции сыворотки крови у детей с медуллобластомой головного мозга при проведении стандартной химиолучевой терапии (Me, LQ; HQ)

Показатель \ Группа	Группа I, n = 40			Группа II, n = 20
	до лечения	30-й день терапии	60-й день терапии	
Светосумма, усл. ед. × мин	1,56 (0,86; 1,21)	2,22^» (2,08; 3,51)	1,98^» (1,26; 3,26)	1,12 (0,84; 1,20)
Спонтанная светимость, усл. ед.	0,23 (0,16; 0,42)	0,54^» (0,49; 0,79)	0,29*» (0,16; 0,33)	0,10 (0,08; 0,18)

Продолжение таблицы 1

Вспышка, усл. ед.	1,09 (0,45; 1,22)	1,12 (1,03; 1,41)	1,14 (1,07; 1,55)	0,92 (0,88; 1,05)
Максимальная светимость, усл. ед.	0,99 (0,38; 1,04)	1,26 [^] (1,14; 1,83)	0,85* (0,56; 1,01)	0,90 (0,45; 0,95)

Примечание: * – $p < 0,05$ между параметрами в процессе лечения и после лечения; [^] – $p < 0,05$ по отношению к параметрам до лечения; » – $p < 0,05$ по отношению к контролю (группе II).

В ходе исследования выявлено существенное повышение интенсивности процессов свободно-радикального окисления у детей с медуллобластомой головного мозга в динамике проводимой терапии. Основным фактором активизации оксидативных процессов являлось преобладание прооксидантов над антиоксидантами, в том числе благодаря выявленному нами ранее существенному нарушению транспорта и депонирования ионов трехвалентного железа [7–8]. Характерной особенностью этих нарушений была тенденция к снижению показателей интенсивности оксидативных процессов к окончанию терапии. Как известно, большинство патологических процессов связано с нарушением образования и утилизации свободных радикалов [9–10]. Высокая реакционная способность свободных радикалов, с одной стороны, делает их чрезвычайно токсичными, с другой – нельзя недооценивать роль активных форм кислорода в защите высших организмов от инфекций [11]. Анализируя активность процессов свободно-радикального окисления крови в обеих исследуемых группах было отмечено повышение интенсивности процессов свободно-радикального окисле-

ния, однако в группе пациентов с медуллобластомой интенсивность этих процессов оказалась существенно выше контроля. По-видимому, данный факт связан с нарушением функций печени, в связи с чем обезвреживается меньшее количество свободных радикалов [4, 7–9]. На основании показателей железоиндуцированной светимости мочи получены данные, отражающие динамику изменений хемилюминесценции крови.

Аналогично показателям хемилюминесценции сыворотки крови параметры железоиндуцированной светимости мочи до химиотерапии были также полностью сопоставимы с группой контроля (табл. 2). Это свидетельствует о том, что экскреторная функция почек и участие их в регулировании рН крови, ионного обмена и процессов свободно-радикального окисления на момент госпитализации были в компенсированном состоянии. Согласно динамическим наблюдениям, к 30-му дню терапии все показатели хемилюминесценции мочи увеличились практически в 2 раза, что свидетельствовало о сохраненной экскреторной функции почек и чрезмерном количестве активных форм кислорода в сыворотке крови, а также в почечной ткани.

Таблица 2

Показатели хемилюминесценции мочи у детей с медуллобластомой головного мозга в динамике проведения стандартной химиолучевой терапии (Me, LQ; HQ)

Показатель \ Группа	Группа I, n = 40			Группа II, n = 20
	до лечения	30-й день терапии	60-й день терапии	
Светосумма, усл. ед. × мин	1,40 (0,83; 1,65)	3,0 [^] (2,73; 3,80)	2,36 [»] (1,96; 3,54)	1,35 (0,80; 1,50)
Спонтанная светимость, усл. ед.	0,24 (0,14; 0,30)	0,57 [^] (0,46; 0,77)	0,43 [»] (0,38; 0,64)	0,25 (0,18; 0,27)
Вспышка, усл. ед.	0,43 (0,24; 0,51)	0,75 [^] (0,62; 1,10)	0,52 (0,34; 0,88)	0,44 (0,36; 0,52)
Максимальная светимость, усл. ед.	0,62 (0,38; 0,84)	1,35 [^] (1,25; 3,58)	0,94 (0,54; 1,53)	0,58 (0,43; 0,64)

Примечание: * – $p < 0,05$ между параметрами в процессе лечения и после лечения; [^] – $p < 0,05$ по отношению к параметрам до лечения; » – $p < 0,05$ по отношению к контролю (группе II).

Таким образом, в ходе исследования выявлено существенное повышение интенсивности процессов свободно-радикального окисления у детей с медуллобластомой головного мозга в динамике проводимой терапии. Основным фактором активизации оксидативных процессов являлось преобладание прооксидантов над антиоксидантами, в том числе благодаря существенному нарушению транспорта и депонирования ионов трехвалентного железа [7–8, 10]. Характерной особенностью выявленных нарушений была

тенденция к снижению показателей интенсивности оксидативных процессов к окончанию терапии.

Интенсификация процессов свободно-радикального окисления имеет многофакторную природу, включая негативное влияние нарушенного обмена железа на усиление продукции и токсического воздействия активных форм кислорода (табл. 3). Так, уже на 30-й день стандартной химиолучевой терапии уровень сывороточного железа достоверно уменьшался на 22,5 % относительно исходного, а к 60-м суткам

наблюдалось увеличение этого показателя на 78,7 % от контрольных значений. На наш взгляд, снижение уровня сывороточного железа могло быть связано с рядом факторов. Во-первых, уменьшением синтетической активности печени как основного поставщика белковых субстанций, участвующих в транспортиров-

ке и хранении ионов железа. Во-вторых, значительным уменьшением поступления экзогенного железа с пищей из-за диетических особенностей и диспепсических явлений. В-третьих, деструкцией энтероцитов и, следовательно, ослаблением всасывания ионов железа в кишечнике.

Таблица 3

Параметры обмена железа у детей с медуллобластомой головного мозга при проведении химиолучевой терапии (Me, LQ; HQ)

Показатель \ Группа	Группа I, n = 40			Группа II, n = 20
	до лечения	30-й день терапии	60-й день терапии	
Железо сывороточное, мкмоль/л	20,0 (18,8; 23,3)	15,5^» (13,0; 17,0)	18,5*» (16,8; 21,3)	23,5 (21,8; 25,0)
Трансферрин, г/л	2,75 (2,36; 3,22)	2,21 (2,01; 2,33)	2,01^» (1,89; 2,14)	2,95 (2,66; 3,35)
Ферритин, мкг/л	80,5 (64,0; 97,3)	72,88» (54,2; 75,4)	71,37» (56,12; 75,02)	84,1 (76,2; 90,4)

Примечание: * – $p < 0,05$ между параметрами в процессе лечения и после лечения; ^ – $p < 0,05$ по отношению к параметрам до лечения; » – $p < 0,05$ по отношению к контролю (группе II).

Имеющиеся у онкологических больных признаки недостаточности печени и уменьшение ее белок-синтетической активности [5, 7–8] негативно сказались в нашем исследовании и на концентрации трансферрина и ферритина в крови. Оба вещества в основе своей имеют белковую природу [9–11]. Особенностью ферритина является то, что он помимо печени (главный источник) синтезируется также в селезенке, костном мозге, миокарде, легких, почках и щитовидной железе. Уменьшение концентрации обоих веществ прогрессировало по мере увеличения длительности проводимой терапии. Если к 30-му дню снижение концентрации трансферрина и ферритина по отношению к исходному уровню составило 19,6 % и 9,5 % соответственно, то к моменту окончания терапии это уменьшение составило уже 26,9 % и 11,3 %. Очевидно, снижение белоксинтетической функции печени имело распространенный характер и касалось также числе синтеза ферритина и трансферрина. На основании литературных данных можно предположить, что ключевыми моментами снижения белоксинтетической активности печени являлись по меньшей мере три фактора [5, 7–8, 10]:

- 1) снижение поступления необходимых субстратов для синтеза белков;
- 2) гепатотропное действие используемых лекарственных средств и образуемых в организме токсинов, при этом повреждение печени вследствие комплексного воздействия патогенных факторов, недостаточность макро- и микроэлементов и опухолевая интоксикация формируют порочный круг, каждый из элементов которого стимулирует механизмы, вызвавшие его образование [12];
- 3) общий энергодифицит, связанный с метаболической перестройкой организма и диспепсическими явлениями, обуславливающими уменьшение интенсивности энергозатратных процессов.

Вследствие существенного снижения печенью синтеза ферритина и трасферрина в организме больных значительно уменьшается транспорт Fe^{3+} из сыворотки в клеточные структуры для использования в химических реакциях и депонирования, а это, в свою очередь, приводит к лавинообразному накоплению свободных токсичных ферроионов и интенсификации процессов свободно-радикального окисления [1–2, 13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования был выявлен ряд метаболических особенностей, наблюдаемых в динамике у детей с медуллобластомой головного мозга, подвергнутых стандартной химиолучевой терапии. Так, на основании ряда биофизических и биохимических показателей крови и мочи была констатирована парциальная функциональная недостаточность антиоксидантной системы, признаки парциальной печеночной и почечной недостаточности. Необходимо обратить внимание на тот факт, что результатом преобладания активности прооксидантов над антиоксидантами является формирование порочного круга деструкции печеночных и почечных структур, которые страдают из-за вследствие химиолучевой терапии. Существенным элементом в формировании и прогрессировании данного порочного круга является нарушенный обмен железа, который, с одной стороны, развивается из-за высвобождения ферроионов, с другой – из-за угнетения механизмов транспорта и обезвреживания ионов железа. Учитывая, что существует множество критериев мониторинга состояния обмена железа и терапевтических манипуляций по контролю концентрации железа в крови, на наш взгляд, раскрытие роли ионов железа в возникновении и прогрессировании патогенных факторов у больных медуллобластомой головного мозга при проведении стандартной схемы химиолучевой терапии должно иметь существенный практический клинический интерес.

1. Ang C., Hauerstock D., Guiton M. C., Kasymjanova G., Roberge D., Kavan P., Muanza T. Characteristics and outcomes of medulloblastoma in adults // *Pediatr Blood Cancer*. 2008. № 51. P. 603–607.
2. Wu X., Northcott P. A., Croul S., Taylor M. D. Mouse models of medulloblastoma // *Chinese Journal of Cancer*. 2011. Vol. 7. № 30. P. 442–448.
3. Медведева О. А., Горелышев С. К., Мазеркина Н. А. Диагностика и хирургическое лечение медуллобластом у детей // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2015. № 4. С. 50–70.
4. Горошинская И. А., Неродо Г. А., Сурикова Е. И., Качесова П. С., Шалашная Е. В., Неродо Е. А. Интенсивность окислительных процессов и состояние антиоксидантной системы в крови больных раком вульвы с различной длительностью ремиссии // *Международ. журн. приклад. и фундамент. исслед.* 2014. Т. 3. № 4. С. 53–56.
5. Горошинская И. А., Неродо Г. А., Сурикова Е. И., Качесова П. С., Внуков В. В., Шалашная Е. В., Нескубина И. В., Немашкалова Л. А., Максимова Н. А., Сергеева М. М. Интенсивность хемолюминесценции, состояние антиоксидантной системы и окислительная модификация белков плазмы крови при развитии рака яичников // *Сибир. онколог. журн.* 2013. Т. 2. № 4. С. 45–49.
6. Фархутдинов Р. Р., Лиховских В. А. Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине. Уфа, 1998. 90 с.
7. Горошинская И. А., Неродо Г. А., Ушакова Н. Д., Качесова П. С., Внуков В. В., Шалашная Е. В. Влияние лечебного плазмафереза в комплексе неоадъювантной полихимиотерапии на окислительный метаболизм эритроцитов и состояние их мембран у больных распространенным раком яичников // *Международ. журн. приклад. и фундамент. исслед.* 2014. Т. 3. № 9. С. 27–31.
8. Corcoran A., Del. Maestro R. F. Testing the “Go or Grow” hypothesis in human medulloblastoma cell lines in two and three dimensions // *Neurosurgery*. 2003. № 53. P. 174–183.
9. Вальков М. Ю., Дяченко А. А., Измайлов Т. Р., Красильников А. В. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга: обзор лит. // *Вестн. Рос. науч. центра рентгенодиагностики Минздрава России*. 2013. Т. 1. № 13. С. 11–17.
10. Неродо Г. А., Горошинская И. А., Иванова В. А., Сурикова Е. И., Качесова П. А., Шалашная Е. В., Неродо Е. А., Немашкалова Л. А. Исследование состояния перекисного окисления липидов у больных раком вульвы // *Международ. журн. приклад. и фундамент. исслед.* 2014. Т. 3. № 8. С. 62–66.
11. Неродо Г. А., Франциянц Е. М., Кравцова О. Е., Никитина В. П., Вереникина Е. В. Изменение активности свободнорадикальных процессов в ткани пораженных опухолью и контралатеральных яичников у пациентов под влиянием неоадъювантной полихимиотерапии // *Кубан. науч.мед. вестн.* 2016. № 3. С. 96–102.
12. Корчагин Я. А., Долгих В. Т., Корпачева О. В. Нутритивная недостаточность как патогенетический фактор функционально-метаболических нарушений у детей, получающих стандартную химиотерапию после хирургического лечения медуллобластомы головного мозга // *Вестник СурГУ. Медицина*. 2016. № 4. С. 45–50.
13. Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Акиншина С. В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. М. : МИА, 2006. 442 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Долгих Владимир Терентьевич – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии, Омский государственный медицинский университет; e-mail: prof_dolgih@mail.ru.

Корчагина Яна Александровна – врач Омского областного клинического онкологического диспансера, аспирант кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Омский государственный медицинский университет; e-mail: onkologiya85@mail.ru.

Корпачева Ольга Валентиновна – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Омский государственный медицинский университет; e-mail: olgkor@mail.ru.

Золотов Александр Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Омский государственный медицинский университет; e-mail: azolotov@mail.ru.

Таран Наталья Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Омский государственный медицинский университет; e-mail: aspirantura@omsk-osma.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir T. Dolgikh – Doctor of Science (Medicine), Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation, Head, Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department, Omsk State Medical University; e-mail: prof_dolgih@mail.ru.

Yana A. Korchagina – Physician, Omsk Regional Clinical Oncologic Dispensary, Postgraduate, Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department, Omsk State Medical University; e-mail: onkologiya85@mail.ru.

Olga V. Korpacheva – Doctor of Science (Medicine), Professor, Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department, Omsk State Medical University; e-mail: olgkor@mail.ru.

Aleksandr N. Zolotov – PhD (Medicine), Associate Professor, Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department, Omsk State Medical University; e-mail: azolotov@mail.ru.

Natalya I. Taran – PhD (Medicine), Associate Professor, Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department, Omsk State Medical University; e-mail: aspirantura@omsk-osma.ru.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕГЕНЕРАЦИИ ОЖГОВОВЫХ РАН ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СУПЕРНАТАНТА СПЛАВА НИКЕЛИДА ТИТАНА

Р. М. Урузбаев, Л. В. Вихарева

С целью оценки репаративного действия супернатанта сплава никелида титана при ожоговых ранах проведен морфологический анализ выраженности репаративных реакций в трех группах сирийских хомяков ($n = 81$): группа интактных животных, не подвергавшихся термическому воздействию ($n = 21$); контрольная группа – животные с ожоговой раной без лечебного воздействия ($n = 30$); опытная группа – животные с обработкой ожоговой раны супернатантом сплава никелида титана ($n = 30$). Выявлено выраженное ускорение репаративных процессов и статистически значимое снижение выраженности проявлений воспалительной реакции, что позволяет оценивать применение супернатанта никелида титана как эффективный способ восстановления ожоговой раны.

Ключевые слова: кожа, термический ожог, никелид титан, супернатант.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка новых подходов и средств в лечении ожоговых ран продолжает оставаться важной, поскольку при существовании в настоящее время большого количества различных перевязочных материалов отсутствуют препараты, которые не только бы ускоряли процесс заживления, но и предупреждали инфицирование ожоговой поверхности [1–2]. На протяжении нескольких десятилетий сплав никелида титана, обладающий эффектом «памяти формы», успешно применяется не только в травматологии, стоматологии, хирургии, но и других областях медицины [3–4]. Данные о применении супернатанта никелида титана в лечении ожоговых ран в литературе отсутствуют, что и инициировало организацию и проведение экспериментального исследования как метода изучения механизмов действия новых препаратов и способов лечения.

Цель работы – оценка репаративного действия супернатанта сплава никелида титана и выраженности репаративных реакций при ожоговой ране по данным морфологического анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Морфологический анализ выраженности репаративных реакций в ожоговой ране проведен в трех группах ($n=81$) сирийских хомяков (*Mesocricetus auratus*) 5–6-месячного возраста с массой тела животных в начале эксперимента 90–120 грамм: группа интактных животных, не подвергавшихся термическому воздействию ($n = 21$); контрольная группа ($n = 30$) – животные с ожоговой раной без лечебного воздействия; опытная группа ($n=30$) – животные с обработкой ожоговой раны супернатантом сплава никелида титана (наложение стерильной салфетки, пропитанной супернатантом никелида титана). Экспериментальная работа проводилась в соответствии с приказом Министерства высшего образования СССР № 724 «Правила проведения работ с экспериментальными животными».

Обезболивание животных осуществляли при помощи ингаляционного наркоза Севоран (Sevorane®) с последующим нанесением стандартной раны путем использования бытового электропаяльника, нагретого до 230 °C, время контакта составляло 3 сек. Такое

COMPARATIVE ANALYSIS OF BURNED WOUNDS REGENERATION FROM EXPOSURE TO SUPERNATANT OF TITANIUM NICKELIDE ALLOY

R. M. Uruzbaev, L. V. Vikhareva

The purpose of the study is to assess the reparative effect from exposure to supernatant of titanium nickelide alloy. Morphological analysis is performed. Experimental treatment for thermal injuries is carried out with Syrian hamsters ($n = 81$). Material is divided into 3 groups: intact animals without thermal manipulation ($n = 21$); the control group with a burn wound, without therapeutic intervention ($n = 30$); the trial group with a wound exposed to the supernatant of titanium nickelide alloy ($n = 30$). The evident speed-up of reparative processes and statistically significant decrease in inflammatory reactions allow recommending this solution as an effective way of skin structure recovery.

Keywords: skin, thermal burn, titanium nickelide, supernatant.

воздействие приводит к поражению кожи, аналогичному ожогу III степени у человека [5].

Из эксперимента животных выводили после общего обезболивания с последующей декапитацией на 1, 3, 7, 14, 21, 28-е и 34-е сутки. Во все указанные сроки забирали материал для морфологического исследования.

Супернатант готовили из расчета 10,0 г порошка сплава никелида титана на 1 л стерильной воды. Данная лекарственная форма разработана в «НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы» Сибирского физико-технического института при Томском государственном университете. Дисперсную систему получали методом ультразвукового диспергирования с последующей выдержкой до стабилизации турбидности.

Образцы кожи (2,0 × 2,5 см) фиксировали в нейтральном забуференном 10 %-м растворе формалина («Биовитрум», г. Санкт-Петербург), подвергали стандартной гистологической проводке [6], гистологические срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по Ван Гизону. Волокнистый остов и клеточный состав изучали методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) с использованием сканирующего электронного микроскопа «JSM-840». Распределение элементов Ni+ и Ti+ в образцах кожных регенератов изучали с помощью рентгеновского электронно-зондового микроанализатора «INKA Energy 200» (Oxford Instruments Analytical), смонтированного на сканирующем электронном микроскопе «JSM-840» в режиме «картирование».

Для изучения пролиферативной активности клеток в ожоговой ране использовали Ki-67 (клон-RM 9106 Rabi; Лэб Вижн Корпорэйшн; США). Экспрессия маркера оценивалась как низкая (+) – при накоплении продукта реакции менее чем в 20 % клеток; как умеренная (++) – при накоплении продукта реакции в ядрах от 20 % до 40 % клеток и как высокая (+++) – при экспрессии более чем в 40 % клеток.

Статистическая обработка результатов изучена вариационно-статистическим методом с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2007 на IBMPC/AT Pentium-IV в среде Windows 7.0, сравнение проводилось с использованием непараметрического метода Манна – Уитни, при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что нанесение термической травмы сопровождается некрозом эпидермиса, разрушением дермы и ее дериватов. В контрольной группе (без лечебного воздействия) на 7-е сутки в эпидермисе продолжался процесс дегенеративных изменений, в дерме и гиподерме сохранялся выраженный отек ткани; наличие паретически расширенных и полнокровных сосудов, тромбообразования, диффузной густой лейкоцитарной инфильтрации отражало выраженный воспалительный ответ. Экспрессия Ki-67 определялась в отдельных клетках и была низкой (14,3 %). Вместе с тем, отмечалось начало неангиогенеза (рис. 1). Известно, что ангиогенез является критическим процессом в ходе заживления ран [7]. Вновь образующиеся кровеносные сосуды участвуют в инициации формирования грануляционной ткани и обеспечивают питанием и кислородом вновь образующиеся клетки.

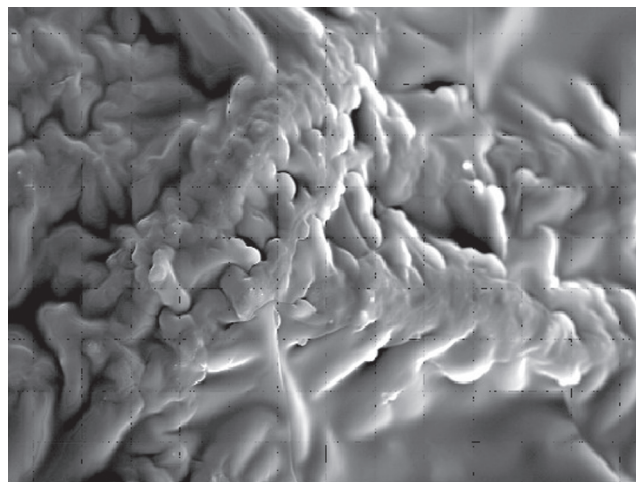


Рис. 1. Новообразованные сосуды капиллярного типа в центральной части ожогового поля: контрольная группа; 7-е сутки после термической травмы; сканирующая электронная микроскопия; увеличение 430х

Начиная с 14-х суток по периферии раны со стороны неповрежденной кожи, под струп неравномерным пластом начинал прорастать пролиферирующий эпидермис, состоящий из 2–3 слоев клеток (рис. 2). В дерме и гиподерме в этот период наблюдалось сохраняющееся нарушение микроциркуляторного русла в виде расширенных сосудов с выраженной периваскулярной инфильтрацией, в которой по-прежнему преобладали нейтрофильные лейкоциты, макрофаги и единичные тучные клетки.

К 21-м суткам наблюдалась частичная эпителизация раневой поверхности. Дерма была представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью. Коллагеновые волокна оставались незрелыми, встречались единичные короткие и утолщенные эластические волокна без ветвлений. Элементы дериватов кожи отмечались по краям дефекта, единичные присутствовали под остатками струпа. В воспалительном клеточном инфильтрате начинали преобладать макрофаги, лимфоциты и фибробласты.

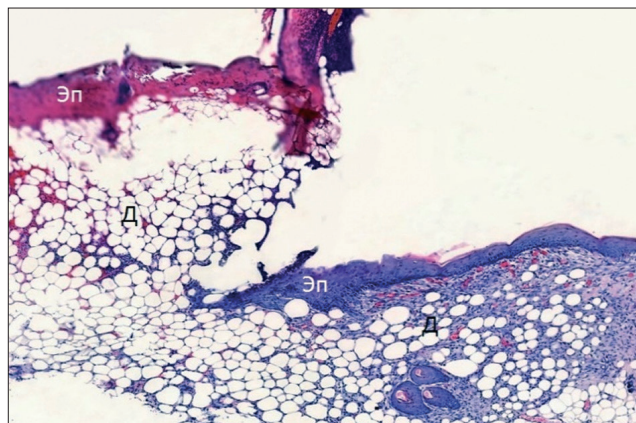


Рис. 2. Регенеративный эпидермис заходит под поврежденный пласт: воспалительная инфильтрация в дерме; контрольная группа; 14-е сутки после термической травмы; Эп – эпидермис, Д – дерма; окраска гематоксилином и эозином; увеличение 10х

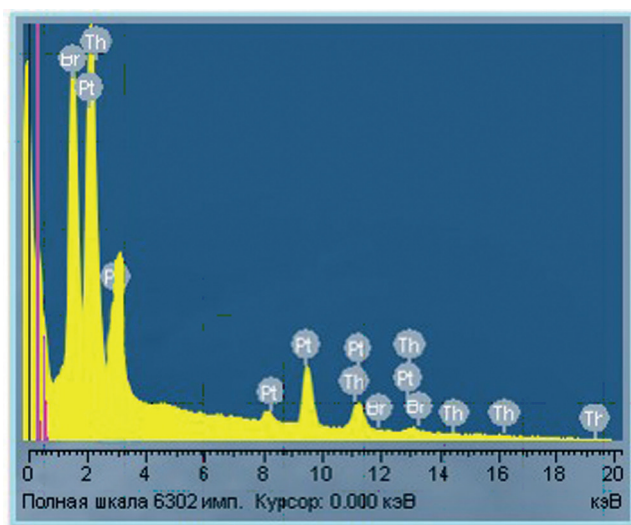
К 28-м суткам наблюдалось полное закрытие раневого дефекта, тонкий слой эпидермиса был пред-

ставлен базальным, 3–4 рядами клеток шиповатого слоя, тонкой полосой зернистого и тонким роговым слоем. Соединительнотканый рубец представлял собой прилежащие друг к другу пучки коллагеновых волокон. Эластические волокна располагались преимущественно в сосочковом слое новообразованной дермы и в капсулах волосяных фолликулов, наблюдалось большое количество фибробластов и макрофагов.

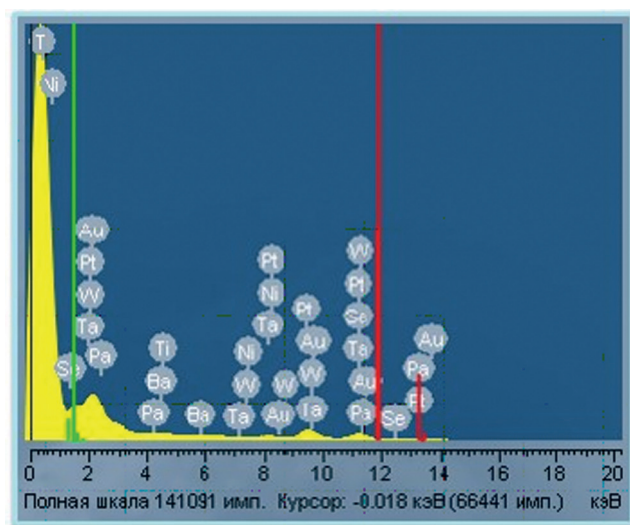
К 34-м суткам в эпидермисе контрольной группы происходило дальнейшее утолщение и стратификация слоев. В дерме определялось разделение на сетчатый и сосочковые слои, но, в отличие от интактной группы, пучки коллагеновых волокон были утолщен-

ными, имели разнонаправленный характер. Число сосудов и плотность волос достигали уровня интактной группы.

Прослеживая ход процессов регенерации в контрольной и опытной группах, было выявлено, что с первых суток эксперимента, когда макроскопическая картина еще не имела выраженной положительной динамики, при проведении рентгеновского электронно-зондового микроанализа в суммарном спектре элементов выявлялось проникновение атомов никеля и титана в ткани ожоговой раны (рис. 3). Вероятно, что в биологические системы данные ионы попадают при помощи образования их оксидных форм.



A



Б

Рис. 3. Суммарный спектр элементов, обнаруживающийся в кожном покрове:
А – контрольная группа; Б – опытная группа; Ti – красный, Ni – зеленый

В отличие от контрольной группы, в опытной наблюдалось подрастание эпителия под струп на 250–300 мкм уже на третьи сутки. Наиболее выраженная миграция наблюдалась на 7-е сутки. Пролиферативная активность в опытной группе на 14-е сутки была максимально выраженной (Ki67 – 78 %), именно к этому периоду происходило уже полное закрытие раневого дефекта (рис. 4).

На 14-е сутки на границе дермы и гиподермы наблюдались новообразованные волосяные фолликулы, имеющие гнездовое расположение с увеличением количества слоев эпителиоцитов в корневых влагалищах. Сосуды дермы и гиподермы были полнокровны и расширены, они занимали не только пограничное положение, но и встречались в большом количестве в центре раны. Методом СЭМ на 21-е сутки отмечено, что формирование и перестройка фибриллярного остова подходила к завершению, хотя в данный период выявлено четкое различие по структуре сосочкового и сетчатого слоев дермы, а также активное формирование волосяных фолликулов как в области дермы, так и во всей толще гиподермы.

При анализе опытной группы (применение супернатанта сплава никелида титана) выраженность воспалительной реакции отмечалась на третьи сутки, а смена клеточного состава воспалительного инфильтрата на макрофагальную фазу происходила на 7-е сутки, коли-

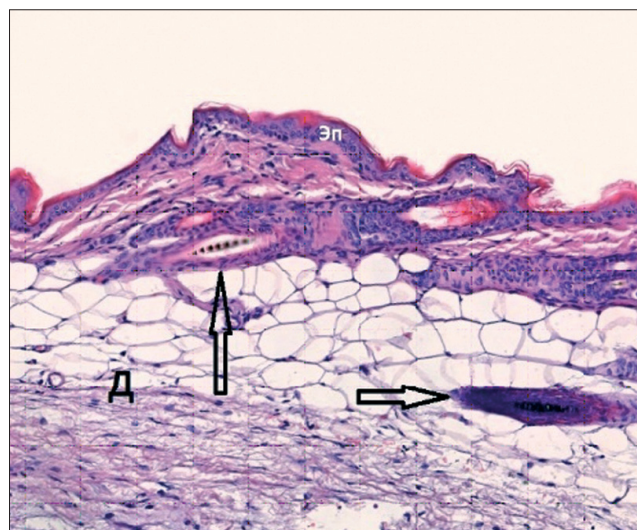


Рис. 4. Зона контакта края регенерировавшей кожной раны и ожогового поля (стрелки – волосные фолликулы): опытная группа; 14-е сутки эксперимента; окраска гематоксилином и эозином; увеличение 20х

чество фибробластов достигало максимума на 28-й день и в сравнении с контрольной группой этот процесс происходил статистически значимо раньше (табл. 1).

Динамика изменения клеточного состава кожи в контрольной и опытной группах в различные периоды после ожогового воздействия Me (Q25–Q75)

Сутки	Клеточный состав	Контрольная	Опытная	Значение p
1-е	Нейтрофильные лейкоциты	42,0 (28,7–55,3)	38,7 (31,4–46,0)	≤ 0,05
	Тканевые базофилы	3,8 (1,2–6,4)	6,5 (4,5–8,5)	≤ 0,01
	Макрофаги	2,1 (0,8–3,4)	5,4 (4,3–6,5)	≤ 0,01
	Фибробласты	52,1 (31,7–72,5)	49,4 (38,7–60,1)	≤ 0,05
3-е	Нейтрофильные лейкоциты	51,3 (32,4–70,2)	41,7 (34,8–48,6)	≤ 0,01
	Тканевые базофилы	7,6 (4,8–10,4)	12,1 (10,3–13,9)	≤ 0,01
	Макрофаги	8,7 (5,3–12,1)	8,4 (6,8–10,0)	≤ 0,01
	Фибробласты	32,4 (27,6–37,2)	37,8 (26,4–49,2)	≤ 0,05
7-е	Нейтрофильные лейкоциты	58,3 (48,1–68,5)	34,8 (28,1–41,5)	≤ 0,01
	Тканевые базофилы	9,7 (7,4–12,0)	10,1 (7,9–12,3)	≤ 0,05
	Макрофаги	10,7 (8,4–13,0)	28,7 (22,0–35,4)	≤ 0,01
	Фибробласты	21,3 (18,4–24,2)	26,4 (22,1–30,7)	≤ 0,01
14-е	Нейтрофильные лейкоциты	28,7 (23,1–34,3)	28,3 (19,7–36,9)	≤ 0,01
	Тканевые базофилы	8,7 (5,6–11,8)	8,4 (5,1–11,7)	≤ 0,05
	Макрофаги	39,7 (31,1–48,3)	18,7 (14,2–23,2)	≤ 0,01
	Фибробласты	22,9 (18,4–27,4)	44,6 (38,2–51,0)	≤ 0,01
21-е	Нейтрофильные лейкоциты	21,6 (18,4–24,8)	13,3 (10,1–16,5)	≤ 0,01
	Тканевые базофилы	5,1 (4,2–6,0)	5,7 (4,8–6,6)	≤ 0,05
	Макрофаги	30,6 (24,1–37,1)	12,6 (9,7–15,5)	≤ 0,01
	Фибробласты	42,7 (37,3–48,1)	68,4 (61,7–75,1)	≤ 0,05
28-е	Нейтрофильные лейкоциты	15,3 (12,5–18,1)	5,5 (2,4–8,6)	≤ 0,01
	Тканевые базофилы	3,8 (2,3–5,3)	3,1 (2,3–3,9)	≤ 0,01
	Макрофаги	23,1 (18,7–27,5)	3,8 (2,9–4,7)	≤ 0,01
	Фибробласты	57,8 (51,3–64,3)	87,6 (76,3–98,9)	≤ 0,05
34-е	Нейтрофильные лейкоциты	6,2 (4,3–8,1)	4,3 (2,1–6,5)	≤ 0,01
	Тканевые базофилы	3,1 (2,7–3,5)	5,8 (3,4–8,2)	≤ 0,05
	Макрофаги	10,6 (8,7–12,5)	6,1 (4,8–7,4)	≤ 0,01
	Фибробласты	80,1 (73,2–87,0)	83,8 (80,1–87,5)	≤ 0,01

Примечание: каждый срок анализировался в 100 полях зрения при увеличении объектива ×100.

На сегодняшний день разработка как новых оригинальных лекарственных препаратов на основе рекомбинантных цитокинов, так и биосимиляров известных препаратов является чрезвычайно перспективной темой научно-исследовательских проектов во всем мире. Идет поиск новых лекарственных средств для активации процессов стимуляции заживления ран и язв. При применении супернатанта сплава никелида титана в процессе заживления ожоговых

ран отмечена благоприятная динамика репаративных процессов: темп снижения выраженности воспалительных процессов и начало репарации процессов был несколько выше, чем в контрольной группе. Также важно отметить статистически значимое увеличение числа активных фибробластов и раннее формирование грануляционной ткани, что ведет к сокращению сроков заживления ожоговой раны. Такие изменения, вероятно, связаны с местно-раздражающим

и противовоспалительным свойствами супернатанта сплава никелида титана на ткани ожоговой раны, а также его выраженным пролиферативным эффектом за счет выделения биологически активных веществ и факторов роста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение супернатанта сплава никелида титана при ожоговых ранах выявило статистически значимое увеличение скорости регенераторных процессов, снижение деструкции, стимуляцию ангиогенеза и восстановление архитектоники кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев А. А., Бобровников А. Э., Малютина Н. Б., Авагимян А. Г. Применение перевязочных материалов на основе липидо-коллоидной технологии при местном лечении ожоговых ран. М., 2010. 16 с.
2. Брязин В. Н. и др. Местное лечение поверхностных ожогов // Сб. науч. тр. III съезда комбустиологов России 15–18 ноября 2010 г. М., 2010. С. 163–164.
3. Муслев С. А., Шумилина О. А. Медицинский нитинол: друг или враг? Еще раз о биосовместимости никелида титана // Фундамент. исслед. 2007. № 10. С. 87–89.
4. Повстяной Н. Е., Коваленко О. Н. Выбор методов кожной пластики при раннем хирургическом лечении ожогов // Комбустиология на рубеже веков : сб. тез. Междунар. конгр. М., 2000. С. 149.
5. Парамонов Б. А., Чеботарев В. Ю. Методы моделирования термических ожогов кожи при разработке препаратов для местного лечения // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2002. Т. 134. № 11. С. 593–597.
6. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника : рук. М. : Медицина, 1996. 544 с.
7. Гуляев А. Е., Шульгау З. Т., Сергазы Ш. Д., Ашуева З. И., Толыбекова А. А. Безопасность и переносимость гелевой формы рекомбинантного ангиогенина человека под торговым названием «Фармаген» при наружном применении у здоровых добровольцев // Вестник СурГУ. Медицина. 2016. № 3. С. 39–47.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Урузбаев Ринат Маратович – аспирант кафедры патологической анатомии и судебной медицины, Тюменский государственный медицинский университет; e-mail: uruzbaevrm@mail.ru.

Вихарева Лариса Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Тюменский государственный медицинский университет; e-mail: vikharevalv@yandex.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Rinat M. Uruzbaev – Postgraduate, Pathologic Anatomy and Forensic Medicine Department, Tyumen State Medical University; e-mail: uruzbaevrm@mail.ru.

Larisa V. Vikhareva – Doctor of Science (Medicine), Professor, Operative Surgery and Topographic Anatomy Department, Tyumen State Medical University; e-mail: vikharevalv@yandex.ru.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПОИСКА НОВЫХ СУБСТАНЦИЙ С ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТЬЮ СРЕДИ ДЕРИВАТОВ ПИРИДИНА

*З. Т. Шульгау, Т. Н. Криворучко, А. М. Жуликеева,
Ш. Д. Сергазы, А. Е. Гуляев, И. В. Кулаков*

Цель работы – осуществить поиск и химический синтез новых биологически активных соединений на основе различных ациклических и гетероциклических производных пиридино, потенциально обладающих возможной психотропной активностью. Приведены известные литературные данные сравнительных показателей по химическим структурам и биологической активности многочисленных производных пиридонов, пиридинов, а также модифицированных дериватов природного алкалоида цитизина. Некоторые из собственных научных результатов, полученных и опубликованных ранее, также подкрепляют основную мысль о перспективности дальнейших исследований.

Ключевые слова: производные пиридина, алкалоид цитизин, антирадикальная активность, анальгетическая активность, психотропная активность.

ВВЕДЕНИЕ

Стремительный рост заболеваемости тревожно-депрессивными расстройствами и негативный эпидемиологический прогноз обуславливают актуальность поиска новых средств фармакологической коррекции указанных психопатологий, которые будут обладать широким спектром терапевтического действия и достаточным профилем безопасности [1–6]. Всемирная организация здравоохранения определила, что депрессия как причина потери трудоспособности занимает 4-е место в мире, при этом прогнозируется, что к 2020 г. депрессия станет второй по значимости причиной [7–8]. Важно, чтобы фармакологически активные средства обладали широким спектром терапевтического действия и достаточным профилем безопасности [9]. Кроме того, на сегодняшний день существует проблема резистентности к терапии антидепрессантами и нейролептиками, которая решается наращиванием дозы или комбинированием с антипсихотическими препаратами, что ставит под сомнение безопасность терапии и увеличивает риск развития нежелательных лекарственных реакций.

В связи с важностью этой проблемы возрастают также научно-экспериментальные требования к проведению отдельных этапов синтеза и разработки новых лекарственных средств. Известно, что химический дизайн новых биологически активных веществ осуществляется путем комбинации в молекуле нескольких фармакоформных фрагментов (особенно на основе природных соединений или их структурных аналогов), что приводит довольно часто не только к усилению основного терапевтического эффекта, но и к возникновению новых, порой неожиданных видов активности.

Химия гетероциклических соединений – один из наиболее важных и бурно развивающихся разделов органической химии. Огромный интерес к гетероциклам вызван их важнейшей ролью в процессах жизнедеятельности. Большинство веществ, используемых в качестве лекарственных средств, имеют гетероциклическую природу [10–12].

Цель работы – осуществить поиск и химический синтез новых биологически активных соединений на

RELEVANCE OF SEARCHING NEW SUBSTANCES WITH PSYCHOTROPIC ACTIVITY AMONG PYRIDINE DERIVATIVES

Z. T. Shulgau, T. N. Krivoruchko, A. M. Zhulikeeva, Sh. D. Sergazy, A. E. Gulyaev, I. V. Kulakov

The aim of the article is to search for and synthesize new biologically active compounds on the basis of various acyclic and heterocyclic derivatives of pyridines, possibly psychoactive. The known literature data of comparative indices on the chemical structures and biological activity of numerous pyridines and their derivatives, as well as modified derivatives of the natural cytisine alkaloid are given. Some of the results of our study, obtained and published earlier, also support the essential idea of prospects for further research.

Keywords: pyridine derivatives, cytisine, antiradical activity, analgesic activity, psychotropic activity.

основе различных ациклических и гетероциклических производных пиридино, потенциально обладающих возможной психотропной активностью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Несмотря на существующие системы поиска и прогноза новых перспективных структур-лидеров лекарственных препаратов, например, программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), предиктивные технологии QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships), тонкий органический синтез новых органических производных и биологический скрининг новых соединений являются самыми трудоемкими, рутинными, но важными и существенными звеньями в этой сложной цепи по созданию нового лекарственного препарата.

При создании новых лекарственных препаратов часто применяют химическую трансформацию метаболитов растительного происхождения, в частности, алкалоидов, обладающих высокой физиологической активностью. К сожалению, из-за низкого процентного содержания в растениях, многие из которых являются к тому же эндемичными, их реальная коммерческая стоимость очень высока, что существенно снижает их практическое применение. В связи с этим, остается весьма актуальной задача поиска новых синтетических производных алкалоидов и их структурных аналогов.

Рассмотрим данную проблему на примере алкалоида цитизина, структура которого приведена на рис. 1. Цитизин – представитель ряда природных 3,7-диазабицикло [3.3.1] нонанов, используется в медицинской практике в качестве стимулятора дыхания и кровообращения [13–14]. В связи с этим цитизин рекомендуют использовать в случаях остановки дыхания, для усиления дыхательной и сердечной деятельности при интоксикации и отравлениях некоторыми лекарственными препаратами [15].

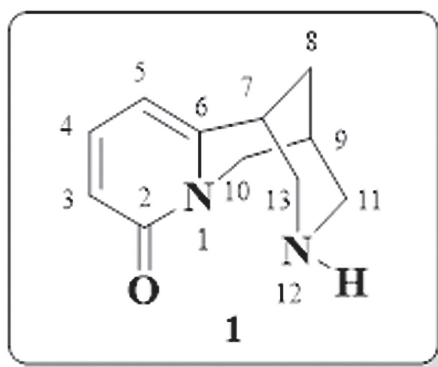


Рис. 1. Структура алкалоида цитизина

Цитизин 1 и его производные также привлекают внимание исследователей благодаря широкому спектру биологической активности (спазмолитической, инсектицидной, холинэргической, анальгетической), которая обусловлена его высоким сродством к никотин-ацетилхолиновым нейрорецепторам (nAChRs) [16–17].

В последнее время во многих странах (Франция, Италия, Польша, Россия) предпринимаются попытки создания на основе цитизина 1 средств для лечения болезней Альцгеймера и Паркинсона и некоторых других расстройств центральной нервной системы (ЦНС).

Так, в опубликованных работах сотрудников Института органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук [18–19] приведено исследование синтезированных библиотек 3-амино-, 3- и N¹²-мочевинных производных 2-4 и 3-арил(гетарил-)аминометиленовых производных 5 цитизина на специфическую ноотропную активность, что позволило выявить несколько очень перспективных для дальнейших фармакологических испытаний производных с высокой ноотропной активностью. Однако в настоящее время цитизин 1 не производится ни в России, ни в странах СНГ (ранее фармакопейный (-)-цитизин производился на АО «Химфарм» – ныне «Santo Member of Polpharma Group», г. Шымкент, Казахстан, но в связи с не востребоваанностью был снят с производства). МАНАЕВА Высокая коммерческая стоимость цитизина (варьирует от 480\$ до 1000\$/1г) весьма значительно увеличивает и будущую коммерческую стоимость его функциональных производных.

Простой сравнительный анализ структуры данных производных свидетельствует, что одним из основополагающих фармакофорных фрагментов указанных производных алкалоида цитизина 2-5 является пиридин-2-(1H)- и 3-аминопиридин-2-(1H)-оновый цикл. Следовательно, для установления возможной закономерности «структура-биоактивность», а также с целью интенсификации поисков новых биологически активных веществ и значительного снижения себестоимости конечных потенциальных биологически активных соединений на основе природного алкалоида цитизина, представляется целесообразным синтезировать некоторые его лабораторно доступные и недорогие структурные аналоги – простые 3-аминопиридин-2-(1H)-оновые производные типа 6 и осуществить их дальнейшую модификацию по типу арилметиленаминов типа 5, мочевин типа 3, их производных, в том числе гетероциклических и изучить их биологическую активность (рис. 2).

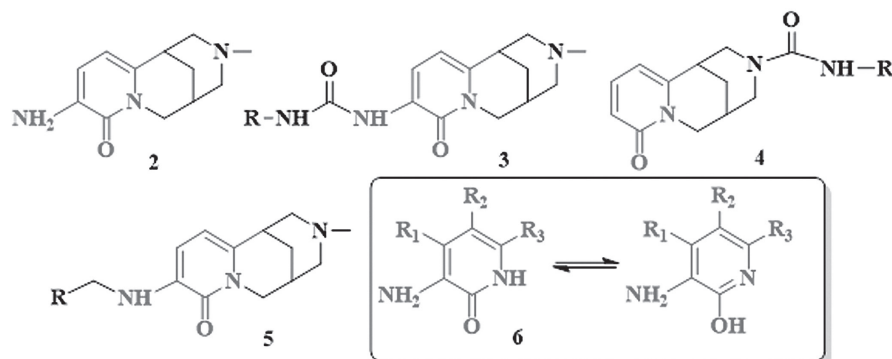


Рис. 2. Структура производных цитизина (2-5) и 3-аминопиридола 6

Следует отметить, что метод «копирования и изменения» структуры природных соединений очень часто приводит к появлению новых веществ с более высокой активностью, уменьшению нежелательных побочных эффектов, в том числе и токсичности, что легко проследить на примере многих анальгетических препаратов, например, анальгетик «Промедол» и многие другие были созданы при поисках аналогов алкалоида морфина.

Пиридин-2-оны имеют уникальные химические и биологические свойства, которые делают их удобными предшественниками в синтезе широкого круга биологически активных соединений. Они являются ценными «строительными блоками» для получения более сложных гетероциклических систем, представляющих значительный интерес в качестве биологически активных соединений, аналитических реагентов, комплексообразователей, сенсоров, лигандов и т. д. Многие производные пиридин-2-(1H)-онов обладают люминесценцией и могут быть использованы в биологических исследованиях в качестве биомаркеров [20–21]. Среди них найдены лекарственные препараты, использующиеся в клинической практике, например, синтетический препарат Amrinone (7), обладающий кардиотониче-

ским и сосудорасширяющим эффектами [22]. Наличие «встроенного» фрагмента аминокислоты делает 3-аминопиридин-2(1H)-оны привлекательными синтонами для синтеза пептидомиметиков [23–24], в том числе агонистов рецептора GPR142 (8), одного из сопряженных с G-белком рецепторов, нарушение работы которых приводит к множеству различных заболеваний [25].

Кроме того, давно известно, что, например, 3-оксипиридины обладают значительной психотропной активностью [26]. Среди данного класса соединений в настоящее время широко используется в медицинской практике препарат с антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами «Мексидол» 9 (3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат). Заслуживает внимание и обнаруженное при поиске эффективных антигипертензивных средств среди производных 1,4-дигидропиридина (1,4-ДГП) новейшее нейропротекторное лекарственное вещество *церебрократ* 10, который обладает высоким сродством к ДГП-рецепторам, усиливает функции головного мозга, улучшая познавательные способности и память, проявляет и нейропротекторную активность (корректируя возрастные, антигипоксические и алкогольные нарушения в нейронах) (рис. 2) [27].

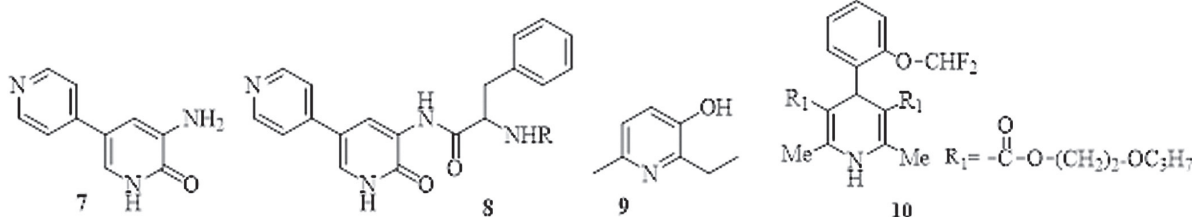


Рис. 3. Структуры лекарственных препаратов 7–10

В недавно опубликованной нами совместной работе [28] был обобщен опыт получения ранее труднодоступных (и в литературе практически неописанных) 4-алкил-(арил-, гетарил)-замещенных 3-аминопиридин-2(1H)-онов. Этот способ позволил нам получать в достаточных количествах для последующих химических исследований ряд 4-замещенных [метил-, фенил-, бифенил-, тиенил-, (5-метил)фурил-, 1-нафтил- и др.]–3-аминопиридин-2(1H)-онов из соответствующих 1,3-дикетонов. Кроме того, биоскрининг приведенных соединений на антирадикальную активность (в двух тестах) выявил у них очень высокие значения антиоксидантной активности, превышающие стандарт – Тролокс (синтетический аналог витамина E) и аскорбиновую кислоту.

Так, химическая модификация, например, 3,5-ди-ацетил-2,6-диметилпиридина до гетероциклических производных бис-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она и бис-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-она, показала, что в эксперименте *in vivo* их анальгетическая активность в ряде случаев оказалась выше, чем у препарата сравнения – метамизола натрия (анальгина) [29].

Производные пиридина полностью удовлетворяют принципам современного планирования и дизайна комбинаторного синтеза новых лидеров лекарствен-

ных препаратов, поскольку являются очень хорошим примером «паукообразных» молекул, содержащих центральный пиридиновый фрагмент (называемый *центроидом* или *подпоркой (scaffold)*), который имеет различные щупальца (заместители). Эти «щупальца» содержат различные функциональные группы, которые могут быть использованы для нащупывания положений мишени, с которыми эта паукообразная молекула может вступить во взаимодействие. Шанс успеха повышается, если щупальца равномерно распределены вокруг центроида и заполняют все трехмерное пространство вокруг молекулы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, всё вышесказанное свидетельствует о высокой актуальности и перспективности подхода к разработке новых эффективных биологически активных соединений с базовой пиридиновой основой и последующим их скринингом на психотропную и анальгетическую активность.

Работа выполнена при финансовой поддержке Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (грант «Исследования психотропной и анальгетической активности новых скаффолдов на основе ациклических и гетероциклических дериватов пиридина», № AP05131602).

ЛИТЕРАТУРА

1. Kessler R. C., Bromet E. J. The epidemiology of depression across cultures // *Annu Rev Public Health*. 2013. Vol. 34. P. 119–138.
2. Kessler R. C., Keller M. B., Wittchen H. U. The epidemiology of generalized anxiety disorder // *Psychiatr Clin North Am*. 2001. Vol. 24 (1). P. 19–39.
3. Kessler R. C. The costs of depression // *Psychiatr Clin North Am*. 2012. Vol. 35 (1). P. 1–14. doi: 10.1016/j.psc.2011.11.005. epub 2011 Dec 16.
4. Ballenger J. C., Davidson J. R. T., Lecrubier Y., Nutt D. J., Borkovec T. D., Rickels K., Stein D. J., Wittchen H. U. Consensus statement on generalized anxiety disorder from the international consensus group on depression and anxiety // *J Clin Psychiatry*. 2001. Vol. 62. P. 53–58.
5. Spijker J., Graaf R., Bijl R. V., Beekman A. T., Ormel J., Nolen W. A. Functional disability and depression in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS) // *Acta Psychiatr Scand*. 2004. Vol. 110. P. 208–214.
6. Üstün T. B., Ayuso-Mateos J. L., Chatterji S., Mathers C., Murray C. J. Global burden of depressive disorders in the year 2000 // *Br J Psychiatry*. 2004. Vol. 184. P. 386–392.
7. Murray C. J., Lopez A. D. Evidence-based health policy – lessons from the Global Burden of Disease Study // *Science*. 1996. Vol. 274. P. 740–743.
8. Murray C. J. L., Lopez A. D. The Global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020: summary. Harvard School of Public Health : World Health Organization, 1996. 41 p.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М. : Гриф и К, 2012. 944 с.
10. Носова Э. В. Химия гетероциклических биологически активных веществ. Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2014. 204 с.
11. Ravi C., Adimurthy S. Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines: C-H Functionalization in the Direction of C-S Bond Formation // *Chem Rec*. 2017. Vol. 17 (10). P. 1019–1038.
12. Белова Е. А., Гуляев А. Е., Коваленко Л. В., Шульгау З. Т. Полифенольные компоненты северных дикорастущих ягод, антиоксидантный и противовоспалительный потенциал их экстрактов // *Вестник СурГУ. Медицина*. 2018. № 1. С. 75–84.
13. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 15-е изд. М. : Новая волна, 2007, 1206 с.
14. Садыков А. С., Асланов Х. А., Кушмурадов Ю. К. Алкалоиды хинолизидинового ряда. М. : Наука, 1975. С. 41–79.
15. Беликов В. Г. Учеб. пособие по фармацевтической химии. М. : Медицина, 1979. С. 344–346.
16. Rouden J., Lasne M.-C., Blanchet J., Baudoux J. (–)-Cytisine and Derivatives: Synthesis, Reactivity, and Applications // *Chem Rev*. 2014. Vol. 114. P. 712–778.
17. Нуркенов О. А., Кулаков И. В., Фазылов С. Д. Синтетические трансформации алкалоида цитизина. Караганда : Гласир, 2012. 210 с.
18. Tsypysheva I. P., Koval'skaya A. V., Makara N. S., Lobov A. N., Petrenko I. A., Galkin E. G., Sapozhnikova T. A., Zarudii F. S., Yunusov M. S. Synthesis and specific nootropic activity of (–)-cytisine derivatives with carbamide and thiocarbamide moieties in their structure // *Chem Nat Compd*. 2012. Vol. 48. P. 629–634.
19. Tsypysheva I. P., Koval'skaya A. V., Lobov A. N., Makara N. S., Petrova P. R., Farafontova E. I., Zainullina L. F., Vakhitova Yu. V., Zarudii F. S. Synthesis and Nootropic Activity of new 3-Amino-12-N-Methylcytisine Derivatives // *Chem Nat Compd*. 2015. Vol. 51. P. 910–915.
20. Kusakabe K., Tada Y., Iso Y., Sakagami M., Morioka Y., Chomei N., Shinonome S., Kawamoto K., Takenaka H., Yasui K., Hamana Hi., Hanasaki K. Design, synthesis, and binding mode prediction of 2-pyridone-based selective CB2 receptor agonists // *Bioorg Med Chem*. 2013. Vol. 21. P. 2045–2055.
21. Zhang Y. M., Fan X., Chakaravarty D., Xiang B., Scannevin R. H., Huang Z., Ma J., Burke S. L., Karnachi P., Rhodes K. J., Jackson P. F. 1-Hydroxy-2-pyridinone-based MMP inhibitors: Synthesis and biological evaluation for the treatment of ischemic stroke // *Bioorg Med Chem Lett*. 2008. Vol. 18. P. 409–413.
22. Ward A., Brogden R. N., Heel R. C., Speight T. M., Avery G. S. Amrinone. A Preliminary Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use // *Drugs*. 1983. Vol. 26 (6). P. 468–502.
23. Verissimo E., Berry N., Gibbons P., Lurdes M. Cristiano S., Rosenthal P. J., Gut J., Ward S. A., O'Neill P. M. Design and synthesis of novel 2-pyridone peptidomimetic falcipain 2/3 inhibitors // *Bioorg Med Chem Lett*. 2008. № 18. P. 4210.
24. Ettari R., Bonaccorso C., Micale N., Heindl C., Schirmeister T., Calabro M. L., Grasso S., Zappala M. Development of Novel Peptidomimetics Containing a Vinyl Sulfone Moiety as Proteasome Inhibitors // *Chem Med Chem*. 2011. Vol. 6. P. 1228–1237.
25. Lizarzaburu M., Turcotte S., Du X., Duquette J., Fu A., Houze J., Li L., Liu J., Murakoshi M., Oda K., Okuyama R., Nara F., Reagan J., Yu M., Medina J. C. Discovery and optimization of a novel series of GPR142 agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Bioorg Med Chem Lett*. 2012. Vol. 22. P. 5942–5947.
26. Дюмаев К. М., Воронин Т. А., Смирнов Л. Д. Психотропная активность производных 3-оксипиридина // *Вестн. АМН СССР*. 1993. № 12. С. 13–17.
27. Солдатенков А. Т., Колядина Н. М., Шендрик И. В. Основы органической химии лекарственных веществ. М. : Химия, 2001. 192 с.
28. Kulakov I. V., Matsukevich M. V., Shulgau Z. T., Sergazy S., Seilkhanov T. M., Puzari A., Fisyuk A. S. Synthesis and antiradical activity of 4-aryl(hetaryl)-substituted 3-aminopyridin-2(1H)-ones // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2015. Vol. 51 (11/12). P. 991–996.
29. Kulakov I. V., Karbainova A. A., Shulgau Z. T., Seilkhanov T. M., Gatilov Yu. V., Fisyuk A. S. Synthesis and Analgesic Activity of bis(3,4-dihydroquinoxalin-2(1H)-one) and bis(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-one) Derivatives // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2017. Vol. 53 (10). P. 1094–1097.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шульгау Зарина Токтамысовна – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией токсикологии и фармакологии РГП «Национальный центр биотехнологии», Казахстан, Астана; научный сотрудник, Сургутский государственный университет; e-mail: shulgau@biocenter.kz.

Криворучко Татьяна Николаевна – научный сотрудник РГП «Национальный центр биотехнологии», Казахстан, Астана; e-mail: krivoruchko@biocenter.kz.

Жуликеева Айгерим Манарбековна – младший научный сотрудник РГП «Национальный центр биотехнологии», Казахстан, Астана; e-mail: zhulikeyeva@biocenter.kz.

Сергазы Шынгыс Даулетханулы – младший научный сотрудник РГП «Национальный центр биотехнологии», младший научный сотрудник ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев Университет, Казахстан, Астана; e-mail: shynggys.sergazy@gmail.com.

Гуляев Александр Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, научный консультант РГП «Национальный центр биотехнологии», Казахстан, Астана; ведущий научный сотрудник, Сургутский государственный университет; e-mail: akin@mail.ru.

Кулаков Иван Вячеславович – доктор химических наук, научный консультант РГП «Национальный центр биотехнологии», Казахстан, Астана; профессор кафедры органической химии Омского государственного университета; e-mail: kulakov@chemomsu.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Zarina T. Shulgau – PhD (Medicine), Head, Toxicology and Pharmacology Laboratory, National Center for Biotechnology, Astana, Republic of Kazakhstan; Researcher, Surgut State University; e-mail: shulgau@biocenter.kz.

Tatyana N. Krivoruchko – Researcher, National Center for Biotechnology, Astana, Republic of Kazakhstan; e-mail: krivoruchko@biocenter.kz.

Aigerim M. Zhulikeyeva – Junior Researcher, National Center for Biotechnology, Astana, Republic of Kazakhstan; e-mail: zhulikeyeva@biocenter.kz.

Shynggys D. Sergazy – Junior Researcher, National Center for Biotechnology, Astana, Kazakhstan; Junior Researcher, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Republic of Kazakhstan; e-mail: shynggys.sergazy@gmail.com.

Aleksandr E. Gulyaev – Doctor of Science (Medicine), Professor, Scientific Consultant, National Center for Biotechnology, Astana, Republic of Kazakhstan; Leading Researcher, Surgut State University; e-mail: akin@mail.ru.

Ivan V. Kulakov – Doctor of Science (Chemistry), Scientific Consultant, National Center for Biotechnology, Astana, Republic of Kazakhstan; Professor, Department of Organic Chemistry, Dostoevsky Omsk State University; e-mail: kulakov@chemomsu.ru.

Правила направления, рецензирования и опубликования материалов авторов в журнале «Вестник СурГУ. Медицина»

1. «Вестник СурГУ. Медицина» – научно-практический рецензируемый журнал, издаётся с 2008 года, 4 раза в год. Журнал позиционирует Сургутский государственный университет как серьёзный научно-исследовательский региональный центр развития медицинской науки и решения практических проблем в становлении отрасли.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, с 28.09.2017 по следующим группам специальностей:

14.01.00 – клиническая медицина;

14.02.00 – профилактическая медицина;

14.03.00 – медико-биологические науки.

Издание осуществляет рецензирование всех поступающих в редакцию статей, соответствующих тематике журнала, с целью их экспертной оценки. Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи. Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет. Редакция издания направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ, а также обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса. Тип рецензирования – одностороннее слепое (анонимное) рецензирование (рецензент знает фамилии авторов, авторы не знают фамилию рецензента). По итогам рецензирования принимается решение о возможности публикации представленной статьи.

Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования статей. В случае направления рукописи на доработку исправленная статья (электронный вариант) должна быть возвращена в редакцию не позднее чем через неделю.

Недопустимо предоставление в редакцию статей, опубликованных ранее либо направленных в другие издания.

Статьи, не соответствующие требованиям, не рассматриваются и не возвращаются.

Полные тексты статей размещаются в открытом бесплатном доступе в базе данных Научной электронной библиотеки на сайте elibrary.ru, сведения о публикуемых материалах включаются в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).

Плата за публикацию статей в журнале «Вестник СурГУ. Медицина» с авторов не взимается, гонорар не выплачивается.

2. В редакцию предоставляются:

– **экспертное заключение** о возможности открытой публикации материалов (скан; для внешних авторов; оформляется в организации по месту работы);

– **электронный вариант статьи**, содержащий аннотацию, ключевые слова, текст статьи, таблицы,

рисунки, список литературы и **сведения об авторах** (Ф.И.О. полностью, степень, звание, должность и место работы – на русском и английском языках, почтовый адрес для отправки журнала (если требуется печатная версия), мобильный телефон и e-mail) на адрес **anzkasparova@yandex.ru**.

3. Текст статьи набирается в программе Microsoft Office Word, шрифт TimesNewRoman, кегль 12, интервал 1,5, поля снизу и сверху – 2 см, справа – 1,5 см, слева – 3 см, абзацный отступ 1,25 см. Страницы рукописи следует нумеровать.

4. Объем рукописи: оригинальные статьи, обзоры, лекции, представление опыта работы – не более 20 страниц (включая список цитируемой литературы, таблицы, рисунки и подписи к рисункам); методические сообщения и историко-медицинские статьи – не более 6 страниц; краткие отчеты и сообщения, заметки из практики, дискуссии – до 4 страниц.

5. Структура рукописи:

5.1. Статья, включая название, аннотацию, ключевые слова, ее текст с рисунками и таблицами, список литературы, сведения об авторах, представляется на русском языке.

Авторы предоставляют также переведенные на английский язык профессиональным переводчиком название статьи, аннотацию, ключевые слова, сведения об авторах (название организации (русс./англ.) должно совпадать с названием в Уставе организации), а также транслитерацию фамилий и инициалов авторов.

5.2. Выходные данные статьи размещаются по центру страницы. Название статьи оформляется прописными буквами жирным шрифтом. Инициалы помещаются перед фамилией автора. Порядок, в котором будут указаны авторы, зависит от их вклада в выполненную работу.

5.3. Ниже выходных данных следует аннотация объемом до 50 слов. Аннотация должна содержать цель, материалы и методы, полученные результаты. Под аннотацией помещается подзаголовок «Ключевые слова:», а после него до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи.

5.4. В названии статьи и в аннотации аббревиатуры не допускаются.

5.5. Оригинальная статья должна иметь следующую структуру: введение, материалы и методы, результаты и их обсуждение, заключение, список литературы; названия указанных разделов набираются жирным шрифтом прописными буквами, выравнивание по левому краю. Обзоры и лекции разбиваются на разделы по усмотрению авторов. Заметки из практики, представление опыта работы, информации о мероприятиях и юбилеях на разделы не разбиваются.

5.6. Таблиц должно быть не более трех. Каждую таблицу необходимо снабжать порядковым номером и заголовком. Все столбцы в таблице должны иметь заголовки. Таблицы должны быть напечатаны и пронумерованы в порядке общей нумерации. В тексте статьи должна быть ссылка на таблицу с указанием ее

номера. При создании таблиц и диаграмм в Excel обязательно прилагается исходный файл в формате .xls.

5.7. Для иллюстрации статьи принимается не более пяти простых или 2-3 сложных (имеющих деление на а, б и т. д.) рисунков. Рисунки предоставляются после текста статьи и таблиц с сохранением последовательной нумерации страниц и в виде отдельных пронумерованных файлов формата .jpg или .gif. Рисунками считаются графики, рентгенограммы, фотографии или любые другие графические объекты. Рисунки и схемы, выполненные в Word, должны быть сгруппированы внутри единого объекта, иначе при изменении границ страницы элементы могут смещаться. В диаграммах должны быть подписаны оси координат (при наличии), указаны единицы измерения, объяснены все условные обозначения. Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте. Подписи размещаются в тексте под рисунками. В подписях к микрофотографиям указывается степень увеличения и способ окраски. Рисунки, по возможности, должны быть черно-белыми.

5.8. Единицы измерения длины, высоты, ширины и объема должны представляться в метрических единицах (метр, килограмм, литр). Температуру следует приводить в градусах Цельсия, а артериальное давление – в миллиметрах ртутного столба. Все гематологические и биохимические показатели должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц – SI).

5.9. В тексте статьи используются только стандартные общепринятые сокращения (аббревиатуры). Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте.

5.10. У каждой публикуемой научной статьи должен быть пристатейный библиографический список, содержащий сведения о других документах, цитируемых, рассматриваемых или упоминаемых в тексте статьи. Нумерация литературных источников в списке осуществляется по порядку их цитирования в статье. На все источники, включенные в список литературы, должна быть сделана ссылка в тексте. Библиографические ссылки в тексте статьи выделяют квадратными скобками, указывая номер источника в списке литературы (например, [2]). Если ссылку приводят на конкретный фрагмент текста документа, в отсылке указывают порядковый номер источника и страницы, на

которых помещен объект ссылки, сведения разделяют запятой: [10, с. 81]. Если отсылка содержит сведения о нескольких затекстовых ссылках, группы сведений разделяют запятой: [1, 3, 14]. Количество литературных источников при написании оригинальной статьи должно быть не более 15, научных обзоров – не более 30. Глубина литературного поиска не должна превышать 10 лет, ссылка на более ранние источники возможна только в отношении классических работ и при отсутствии аналогов за последние 10 лет. Библиографическое оформление списка литературы должно соответствовать ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления».

5.11. Примеры библиографического оформления отдельных видов документов для пристатейных списков литературы:

5.11.1. Книга одного, двух, трех авторов: Чехонин В. П., Дмитриева Т. Б., Жирков Ю. А. Иммунологический анализ нейроспецифических агентов. М. : Медицина, 2000. 415 с.

5.11.2. Издание, имеющее более трех авторов: Логинов С. И., Басова О. Н., Ефимова Ю. С., Гришина Л. И. Физическая активность человека как фактор адаптации к условиям Югорского Севера // Физиологические механизмы адаптации человека : материалы Всерос. науч.-практ. конф. 26 октября 2010 г. Тюмень : Лаконика, 2010. С. 34–36.

Указываются фамилии всех авторов такого документа в том порядке, в котором они перечислены в исходном тексте.

5.11.3. Авторефераты, диссертации: Потапчук А. А. Коррекция нарушений осанки и плоскостопия у дошкольников средствами физического воспитания : автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1998. 19 с.

5.11.4. Статья из периодического печатного издания: Бутовская З. М., Смирнов В. В. Основные критерии для гигиенической сертификации средств индивидуальной защиты рук от локальной вибрации // Медицина труда и промышленная экология. 1999. № 5. С. 34–36.

5.11.5. Статья из электронного журнала: Пиковская Н. Б., Крылова И. Ф., Куликов В. Ю., Патрушев А. Н., Дубковская Л. А. Динамика вегетативного обеспечения тренировочного процесса у юношей и девушек на основании кардиоинтервалографии // Медицина и образование в Сибири : электрон. науч. журн. 2016. № 1. URL: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=2016 (дата обращения: 11.08.2016).