Omsk Russia

ОмГМУ

1920

НАУЧНЫЙ ВЕСТНИК ОМСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 1
Выпуск 3

Научный вестник Омского государственного медицинского университета

Том 1
Выпуск 3 (3)

Омский государственный медицинский университет

«Научный вестник Омского государственного медицинского университета» - научно-практический рецензируемый медицинский журнал.
Сетевое издание.
Выходит 4 раза в год.
Основан в 2020 году.

Адрес редакции:
644099, Омская область,
г. Омск, ул. Ленина, 12, каб. 237
med@omgmu.ru
+7 (3812) 21-11-30
Зав. редакцией: Н.А. Николаев

Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.science-med.ru Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя.

Компьютерный набор и верстка:
К.А. Андреев
Литературный редактор:
И.Л. Шарапова

ISSN (Online) 2782-3024
Свидетельство о регистрации
СМИ ЭЛ № ФС 77 - 79095

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор М.А. ЛИВЗАН, д.м.н., проф.(Омск)
Зам. главного редактора А.В. ПИСКЛАКОВ, д.м.н., проф. (Омск)
Заведующий редакцией Н.А. НИКОЛАЕВ, д.м.н., доц. (Омск)

Редакционный совет

Д.С. БОРДИН, д.м.н., проф. (Москва)
И.А. ВИКТОРОВА, д.м.н., проф. (Омск)
О.М. ДРАПКИНА, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Москва)
И.В. МАЕВ, д.м.н., проф., академик РАН (Москва)
А.И. МАРТЫНОВ, д.м.н., проф., академик РАН (Москва)
В.П. КОНЕВ, д.м.н., проф. (Омск)
А.В. КОНОНОВ, д.м.н., проф. (Омск)
Т. ЛЮКЕ, проф. (Бохум, Германия)
Т. ШЕФЕР, проф. (Бохум, Германия)

Научные редакторы

Клиническая медицина: С.В. БАРИНОВ д.м.н., проф. (Омск), Г.И. НЕЧАЕВА, д.м.н., проф. (Омск), Е.Б. ПАВЛИНОВА, д.м.н., доц. (Омск)
Фундаментальная медицина: О.В. КОРПАЧЕВА, д.м.н., доц. (Омск)
Фармация и фармакология: Е.А. ЛУКША, к.фарм.н., доц. (Омск)
Микробиология: Н.В. РУДАКОВ, д.м.н., проф. (Омск)
Науки о здоровье и профилактическая медицина: В.Л. СТАСЕНКО, д.м.н., проф. (Омск)
Медицинская и биологическая статистика: Д.В. ТУРЧАНИНОВ, д.м.н., проф. (Омск)
Философские, гуманитарные и социальные науки: Л.А. МАКСМЕНКО, д.фил.н., доц. (Омск)
Работы молодых ученых и студентов: Т.П. ХРАМЫХ, д.м.н., доц. (Омск)

Члены редколлегии

доц. В.А. АКУЛИНИН, доц. О.В. АНТОНОВ, проф. В.А. АХМЕДОВ, доц. И.В. АШВИЦ, проф. С.В. БАРИНОВ, проф. Ю.Б. БЕЛАН, доц. Е.С. ВАСИЛЕВСКАЯ, доц. Н.Ю. ВЛАСЕНКО, проф. Н.В. ГОВОРОВА, доц. Э.Ш. ГРИГОРОВИЧ, проф. Ж.В. ГУДИНОВА, доц. Е.Н. ДЕГОВЦОВ, д.м.н. Г.Г. ДЗЮБА, доц. И.В. ДРУК, доц. Е.С. ЕФРЕМЕНКО, проф. Ю.Т. ИГНАТЬЕВ, доц. А.В. ИНДУТНЫЙ, проф. М.С. КОРЖУК, доц. О.В. КОРПАЧЕВА, проф. В.К. КОСЁНОК, доц. Е.Н. КОТЕНКО, проф. Е.Н. КРАВЧЕНКО, проф. Ю.А. КРОТОВ, проф. В.И. ЛАРЬКИН, проф. О.И. ЛЕБЕДЕВ, проф. Л.М. ЛОМИАШВИЛИ, Л.В. ЛУЗЯНИНА, доц. Е.А. ЛУКША, доц. Л.А. МАКСИМЕНКО, проф. А.В. МОРДЫК, доц. С.Н. МОСКОВСКИЙ, доц. М.Б. МУСОХРАНОВА, проф. Г.И. НЕЧАЕВА, доц. Ю.Б. НИКИТИН, доц. Ю.А. НОВИКОВ, доц. Н.В. ОВСЯННИКОВ, доц. Т.Я. ОРЛЯНСКАЯ, доц. Е.Б. ПАВЛИНОВА, доц. ПАСЕЧНИК О.А., доц. О.В. ПЛОТНИКОВА, проф. В.Л. ПОЛУЭКТОВ, проф. И.Н. ПУТАЛОВА, проф. Н.В. РУДАКОВ, д.м.н. В.В. РУСАКОВ, д.м.н. И.В. САВЕЛЬЕВА, доц. Г.И. СКРИПКИНА, проф. В.И. СОВАЛКИН, проф. В.Л. СТАСЕНКО, проф. А.А. СТАФЕЕВ, проф. И.П. СТЕПАНОВА, проф. А.Ф. СУЛИМОВ, проф. Д.В. ТУРЧАНИНОВ, доц. Г.М. УСОВ, д.м.н. С.Г. ФОМИНЫХ, доц. Е.Ю. ХОМУТОВА, доц. Т.П. ХРАМЫХ, доц. Ю.Г. ХУДОРОШКОВ, проф. А.Ю. ЦУКАНОВ, к.п.н. А.Ю. ШРЕДЕР.

Оглавление

М.А. Керученко, С.Б. Глатко, А.Г. Шиманская, С.И. Мозговой, Г.В. Швец, С.В. Подкорытов, А.В. Кононов. СТАТУС РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА 2 ТИПА (HER2) ПРИ ДИСПЛАЗИИ/ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА 5

И.А. Викторова, Д.С. Иванова, М.Ю. Рожкова, В.А. Соколова, А.М. Адырбаев.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ИЗВИТОСТЬ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ И ВЕРТЕБРАЛЬНОЙ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРМОБИЛЬНОСТЬЮ СУСТАВОВ 19

Белоножкина А.А., Парыгина М.Н., Мозговой С.И., Поморгайло Е.Г., Колокольцев В.Б. ДИАГНОСТИКА ЗУБЧАТЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ИНТЕРПРЕТАЦИИ БИОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА 24

Парыгина М.Н., Шиманская А.Г., Мозговой С.И., Кононов А.В., Панюшкин Л.В. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ОЦЕНКЕ АТРОФИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА 36

Рубцов В.А., Поморгайло Е.Г., Мозговой С.И., Федотова Ю.А., Шиманская А.Г, Иванов М.К., Титов С.Е., Кононов А.В. МОДЕЛЬ ПРЕДИКЦИИ РИСКА РАЗВИТИЯ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЖЕЛУДКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ 49

Гуляевская Н.В., Султанова А.Н. , Станкевич А.С., Луговенко В.А. АНАЛИЗ УРОВНЯ ТРЕВОГИ, ДЕПРЕССИИ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ЛИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ 63

Калиниченко Д.А., Деговцов Е.Н., Зубенко Л.А., Клинков В.А., Павлов С.С., Божаканов Н.М ГЕСТАЦИОННЫЙ ПИЕЛОНЕФРИТ: ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА 70

Степанченко М.А., Мозговой С.И. ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О МЕТАПЛАСТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА: ОТ МОРФОЛОГИИ И МОЛЕКУЛЯРНОГО ПРОФИЛЯ К КЛИНИЧЕСКИМ АСПЕКТАМ 80

Ефременко Е.С., Титов Д.С., Никонов Д.А. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ АБСТИНЕНТНОМ СИНДРОМЕ 88

Скрипкина Г.И., Екимов Е.В. , Дмитрук С.О. СОВРЕМЕННЫЕ ПУЛЬПОСБЕРЕГАЮЩИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ 97

Цымбал М.А.[1], Коломыцев Д.Ю. КОГНИТИВНО-ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ: ЭВОЛЮЦИЯ МЕТОДА И ОБЗОР ЭФФЕКТИВНОСТИ 104

Фоминых С.Г., Разумовская А.А., Гонношенко В.Н., Кальченко Е.В. ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МУЛЬТИМЕДИЙНОЙ АНИМИРОВАННОЙ ПРЕЗЕНТАЦИИ КАК ФОРМЫ ЭЛЕКТРОННОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО РЕСУРСА ПРИ ИЗУЧЕНИИ ДИСЦИПЛИНЫ «ФАРМАКОЛОГИЯ» СТУДЕНТАМИ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА 116

Горбенко А.В., Андреев К.А. , Кашева К.А. , Андреева Е.К. , Захарова Т.Д. , Локтев А.П. , Екимов И.Н. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОБУЧЕНИЯ НАВЫКАМ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОЙ РЕАНИМАЦИИ УЧАЩИХСЯ СТРАШЕЙ ШКОЛЫ 122

Брицкая А.Л., Белова Т.А. ГЕРОИЗМ СТУДЕНТОВ ОМСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА В ГОДЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ СКВОЗЬ ПРИЗМУ ФОРМИРОВАНИЯ ИСТОРИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ У СОВРЕМЕННОЙ МОЛОДЕЖИ 130

Жихарев В.Д. К СТОЛЕТИЮ ГУМАНИТАРНОГО ОБРАЗОВАНИЯ В ОМСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ.....137

Зенец Н.Г., Балчайтис В.В. ПРОЕКЦИИ РЕДУКЦИОНИЗМА И ХОЛИЗМА В ПРОСТРАНСТВЕ МЕДИЦИНСКОГО ЗНАНИЯ.....151

Куцин И. Ю., Беленок К. С., Глущук Д. Д. ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В МЕДИЦИНЕ: ОЖИДАНИЯ И ВЫЗОВЫ (ФИЛОСОФСКИЙ И СОЦИОКУЛЬТУРНЫЙ АСПЕКТЫ)..... 158

Ларионова М.А. ФОРМИРОВАНИЕ НАВЫКОВ ЭФФЕКТИВНОЙ КОММУНИКАЦИИ У БУДУЩИХ ВРАЧЕЙ..... 169

Смирнов М. Ю. ИНДИВИДУАЛЬНОСТЬ КАК РЕЗУЛЬТАТ ТРАНСГРЕССИИ 174

СТАТУС РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА 2 ТИПА (HER2) ПРИ ДИСПЛАЗИИ/ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

М.А. Керученко[1,2], С.Б. Глатко[2], А.Г. Шиманская[1], С.И. Мозговой[1], Г.В. Швец[2], С.В. Подкорытов[2], А.В. Кононов[1]

1 – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

2 – бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический онкологический диспансер»

Автор, ответственный за переписку:

Керученко Мария Александровна, ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12. mariya_keruchenk@mail.ru, 8 (3812) 23-48-30

Резюме

Цель исследования - изучить частоту и закономерности экспрессии белка HER2 и амплификации гена HER2, а также оценить клеточный фенотип при выраженных предраковых изменениях: от неопределенной эпителиальной дисплазии до инвазивной аденокарциномы. **Материал и методы**: биопсийный материал слизистой оболочки желудка, полученной при эндоскопическом исследовании у пациентов с клиническими проявлениями диспепсии. Проведено гистологическое, иммуногистохимическое (ИГХ) исследования и усиленная серебром гибридизация in situ (SISH). **Результаты**: при ИГХ- оценке белка HER2 в 23% образцов инвазивных карцином определялась высокая степень выработки HER2, из них 15% соответствовало варианту «3+» и 8% - варианту «2+». Во всех случаях с высокой экспрессией белка HER2 была выявлена амплификация гена HER2, определяемая с помощью SISH. Усиление экспрессии с нарастанием предраковых поражений (от интраэпителиальной дисплазии низкой и высокой степени до аденокарциномы) не выявлено. В 81% случаев дисплазий во всех категориях при ИГХ оценке белка HER2 обнаружилось неканоническое окрашивание. На основании иммуногистохимической оценки экспрессии муцинов желудочный фенотип был обнаружен в 25% случаев дисплазий, кишечный фенотип – в 46%; смешанный фенотип с преобладанием

желудочного в 16%, а смешанный фенотип с преобладанием кишечного в 13% от общего количества случаев. Корреляции, определяемой с помощью распределения суммы квадратов независимых стандартных нормальных случайных величин (хи-квадра´т- χ2) между группами дисплазий по степени градации и обнаруженных в них неканонических паттернов экспрессии белка HER2, а также между группами дисплазий по степени градации и соответствующего иммунофенотипа не обнаружено.

Ключевые слова: дисплазия (интраэпителиальная неоплазия) желудка, HER2, иммуногистохимия, SISH, иммунофенотип, канцерогенез

Сокращения

HER2 – рецептор эпидермального фактора роста 2 типа

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

SISH – усиленная серебром гибридизация in situ

Введение

Рак желудка (РЖ) является агрессивной опухолью, связанной с высоким уровнем смертности - по-прежнему занимает второе место в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований (9,5% от всех от злокачественных новообразований по данным МНИОИ им. П.А. Герцена за 2019 год) [2]. Согласно классификации P.A. Lauren [11], два основных подтипа РЖ – кишечный (аденокарцинома) и диффузный существенно различаются по эпидемиологии, патогенезу, морфологии и молекулярным особенностям. Согласно модели P. Correa, РЖ кишечного типа развивается по каскаду поражений, охватывающих хронический поверхностный гастрит, вызванный Helicobacter pylori, хронический атрофический гастрит, кишечную метаплазию, дисплазию и, в конечном счете, инвазивную аденокарциному [5].

Важнейшим компонентом патоморфологического мониторинга риска развития аденокарциномы желудка является оценка этапа, следующего за атрофией слизистой оболочки в каскаде P. Correa, – дисплазии (выраженные предраковые изменения). Желудочная дисплазия (также называемая интраэпителиальной неоплазией) в настоящее время определена как имеющая однозначные неопластические изменения (изменения желудочных желез с наличием 3 вариабельно проявляющихся гистологических признаков: эпителиальная атипия, нарушенная дифференцировка и дезорганизация гистоархитектоники) без достоверных доказательств стромальной инвазии [19]. Исходя из разных комбинаций гистологических изменений, ассоциированных с фенотипом дисплазии, неопластические поражения были сгруппированы по дихотомическому принципу как относящаяся либо к низкой степени, либо к высокой степени раздифференцировки. В тех случаях, когда по гистологическому препарату нельзя однозначно квалифицировать относятся ли обнаруженные изменения к репаративным или уже предопухолевым (опухолевым), их принято называть неопределенной дисплазией [19].

Желудочная дисплазия последовательно показывает прямую корреляцию с риском развития РЖ, является его прямым предшественником: эволюция неопластических очагов имеет только одно направление – в инвазивную карциному [19].

Хотя «каскад» фенотипических изменений, ведущих от неизмененного эпителия к инвазивному раку, был подробно описан, молекулярные события, лежащие в основе неопластической трансформации, по-прежнему являются предметом большого интереса и глубокого детального изучения.

Экспрессия белка HER2 и амплификация гена HER2 происходят преимущественно в раке желудка кишечного типа - аденокарциноме (по классификации Lauren) [10,20]. По данным некоторых исследований амплификация гена HER2 может происходить не только при запущенных прогрессирующих формах рака желудка, но и при раннем неинвазивном раке желудка [8,9]. Таким образом, амплификация гена HER2 может являться скрытой мутацией и возникать на ранних этапах канцерогенеза. Однако информация об избыточной экспрессии белка HER2 или амплификации гена HER2 на этапе выраженных предраковых изменений, участвующих в опухолевой трансформации слизистой оболочки желудка, представлена крайне скудно.

Наиболее полное и интересное исследование представлено в работе, выполненной в лаборатории M. Rugge [6], где в результате оценки экспрессии белка и амплификации гена HER2 в образцах желудка, полученных при эндоскопической биопсии (неизмененная слизистая, метаплазия, дисплазия низкой и высокой степени, аденокарцинома) сформировалась следующая тенденция: интенсивность экспрессии нарастала от дисплазии низкой степени к высокой, и никогда не встречалась в интактной слизистой оболочке или в участках кишечной метаплазии.

Установленная тенденция хороша для объяснения общих биологических закономерностей канцерогенеза, но в конкретной диагностической работе, когда речь идет о персонифицированном подходе, значительный разброс экспрессии рецепторов при дисплазии низкой и высокой степени, является препятствием для их использования с позиции прогноза скорости развития инвазии, и применяется исключительно при метастазирующем раке желудка с целью уточнения его метастатического потенциала. Однако в сегодняшней патоморфологической практике никто не пытается оценивать степень опухолевой прогрессии по количеству белка на стадиях интраэпителиальных неоплазий/ дисплазий.

Цель: изучить частоту и закономерности экспрессии белка HER2 и амплификации гена HER2, а также оценить фенотип на всем спектре морфологических изменений, участвующих в канцерогенезе рака желудка кишечного типа от неопределенной дисплазии до инвазивной аденокарциномы.

Материал и методы

Подбор диагностических случаев и изготовление гистологических препаратов

В совокупности в исследование было включено 80 образцов слизистой оболочки желудка - биопсийный материал, полученный в результате проведения пациентам с наличием диспептических жалоб фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) в различных клиниках г. Омска между 2016 и 2019 годами, и исследуемый в Академическом центре патологической анатомии, являющимся структурным подразделением Омского государственного медицинского университета с соблюдением этических норм. Исследуемые образцы отражали основные состояния, предложенные международной Венской классификацией [17], и включали: 35 биопсий неопределенной неоплазии (гиперпролиферативная кишечная метаплазия), (категория 2 по Венской классификации); 9 случаев интраэпителиаль-

ной неоплазии низкой степени; (категория 3 по Венской классификации); 9 случаев интраэпителиальной неоплазии высокой степени (категория 4.1 по Венской классификации); 5 случаев, подозрительных в отношении карциномы с инвазией (категория 4.3 по Венской классификации); 2 случая интрамукозальной инвазивной карциномы (категория 4.4 по Венской классификации); и 13 случаев субмукозальной инвазивной карциномы (категория 5 по Венской классификации), Образцы биопсии нормальной слизистой оболочки антрального отдела желудка (7 случаев), полученные у пациентов с диспепсией, использовали в качестве нормальных контролей (категория 1 по Венской классификации).

Все фрагменты фиксировали в нейтральном забуференном формалине в течение 24-48 часов, отправляли в рутинную проводку и помещали в парафиновый блок. Серийные срезы ткани толщиной 3 мкм для гистологического исследования окрашивали гематоксилином и эозином; срезы толщиной 4 мкм использовали для иммуногистохимического исследования (ИГХ).

Иммуногистохимия

Демаскировку антигена проводили в цитратном буфере (pH=6,0) при кипячении на водяной бане в течение 1 часа. В качестве первичных антител использовали мышиные и кроличьи моноклональные антитела (против HER2 (клон 4B5), против MUC5AC (клон CLH2), против MUC6 (клон CLH5), против MUC2 (клон Ccp58) в разведении 1:100). Биотилинированные антитела второго слоя и стрептавидин, меченный пероксидазой входили в систему визуализации KP-500 (“DiagnosticBiosystems”, США). В качестве хромогена использовался 3,3-диаминобензидина тетрахлорид, входящий в коммерческий указанный выше набор детекции. Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера в течении 30 секунд – 2 минут.

Согласно ИГХ шкале оценки HER2 - статуса [1] 0 балл присуждался в случае полного отсутствия окрашивания или мембранной метки более чем в 10% опухолевых клеток. ИГХ балл 1+ соответствовал слабой или едва обнаруживаемой исключительно мембранной метке, обнаруживаемой более чем 10% опухолевых клетках. ИГХ балл 2+ оценивался в случае обнаружения слабой полной или базолатеральной мембранной метки более чем в 10% опухолевых клеток. ИГХ балл 3+ присваивался в случае обнаружения от умеренной до сильной полной или базолатеральной мембранной метки более чем в 10% опухолевых клеток. Позитивным HER2-статус считается при ИГХ оценке 3+ или 2+, подтвержденной дополнительным положительным результатом SISH. Внутриопухолевая гетерогенность HER2 была определена в тех образцах, где 10 - 60% опухолевых клеток демонстрировали положительный HER2-статус. Гетерогенными HER2-опухолями считали смешанные опухоли, в которых присутствовали HER2-негативные опухолевые клетки, независимо от процента HER2-позитивных опухолевых клеток. Гомогенными HER2-опухолями считали случаи, в которых все опухолевые клетки были HER2-позитивны.

Степень позитивности для MUC2, MUC5AC, MUC6 оценивали в соответствии с процентом окрашенных неопластических клеток: 0 - нет или практически нет (д05%) положительных клеток; 1 – низкое количество положительных клеток (5–30%); 2 - хорошо определенные области положительных клеток (30–60%); 3 - обширные области положительных клеток (60%). В соответствии с суммами баллов желудочных маркеров (MUC5AC и MUC6) и кишечного маркера (MUC2) каждый случай фенотипически классифицировали как полный кишечный фенотип, смешанный (с преобладанием кишечного и с преобладанием желудочного) фенотип или полный желудочный фенотип.

Усиленная серебром гибридизация in situ (SISH)

С парафиновых блоков, исследуемых образцов методом тканевых матриц (tissue

microarray) было изготовлено 2 мультиблока, с которых выполнили срезы толщиной 5 мкм. Автоматическое окрашивание проводили с использованием системы INFORM FISH HER2 (Ventana Medical Systems). По протоколу исследования была проведена расширенная предварительная обработка цитратным буфером Cell Conditioning 2 (Ventana Medical Systems), pH 6,0, с последующей обработкой ISH-протеазой 3 в течение 12 минут, а затем инкубация с меченными динитрофенилом ДНК-зондами в течение 6 часов. Осаждение серебра в копиях HER2 приводит к появлению единичных черных точек в ядрах; одиночные копии хромосомы CEP17 визуализируются красными точками. Срезы дополнительно контрастировали гематоксилином. Образец с заведомо известной амплификацией HER2 (один случай рака молочной железы) был использован в качестве положительного контроля.

Соотношение HER2 / CEP17 определялся путем подсчета сигналов HER2 и сигналов CEP17 более чем в 40 ядрах для каждого среза ткани. Амплификация гена HER2 была определена как отношение HER2 / CEP17 выше 2,2. Отсутствие амплификации гена HER2 было определено как отношение HER2 / CEP17 менее 1,8. Когда отношение HER2 / CEP17 находилось между 1,8 и 2,2, подсчитывались сигналы еще в 20 ядрах, и отношения HER2 / CEP17, равные 2,0 или выше, определялись, как позитивная амплификация гена HER2.

Статистический анализ

Различия и корреляции между группами были протестированы с помощью распределения суммы квадратов независимых стандартных нормальных случайных величин (хи-квадра́т - $\chi 2$). Значения $P < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

Иммуногистохимия

Избыточная экспрессия HER2 (2+ и 3+) с наличием мембранной или базолатеральной иммуногистохимической метки обнаружилась в 3 случаях 5 категории - субмукозальной инвазивной карциномы. Внутриопухолевая гетерогенность была обнаружена во всех 3 положительных случаях субмукозальной инвазивной карциномы. В одном случае, подозрительном в отношении инвазивной карциномы, отмечалась 1+ -экспрессия HER2 (рисунок 1). В остальных случаях отмечалось полное отсутствие экспрессии (таблица 1).

Однако в 65 случаях (81% от общего числа) обнаружилось, описываемое ранее [6] и интерпретируемое, как фоновое окрашивание HER2-статуса, распределение по категориям отражено в таблице 2. Отмечалось наличие следующих вариантов окрашивания (и их сочетания) различной степени выраженности (от слабой до выраженной, от очаговой до диффузной), обозначенных далее, как паттерны (рисунок2):

– апикальная метка (частичное мембранное окрашивание апикального края клетки),
– цитоплазматическое (диффузное окрашивание цитоплазмы клетки),
– в виде «полоски» (очаговое цитоплазматическое окрашивание клетки, образующая в контуре железы полоску),
– ядерное (окрашивание ядра клетки).

На основании оценки экспрессии муцинов желудочный фенотип был обнаружен в 15 случаях (25% от общего количества), из них неопределенная дисплазия составила 66%, дисплазия низкой степени – 13%, дисплазия высокой степени (в т.ч. с подозрением в отношении аденокарциномы), а также аденокарцинома – по 7%. Кишечный фенотип был обнаружен в 28 случаях (46% от общего количества), из них неопределенная дисплазия составила 64%, дисплазия низкой степени – 11%, дисплазия высокой степени (в т.ч. с подозрением в отношении аденокарциномы) – по 7%, аденокарцинома – 11%. Смешанный фенотип (с преобладанием желудочного) был обнаружен в 10 случаях (16% от общего количества), из

них неопределенная дисплазия составила 40%, дисплазия низкой степени – 20%, дисплазия высокой степени (в т.ч. с подозрением в отношении аденокарциномы) – по 10%, аденокарцинома – 20%. Смешанный фенотип (с преобладанием кишечного) был обнаружен в 8 случаях (13% от общего количества), из них неопределенная дисплазия составила 37%, дисплазия низкой степени – 24%, дисплазия высокой степени (в т.ч. с подозрением в отношении аденокарциномы), а также аденокарцинома – по 13% (таблица 3).

Амплификация гена HER2

Амплификация гена HER2, определяемое с помощью SISH, наблюдалось во всех случаях, оцененных как 2+ и 3+ в результате проведенного ИГХ-исследования (рисунок 3). Во всех остальных образцах не наблюдалось сигнала HER2.

Статистический анализ

При оценке различий и корреляции между группами дисплазий по степени градации и обнаруженных в них неканонических паттернов экспрессии белка HER2 с помощью распределения суммы квадратов независимых стандартных нормальных случайных величин (хи-квадра´т- χ2) сила связи оказалась от слабой до незначительной. Значения P>0,05 оказались статистически незначимыми (таблица 4).

Таблица 1.Экспрессия HER2, исследуемая в категориях интраэпителиальной неоплазии желудка

Категории интраэпителиальной неоплазии		ГЭ	ИГХ шкала оценки HER2 – статуса				Амплификация гена HER2 (SISH)
			0	1+	2+	3+	
		Абсолютное количество случаев /% от общего числа					
1	Неоплазии нет	7/ 9%	7/ 100%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%
2	Неопределенная неоплазия	35/ 44%	35/ 100%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%
3	Интраэпителиальная неоплазия низкой степени	9/ 11%	9/ 100%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%
4.1	Интраэпителиальная неоплазия высокой степени	9/ 11%	9/ 100%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%
4.3	Подозрение в отношении инвазивной карциномы	5/ 6%	4/ 80%	1/ 20%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%
4.4	Интрамукозальная карцинома	2/ 3%	2/ 100%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%
5	Субмукозальная карцинома	13/ 16%	10/ 77%	0/ 0%	1/ 8%	2/ 15%	3/ 23%
Всего		**80/ 100%**	**76/ 95%**	**1/ 1%**	**1/ 1%**	**2/ 3%**	**3/ 4%**

Таблица 2. ИГХ- паттерны HER2-статуса интраэпителиальных неоплазий желудка

Категории интраэпителиальной неоплазии		Количество случаев/ % от общего числа						
		ГЭ	Характеристика ИГХ-метки HER2 (паттерна)					
			Мембранная	Базолатеральная	Апикальная	Цитоплазматическая	«Полоска»	Ядерная
1	Неоплазии нет	7/ 9%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%	1/ 14%	0/ 0%	0/ 0%
2	Неопределенная неоплазия	35/ 44%	0/ 0%	0/ 0%	5/ 14%	9/ 26%	2/ 6%	1/ 3%
3	Интраэпителиальная неоплазия низкой степени	9/ 11%	0/ 0%	0/ 0%	2/ 22%	8/ 89%	4/ 44%	2/ 22%
4.1	Интраэпителиальная неоплазия высокой степени	9/ 11%	0/ 0%	0/ 0%	2/ 22%	7/ 78%	2/ 22%	1/ 11%
4.3	Подозрение в отношении инвазивной карциномы	5/ 6%	1/ 20%	1/ 20%	3/ 60%	2/ 40%	0/ 0%	0/ 0%
4.4	Интрамукозальная карцинома	2/ 3%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%
5	Субмукозальная карцинома	13/ 16%	3/ 23%	3/ 23%	2/ 15%	3/ 23%	0/ 0%	1/ 7%
Всего		**80/ 100%**	**4/ 5%**	**4/ 5%**	**14/ 18%**	**30/ 38%**	**8/ 10%**	**5/ 6%**
			65/81%					

Таблица 3. Иммунофенотип интраэпителиальных неоплазий желудка

Категории интраэпителиальной неоплазии	Количество случаев/ процент от общего числа				
	Иммунофенотип				ГЭ
	желудочный	кишечный	смешанный		
			с преобладанием желудочного	с преобладанием кишечного	
Неопределенная неоплазия	18/ 64%	10/66%	3/37%	4/40%	35/ 57%
Интраэпителиальная неоплазия низкой степени	3/11%	2/13%	2/24%	2/20%	9/ 15%
Интраэпителиальная неоплазия высокой степени	2/7%	1/7%	1/13%	1/10%	5/ 8%
Подозрение в отношении инвазивной карциномы	2/7%	1/7%	1/13%	1/10%	5/ 8%
Карцинома	3/11%	1/7%	1/13%	2/20%	7/ 11%
Всего	28/46%	15/25%	8/13%	10/16%	61/ 100%

Таблица 4. Критерии оценки силы связи между группами дисплазий по степени градации и обнаруженных в них неканонических паттернов экспрессии белка HER2

Категории сравнения		Неканонический паттерн		Значение критериев				
		обнаружен	отсутствует	критерий хи-квадрат	точный критерий Фишера (двусторонний)	уровень значимости	минимальное значение ожидаемого явления	сила связи
1	дисплазия низкой степени	9	2	0.007	1.00000	p>0,05	*0.94*	несущественная
	дисплазии нет	4	1					
2	дисплазия низкой степени	9	2	0.113	1.00000	p>0,05	*2.36*	несущественная
	неопределенная дисплазия	13	4					
3	дисплазия низкой степени	9	2	0.257	0.67391	p>0,05	*2.54*	слабая
	дисплазия высокой степени	11	4					
4	дисплазия высокой степени	11	4	0.089	1.00000	p>0,05	*1.25*	несущественная
	дисплазии нет	4	1					
5	дисплазия высокой степени	11	4	0.042	1.00000	p>0,05	*3.75*	несущественная
	неопределенная дисплазия	13	4					
6	дисплазия высокой степени	11	4	0.490	0.66682	p>0,05	*3.20*	слабая
	карцинома	6	4					

Рис. 1. ИГХ-экспрессия HER2: инвазивная карцинома, 3+ (а – биоптат слизистой оболочки желудка, х10; б - биоптат слизистой оболочки желудка, х20, в – биоптат слизистой оболочки желудка, х10); дисплазия высокой степени, подозрительная в отношении инвазивной карциномы, очаговая экспрессия 1+ (г – биоптат слизистой оболочки желудка, х40).

Рис. 2. ИГХ- паттерны экспрессии белка HER2 (а – интрамукозальная карцинома, х100, апикальная метка; б – дисплазия высокой степени, х40, цитоплазматическая метка; в – дисплазия низкой степени, х40, очаговое цитоплазматическое окрашивание в виде «полоски»; г – неопределенная дисплазия, х40, слабая очаговая ядерная метка; д - дисплазия высокой степени, х63, очаговое цитоплазматическое окрашивание в виде «полоски» в сочетании с апикальной меткой; е - дисплазия высокой степени, х20, отсутствие окрашивания в очаге дисплазии).

Рис. 3. а, б - HER2 и Chr17 в карциноме слизистой оболочки желудка, х63; амплификация HER2 (множественные одиночные копии).

При оценке различий и корреляции между группами дисплазий по степени градации и соответствующего иммунофенотипа связь между факторным и результативным признаками также оказалась статистически не значима, уровень значимости P>0,05. Число степеней свободы равно 12. Значение критерия χ2 составляет 4.181. Критическое значение χ2 при уровне значимости P>0,05 составляет 21.026.

Заключение

При иммуногистохимической оценке белка HER2 в 23% образцов инвазивных карцином определялась высокая степень выработки HER2, из них 15% соответствовало варианту «3+/позитивный», что выражалось в виде сильного (выраженного полного мембранного и базолатерального) окрашивания более чем в 10% опухолевых клеток и 8% - варианту «2+», что выражалось в виде слабой (полной мембранной и базолатеральной) метки более чем в 10% опухолевых клеток. Во всех случаях с высокой экспрессией белка HER2 была выявлена амплификация гена HER2, определяемая с помощью SISH.

Отсутствие нарастания экспрессии с нарастанием градации предраковых поражений (от дисплазии низкой и высокой степени до аденокарциномы), вероятно, можно объяснить наличием множества молекулярно-биологических событий, которые лежат в основе канцерогенеза. Например, согласно классификации рака желудка на основе мРНК и белкового профиля [16] молекулярный патогенез лишь части опухолей желудка связан с повышенной экспрессией HER2 и аберрантной экспрессией P53. В раке желудка с аббератной экспрессией p53, потенциальной мишенью может быть блокада рецепторов тирозинкиназ (т.е. к HER2, EGFR, VEGFR, C-Met, fibroblast growth factor receptor 2, и медиаторов клеточного цикла (CCNE1, CCND1 и CDK6)), экспрессия которых усилена в этом типе. При мутациях в TP53 отмечается тенденция к увеличению HER2; тем не менее, в общем, экспрессия HER2 отмечается нечасто.

В 81% случаев дисплазий во всех категориях при иммуногистохимической оценке белка HER2 обнаружилось неканоническое (цитоплазматическое, апикальное, ядерное), но не мембранное окрашивание, что представляет собой отрицательный результат и соответствует варианту «0/отрицательный». При оценке различий и корреляции между группами дисплазий по степени градации и обнаруженных в них неканонических паттернов экспрессии белка HER2 с

помощью распределения суммы квадратов независимых стандартных нормальных случайных величин (хи-квадра´т-χ2) ассоциации между ними не обнаружено.

На основании иммуногистохимической оценки экспрессии муцинов желудочный фенотип был обнаружен в 25% случаев дисплазий, кишечный фенотип – в 46%; смешанный фенотип с преобладанием желудочного в 16%, а смешанный фенотип с преобладанием кишечного в 13% от общего количества случаев. При оценке различий и корреляции между группами дисплазий по степени градации и соответствующего иммунофенотипа связь между факторным и результативным признаками также оказалась статистически не значима.

Таким образом, экспрессия белка HER2 не может являться альтернативным маркером в дифференциальной диагностике: неопределенная дисплазия/ дисплазия низкой, высокой степени градации. Однако, высокий уровень экспрессии HER2, подтвержденный гибридизацией in situ, даже неожиданно обнаруженный в диспластическом эпителии, может обоснованно отражать подозрение в отношении состоявшейся аденокарциномы. Что, безусловно требует выполнения дополнительных гистологических срезов для поиска стромальной инвазии. Следует констатировать, что оценка гистологических признаков эпителиальной дисплазии по-прежнему остается основным методом диагностики (дифференциальной диагностики) выраженных предраковых изменений слизистой оболочки желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rukovodstvo po interpretatsii HER2-statusa raka molochnoy zhelezyi i zheludka immunogistohimicheskim metodom s ispolzovaniem krolichih monoklonalnyih antitel VENTANA HER2 (4B5). Perev. s angl pod red. Franka G. A, Zavalishinoy L. E. M.: Roche; 2011. Russian. (Руководство по интерпретации HER2-статуса рака молочной железы и желудка иммуногистохимическим методом с использованием кроличьих моноклональных антител VENTANA HER2 (4B5). Перев. с англ под ред. Франка Г. А, Завалишиной Л. Э. М.:Roche; 2011.)
2. Sostoyanie onkologicheskoj pomoshchi naseleniyu Rossii v 2019 godu / Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, A.O. SHahzadovoj. – M.: MNIOI im. P.A. Gercena ☐ filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii. - 2020. – 239s. Russian. (Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. - 2020. – 239 с.)
3. Abraham S.C., Montgomery E.A., Singh V.K. et al. Gastric adenomas: intestinal-type and gastric-type adenomas differ in the risk of adenocarcinoma and presence of background mucosal pathology. Am J Surg Pathol. 2002; 26(10):1276-1285. doi:10.1097/00000478-200210000-00004
4. Bang Y.J., Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010; 376(9742):687–697. doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X
5. Correa P. A human model of gastric cancerogenesis. Cancer Res. 1988; 48(13): 3554–3560.
6. Fassan M, Mastracci L, Grillo F et al. Early HER2 dysregulation in gastric and oesophageal carcinogenesis. Histopathology. 2012; 61(5): 769–776. doi: 10.1111/j.1365-2559.2012.04272.x
7. Garcia-Garcia E, Gomez-Martin C, Angulo B et al. Hybridization for human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma: a comparison of fluorescence in-situ hybridization with a novel fully automated dual-coloursilver in-situhybridization method. Histopathology.2011; 59(1): 8–17. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.03894.x
8. Kanayama K, Imai H, Usugi E et al. Association of HER2 gene amplification and tumor progression in early gastric cancer. Virchows Arch. 2018; 473(5): 559-565. doi:10.1007/s00428-018-2433-y
9. Kanayama K, Imai H, Yoneda M et al. Significant intratumoral heterogeneity of human epidermal growth factor receptor 2 status in gastric cancer: a comparative study of immunohistochemistry, FISH, and dual-color in situ hybridization. Cancer Sci. 2016; 107(4):536–542. doi:10.1111/cas.12886
10. Kataoka Y, Okabe H, Yoshizawa A et al. HER2 expression and its clinicopathological features in resectable gastric cancer. Gastric Cancer.2013; 16(1):84–93. doi:10.1007/s10120-012-0150-9

11. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand. 1965; 64: 31-49. doi:10.1111/apm.1965.64.1.31
12. Lee S, de Boer W.B., Fermoyle S et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma: issues related to heterogeneity in biopsies and resections. Histopathology.2011; 59(5):832–840. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.04017.x
13. Nishimura R, Mukaisho K, Yamamoto H. et al. Precursor-derived versus de-novo carcinogenesis depends on lineage-specific mucin phenotypes of intramucosal gland-forming gastric neoplasms. Histopathology. 2013; 63(5): 616-629. doi: 10.1111/his.12208
14. Park Y.S., Hwang H.S., Park H.J. et al. Comprehensive analysis of HER2 expression and gene amplification in gastric cancers using immunohistochemistry and in situ hybridization: which scoring system should we use? Hum. Pathol. 2012; 43(3): 413–422. doi:10.1016/j.humpath.2011.05/019
15. Sawaki A, Ohashi Y, Omuro Y et al. Efficacy of trastuzumab in Japanese patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis of the Trastuzumab for Gastric Cancer (ToGA) study. Gastric Cancer. 2012; 15(3):313–322. doi:10.1007/s10120-011-0118-1
16. Setia N, Agoston A.T., Han H.S. et al. A protein and mRNA expression-based classification of gastric cancer. Mod. Pathol. 2016;29(7):772-784. doi:10.1038/modpathol.2016.55
17. Stolte M. The new Vienna classification of the gastrointestinal tract: advantages and disadvantages. Virchows Arch. 2003; 442(2): 99-106. doi:10.1007/s00428-002-0680-3
18. Valente P, Garrido M, Gullo I, Baldaia H, Marques M, Baldaque-Silva F, Lopes J, Carneiro F. Epithelial dysplasia of the stomach with gastric immunophenotype shows features of biological aggressiveness. Gastric Cancer. 2015; 18(4): 780–788. doi:10.1007/s10120-014-0416-5
19. WHO Classification of tumours. Digestive system tumours/ WHO// IARC. – 2019. – 5th ed. – Vol.1. – 635p.
20. Yoshida H, Yamamoto N, Taniguchi H et al. Comparison of HER2 status between surgically resected specimens and matched biopsy specimens of gastric intestinal-type adenocarcinoma. Virchows Arch. 2014;465(2):145–154. doi:10.1007/s00428-014-1597-3

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ИЗВИТОСТЬ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ И ВЕРТЕБРАЛЬНОЙ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРМОБИЛЬНОСТЬЮ СУСТАВОВ

И.А. Викторова[1], Д.С. Иванова[1], М.Ю. Рожкова[1], В.А. Соколова[2], А.М. Адырбаев[3,1]

[1]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии и внутренних болезней, кафедра внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования

[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Западно-Сибирский медицинский центр ФМБА России»

[3]Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический медико-хирургический центр Минздрава Омской области», Омск, Россия

Автор, ответственный за переписку:

Иванова Дарья Сергеевна – доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ, кандидат медицинских наук, доцент.

644099, г. Омск, ул.Ленина, 12

E-mail: darja.ordinator@mail.ru; +7-913-962-83- 86

Резюме

Цель. Определение взаимосвязи гипермобильности суставов с анатомическими аномалиями внутренней сонной и вертебральной артерий.

Материалы и методы. Выполнено одномоментное исследование группы пациентов с избыточной подвижностью суставов. На первом этапе проведено триплексное ультразвуковое сканирование брахиоцефальных сосудов у 74 пациентов с гипермобильностью суставов (женщин – 42, мужчин – 32); 24,5±6,4 лет и в контрольной группе с нормальной подвижностью суставов и без изменений структуры позвоночника (n=34, возраст 25,7±6,6, 15 женщин,19 мужчин). Второй этап включал разделение пациентов с гипермобильностью суставов (n=74) на две группы: 1) пациенты с изменениями формы позвоночника, 2) пациенты с избыточной подвижностью суставов без патологии позвоночника. Подвижность суставов оценивалась по критериям Бейтона. Диагностика синдромных форм дисплазии соединительной ткани проводилась с использованием ревизованных Гентских критериев и Вильфраншских критериев.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием методов описательной статистики, графического анализа. Для сравнения использовались критерий χ^2, точный критерий Фишера u_p по методу углового преобразования φ. Различие показателей считалось значимыми при $p < 0,05$.

Результаты.

Преобладание анатомических аномалий брахиоцефальных артерий проявилось у больных с гипермобильностью суставов (p=0,005, χ2=7,8). Было показано, что аномалии сосудов чаще выявлялись при сочетании избыточной подвижности суставов с изменениями формы позвоночника (p=0,002, χ2=9,2). Клинически значимые (то есть сопровождающиеся жалобами) анатомические аномалии брахиоцефальных артерий отмечались в ста процентах случаев в группе с сочетанием гипермобильности суставов и изменением формы (деформации) позвоночника.

Заключение. Обнаружение гипермобильности суставов у людей трудоспособного возраста в сочетании с изменениями структуры позвоночника, а также известными факторами риска позволит нам заподозрить возможные изменения в брахиоцефалических сосудах и своевременно назначить триплексное ультразвуковое исследование, магнитно-резонансную томографию, ангиографию с последующим решением о необходимости оперативного вмешательства для профилактики неврологических осложнений.

Ключевые слова: гипермобильность суставов, анатомические аномалии, внутренняя сонная артерия, вертебральная артерия, патология позвоночника.

Введение

Изменения формы внутренних сонных и позвоночных артерий диагностируются в 12-43% случаев у пациентов молодого и среднего возраста при наличии признаков нарушения мозгового кровообращения [1, 2]. Самыми специфичными являются следующие симптомы сосудисто-мозговой недостаточности: головная боль, потеря памяти, головокружение, нарушение зрения, шум в ушах, атаксия, потеря слуха, синкопальные состояния [3, 4, 5, 6]. Ультразвуковое исследование для обнаружения изменений структуры брахиоцефальных сосудов обычно рекомендуется у молодых пациентов с клиникой цереброваскулярных расстройств и артериальной гипертензии [7, 8, 9]. В тоже время необходимо принимать во внимание тот факт, что аномалии внутренних сонных и позвоночных артерий могут не проявляться в течение длительного времени. Поэтому, выявление внешних особенностей может определить необходимость назначения инструментальных методов визуализации сосудов [10, 11]. Так как сосудистые аномалии характерны для пациентов с синдромом

Элерса-Данло [12], ведущим проявлением которого является избыточная подвижность суставов, целью исследования была поставлена оценка особенностей брахиоцефальных сосудов у пациентов с гипермобильностью суставов.

Материалы и методы

Проведено одномоментное двухэтапное исследование лиц с гипермобильностью суставов. На первом этапе проведено триплексное ультразвуковое сканирование брахиоцефальных сосудов у 74 пациентов с гипермобильностью суставов (женщин – 42, мужчин – 32); 24,5±6,4 лет и в контрольной группе с нормальной подвижностью суставов и без изменений структуры позвоночника (n=34, возраст 25,7±6,6, 15 женщин,19 мужчин).На втором этапе, с целью оценки сочетания анатомических аномалий брахиоцефальных артерий с изменениями позвоночника, пациенты с гипермобильностью суставов (n=74) были разделены на две группы. В первую группу было отобрано 48 человек с изменениями формы позвоночника, во вторую группу — 26 пациентов с избыточной подвижностью суставов без деформаций позвоночника. Подвижность суставов оценивалась с помощью критериев Бейтона [13]. Синдромные формы дисплазии соединительной ткани диагностировались с применением ревизованных Гентских критериев [14, 15] и Вильфраншских критериев [16].

В процессе статистической обработки данных использованы методы описательной статистики, графического анализа. В связи с тем, что большинство результатов имели распределение отличное от нормального, вычисления проводились непараметрическими методами.

При сравнении рассчитывались критерий χ^2, точный критерий Фишера u_p по методу углового преобразования φ. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Обсуждение и результаты

Синдром Элерса-Данло III (гипермобильный тип) был диагностирован у 34 из 74 пациентов с генерализованной гипермобильностью суставов, синдром Марфана — у пяти; у 28 пациентов с гипермобильностью сустава были выявлены один или два признака дисплазии соединительной ткани (плоскостопие, "прямая спина", сколиоз позвоночника, близорукость), у 7 пациентов избыточная подвижность суставов без других признаков дисплазии соединительной ткани.

В основной группе 9 пациентов имели высокое вхождение позвоночных артерий в костный канал поперечных отростков шейных позвонков, 17 исследуемых — S–образный изгиб внутренней сонной артерии (у 1 пациента с изменениями гемодинамики), 3 пациента — С–образный изгиб внутренней сонной артерии без гемодинамических изменений, 9 пациентов— S–образный изгиб позвоночной артерии в костном канале (у 1 пациента с изменениями гемодинамики), 17 человек — С-образный изгиб позвоночной артерии в костном канале (4 пациента с гемодинамическими изменениями), по одному (S-, и С-образному) изгибам общей сонной артерии, гемодинамически незначимым. Гипоплазия позвоночной артерии выявлена у 12 пациентов, гипоплазия внутренней сонной артерии — у 1 пациента. Патологическая извитость внутренних сонных артерий (кинкинг, койлинг) зарегистрированы у 2 пациентов. Анатомические аномалии внутренних сонных и позвоночных артерий были диагностированы у 53 пациентов с гипермобильностью суставов, семь из которых не имели нарушений гемодинамики. По результатам исследования в группе контроля у 16 человек из 34 диагностирован непрямолинейный ход позвоночных артерий, в 1 случае — С-образный изгиб внутренней сонной артерии без изменения кровотока. Анализ двух групп показал преобладание нарушений хода брахиоцефальных артерий у пациентов с гипермобильностью суставов ($p=0,005$, $\chi^2=7,8$).

Аномалии строения вертебральных и сонных артерий у 40 пациентов с гипермобильностью проявились жалобами со

стороны центральной нервной системы, у 13 пациентов — были бессимптомными. В группе пациентов с гипермобильностью суставов сочетанной с анатомическими аномалиями брахиоцефальных артерий и непрямолинейным ходом позвоночных артерий в 39 случаях встречались головные боли, у 40 пациентов — головокружения, у 10 — шум в голове, 6 пациентов отмечали – временную атаксию, 8 пациентов – синкопе. В контрольной группе пациент с С-образным изгибом внутренней сонной артерии отмечал постоянную головную боль.

Синкопальные состояния возникали у 2 пациентов основной группы с гипоплазией позвоночных артерий и у 4 пациентов основной группы с непрямолинейным ходом позвоночных артерий. Приступы атаксии были зарегистрированы у трех пациентов, имеющих С - и S-образные изгибы позвоночных артерий. У одного пациента с жалобами на нарушение равновесия выявлено нарушение вхождения в канал левой позвоночной артерии.

Сочетание деформаций позвоночника с анатомическими аномалиями брахиоцефальных артерий с изменениями формы позвоночника оценивалось в двух группах пациентов. В первой группе пациентов с избыточной подвижностью суставов (n=48) были диагностированы следующие деформации позвоночника: 1) сколиоз (n=35), 2) гиперкифоз грудного отдела позвоночника (n=6), 3) сочетание кифоза грудного отдела позвоночника со сколиозом поясничного отдела (n=1), 4) сглаженный шейный лордоз (n=3), 5) прямая спина (n=3). В группу сравнения были включены 26 пациентов с гипермобильностью суставов без патологии позвоночника. Сравнительный анализ данных показал, что анатомические аномалии брахиоцефальных артерий чаще встречались в первой группе, чем в группе сравнения (44 против 9, p=0,002, χ^2=9,2). Клинически значимые нарушения структуры брахиоцефальных артерий в ста процентах случаев выявлялись в основной группе с сочетанием избыточной подвижности суставов и деформаций позвоночника. В тоже время, в обоих группах не было получено различий по частоте встречаемости более сложных аномалий магистральных артерий головы, таких как гемодинамически значимый коилинг внутренней сонной артерии, диагностированный у двух пациентов в первой группе, и ни у одного исследуемого группы сравнения (p=0,742, Up =0,11).

Заключение

1. У пациентов с избыточной подвижностью суставов чаще, чем в группе контроля встречались изменения структуры брахиоцефальных сосудов.
2. Симптомы со стороны нервной системы, обусловленные анатомическими аномалиями брахиоцефальных артерий, у пациентов с гипермобильностью суставов, встречались при наличии деформаций позвоночника.

Выявленная связь клинически значимых аномалий брахиоцефальных артерий с изменениями формы позвоночника не противоречит общепринятым представлениям о патогенезе брахиоцефального синдрома, основную роль в котором играет экстравазальная компрессия и гиперактивация симпатических нервов при патологии позвоночника. Так, синкопальные состояния у 4 пациентов основной группы с непрямолинейным ходом артерий в костном канале поперечных отростков шейных позвонков без нарушений гемодинамики, возможно, были обусловлены сдавлением позвоночных артерий в костном канале поперечных отростков при некорректных движениях в шейном отделе позвоночника.

Таким образом, выявление избыточной подвижности суставов в сочетании с изменением структуры позвоночника наряду с широко известными факторами риска у лиц молодого и среднего возраста позволит заподозрить возможные изменения брахиоцефальных сосудов и своевременно назначить ультразвуковое триплексное сканирование, магнитно-резо-

нансную томографию, ангиографию с последующим решением вопроса о необходимости оперативного вмешательства для предупреждения осложнений со стороны центральной нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kulikov V.P. Color duplex scanning in the diagnosis of vascular diseases. Novosibirsk, SO RAMN; 1997. (Куликов В.П. Цветное дуплексное сканирование в диагностике сосудистых заболеваний. Новосибирск, СО РАМН; 1997).
2. Pokrovskiĭ A.V., Beloiartsev D.F., Timina I.E., Adyrkhaev Z.A. Clinical manifestations and diagnosis of pathological deformity of the internal carotid artery. Angiology and Vascular Surgery. 2011;17(3):7-18. (Покровский А.В., Белоярцев Д.Ф., Тимина И.Е., Адырхаев З.А. Когда нужно оперировать патологическую деформацию внутренней сонной артерии? Ангиология и сосудистая хирургия. 2010;16(4):116–122).
3. Togay-Işikay C, Kim J. Betterman K, Andrews C. Carotid artery tortuosity, kinking, coiling: stroke risk factor, marker, or curiosity? Acta Neurologica Belgica. 2005;105(2):68-72.
4. Styczen H, Behme D, Hesse AC. Alternative Transcarotid Approach for Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke Patients: A Case Series. Psychogios MN.Neurointervention. 2019 Sep; 14(2):131-136.
5. Morris SA. Arterial tortuosity in genetic arteriopathies. Current Opinion in Cardiology. 2015; 30(6): 587-93. DOI:10.1097/HCO.0000000000000218.
6. Illuminati G, Ricco J.B., CaliШ F.G. Results in a consecutive series of 83 surgical corrections of symptomatic stenotic kinking of the internal carotid artery. Surgery. 2008; 143(1):134-139.
7. Kaymaz Z.O., Nikoubashman O, Brockmann M.A., Wiesmann M, Brockmann C. Influence of carotid tortuosity on internal carotid artery access time in the treatment of acute ischemic stroke. Interv Neuroradiol. 2017;23(6):583-588. DOI: 10.1177/1591019917729364.
8. Pellegrino L, Prencipe G, Vairo F.Minerva. Dolicho-arteriopathies (kinking, coiling, tortuoosity) of the carotid arteries: study by color Doppler ultrasonography. Cardioangiology. 1998 Mar; 46(3):69-76.
9. Pellegrino L, Prencipe G, Ferrara V, Correra M, Pellegrino PL.Minerva. Bilateral and monolateral dolichoarteriopathies (Kinking, Coiling, Tortuosity) of the carotid arteries and atherosclerotic disease. An ultrasonographic study. Cardioangiology. 2002; 50(1):15-20.
10. Mumoli N, Cei M. Asymptomatic carotid kinking. Circulation Journal. 2008; 72(4):682-3.
11. Yu J, Qu L, Xu B, Wang S, Li C, Xu X, Yang Y. Current Understanding of Dolichoarteriopathies of the Internal Carotid Artery. International Journal of Medical Sciences. 2017;14(8):772-784. DOI: 10.7150/ijms.19229.
12. North K.N., Whiteman D, Pepin M.G., Byers P.H. Cerebrovascular complications in Ehlers-Danlos syndrome type IV. Ann Neurol. 1995; 38: 960-964.
13. Simpson M.R. Benign joint hypermobility syndrome: evaluation, diagnosis, and management. The Journal of the American Osteopathic Association. 2006; 106(9): 531–536.
14. Radke R.M., Baumgartner H. Diagnosis and treatment of Marfan syndrome: an update. Heart. 2014;100(17):1382-91. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304709.
15. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome Journal of Medical Genetics. Journal of Medical Genetics. 2010;47(7): 476-485.
16. Sobey G. Ehlers-Danlos syndrome: how to diagnose and when to perform genetic tests". Archives of Disease in Childhood. 2013;100(1):57–61. DOI:10.1136/archdischild-2013-304822.

ДИАГНОСТИКА ЗУБЧАТЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ИНТЕРПРЕТАЦИИ БИОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Белоножкина А.А.[1], Парыгина М.Н.[1], Мозговой С.И.[1], Поморгайло Е.Г.[1], Колокольцев В.Б.[2]

[1] – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
[2] – Общество с ограниченной ответственностью «Многопрофильный центр современной медицины «Евромед»

Автор, ответственный за переписку:

Парыгина Мария Николаевна, очный аспирант кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Партизанская, 20. parygina.omgmu@mail.ru, 8 (3812)23-48-30

Резюме

Зубчатые образования слизистой оболочки толстой кишки являются группой новообразований с «зубчатой» морфологией и специфическим путем канцерогенеза, способным в своем финале привести к развитию колоректальных карцином. За последнее десятилетие накопились данные, уточняющие морфологическую классификацию и молекулярную характеристику зубчатых колоректальных поражений. В данном обзоре представлены современные классификационные критерии зубчатых образований, представления о молекулярном патогенезе, а также охарактеризованы эндоскопическая и морфологическая картины и гистологические паттерны присущих зубчатым образованиям вариантов дисплазий. Ряд вопросов, связанных с зубчатыми образованиями, на сегодняшний день остается не выясненным. Благодаря выраженной молекулярной и морфологической гетерогенности этой группы образований ее классификация все еще требует модификаций, основанных на сочетании клинико-патологических и молекулярных профилей. Для четкой дифференциальной диагностики этих подгрупп необходима разработка и валидизация иммуногистохимических и молекулярных биомаркеров.

В работе использовано 30 литературных источников, в том числе 28 периодических изданий, входящих в библиографическую базу статей по медицинским наукам Medline Национальной медицинской библиотеки США, и 2 книги.

Список выбранных сокращений и их определения

GCHP – goblet-cell rich hyperplastic polyp – гиперпластический полип, богатый бокаловидными клетками

MPHP – mucin-poor hyperplastic polyp – гиперпластический полип, бедный муцином

MrTSA – mucin-rich TSA – вариант TSA, богатый муцином

MVHP – microvesicular hyperplastic polyp – микровезикулярный гиперпластический полип

SSL – sessile serrated lesion – зубчатое образование на широком основании

SSLD – sessile serrated lesion with dysplasia – зубчатое образование на широком основании с дисплазией

sTVA – serrated tubulovillous adenoma – зубчатая тубуло-ворсинчатая аденома

SuSA – superficially serrated adenoma – поверхностная зубчатая аденома

TSA – traditional serrated adenoma – традиционная зубчатая аденома

CTVA – conventional tubulovillous adenoma – обычная тубуло-ворсинчатая аденома

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2020 год, в структуре онкологической заболеваемости и смертности во всем мире колоректальный рак занимает 3-е место. В Российской Федерации за 2020 год заболеваемость среди мужчин 11,8%, среди женщин – 10,4%; смертность составила 9,9% у лиц мужского пола и 10,3% – у лиц женского пола [29]. Это объясняет практическую значимость диагностики ранних форм колоректального рака и предраковых изменений слизистой оболочки толстой кишки.

Зубчатые неоплазии, характеризующиеся специфическим «зубчатым» путем канцерогенеза, являются предшественниками колоректальных карцином примерно в 20% случаев. Точная диагностика таких образований чрезвычайно важна для определения тактики лечения и наблюдения пациентов [4]. За последнее десятилетие накопились данные, уточняющие морфологическую классификацию и молекулярную характеристику зубчатых колоректальных образований. В данном обзоре представлены современные классификационные критерии зубчатых образований, молекулярно-генетические особенности зубчатого пути канцерогенеза, а также охарактеризованы эндоскопические и морфологические признаки и гистологические паттерны присущих зубчатым образованиям вариантов дисплазий.

Цель исследования – дать характеристику зубчатых образований толстой кишки с позиций современных литературных данных.

Историческая справка

Зубчатые образования были впервые идентифицированы как самостоятельные варианты поражений слизистой оболочки толстой кишки в 1984 году в работе Urbanski S.J. и соавт. [28]. В рамках работы было дано описание случая аденокарциномы толстой кишки, возникшей на фоне полипа со специфической «гиперпластической» морфологией. Термин «зубчатая аденома» был введен в обиход врача-патологоанатома в 1990 году

Longacre и Fenoglio-Preiser [17]. В 1996 году Torlakovic и Snover были описаны такие морфологические варианты зубчатых образований, как зубчатые аденомы/полипы на широком основании и традиционные зубчатые аденомы (TSA) [27]. В 2003 году в рекомендациях Goldstein и соавт. [8] были освещены вопросы, связанные с классификацией и характерными морфологическими признаками зубчатых неоплазий, а также рисками прогрессирования в карциному толстой кишки. Лишь в 2010 году зубчатые новообразования были включены в классификацию опухолей органов пищеварения ВОЗ, где также были описаны генетические аберрации, связывающие зубчатые неоплазии с колоректальной карциномой, что позволило повысить внимание научного сообщества к злокачественному потенциалу зубчатых образований [30].

Гистологическая классификация зубчатых образований

Гиперпластические полипы составляют около 83–96% всех зубчатых новообразований [5]. Как правило, они обнаруживаются в восходящей ободочной кишке, особенно часто – в ректосигмоидном отделе. При эндоскопическом исследовании гиперпластические полипы выглядят как бесцветные или белесоватые, плоские или несколько приподнятые над поверхностью слизистой оболочки образования (тип 0-IIa по Парижской классификации) с звездчатым рисунком ямок при увеличительной хромэндоскопии (тип II по классификации ямок Kudo) [15] (таблица 3), размером 0,5 см и меньше.

В настоящее время выделяют два варианта гиперпластических полипов: микровезикулярный (microvesicular hyperplastic polyp, MVHP) и богатый бокаловидными клетками (goblet-cell rich hyperplastic polyp, GCHP). Существовавший до недавнего времени гиперпластический полип, бедный муцином (mucin-poor hyperplastic polyp, MPHP), в настоящее время исключен из классификации ввиду отсутствия клинической значимости [29].

К характерным морфологическим чертам гиперпластических полипов относится удлинение кишечных крипт с формированием в верхних двух третях крипт зубчатого контура, а также наличие равномерной и симметричной зоной пролиферации, располагающейся в основаниях крипт. В MVHP эпителий представлен клетками с обильной цитоплазмой, содержащей мелкие апикальные вакуоли, и небольшим количеством бокаловидных клеток. В GCHP крипты также удлинены и расширены, в их эпителиальной выстилке преобладают бокаловидные клетки с небольшими одинаковыми базально ориентированными ядрами.

На *зубчатое образование на широком основании (sessile serrated lesion, SSL)* приходится около 8,1% зубчатых образований [5]. В предшествующей классификации ВОЗ 2010 года образования этой группы носили названия «сидячая зубчатая аденома» (sessile serrated adenoma, SSA) или «сидячий зубчатый полип» (sessile serrated polip, SSP), которые в настоящее время исключены [29]. Такая замена термина оправдана, с одной стороны, тем, что значительное число SSL морфологически не сопровождается дисплазией, которая является неотъемлемой составляющей классической «аденомы» [2], а с другой стороны – тем, что не все SSL имеют полиповидную форму [29]. SSL, как правило, располагаются проксимальнее селезеночного изгиба толстой кишки и имеют несколько большие размеры, чем гиперпластические полипы (0,5–1,0 см и более), что соответствует типам 0—IIa + Is/ 0—IIa + IIc по Парижской классификации (таблица 3).

Гистологически SSL характеризуются удлинением и расширением оснований крипт с их горизонтальной деформацией и расположением донных отделов крипт параллельно мышечной пластинке слизистой оболочки, зубчатым контуром крипт на всем протяжении, несимметричной зоной пролиферации, часто смещающейся из базальной части в средние и поверхностные отделы крипт. Такие из-

менения визуализируются эндоскопически как ямочный рисунок открытой формы типа II O по Kudo.

Ранее, согласно классификации ВОЗ 2010 года, для диагностики SSL было необходимо обнаружение в образовании двух/трех характерно деформированных зубчатых крипт [29]. Такой критерий постановки окончательного морфологического диагноза вызывал путаницу, в связи с чем после публикации классификации ВОЗ 2010 года Douglas K.R. и соавт. предложили использовать как ведущий диагностический критерий наличие лишь одной крипты с характерной зубчатой морфологией [22]. В классификации ВОЗ 2019 года эта рекомендация звучит как минимальное требование для постановки диагноза [29].

В настоящей классификации ВОЗ отдельно принята категория «SSL с дисплазией» (SSLD). Эндоскопическая картина характеризуется появлением мелких узловых компонентов на поверхности SSL [23]. Гистоархитектонические изменения, помимо описанных выше характеристик SSL, включают скученность крипт, их ветвление и формирование крибриформных структур, а также усиление или уменьшение зубчатости по сравнению с фоновым SSL без дисплазии. Зубчатые образования на широком основании с дисплазией достаточно гетерогенны за счет возможного появления в них нескольких паттернов дисплазии. Подтипы дисплазии, встречающиеся в SSLD, описаны C. Liu и соавт. [16]; их выделение основано на гистоархитектонике и частоте утрате экспрессии гена MLH1 – гена, дефицит которого маркирует микросателлитную нестабильность:

1. дисплазия с минимальными отклонениями, проявляющаяся лишь незначительными гистоархтектоническими изменениями (легкой дезорганизацией и скученностью крипт с некоторым уменьшением зубчатости), однако в 91% случаев сопровождающаяся потерей экспрессии MLH1;
2. зубчатый тип дисплазии, характеризующийся плотной компановкой мелких желез со слабо выраженной зубчатостью, частыми фигурами митозов, резко атипичными везикулярными ядрами и четко визуализирующимися ядрышками; частота утраты экспрессии MLH1 – 13%;
3. аденоматозная дисплазия, аналогичная морфологии дисплазии обычных аденом; частота утраты экспрессии MLH1 – 5%;
4. дисплазия без дополнительных уточнений включает в себя другие паттерны, не соответствующие критериям вышеперечисленных типов дисплазий и сопровождается высокой частотой потери экспрессии MLH1 (83%).

Выделение подтипов и градация SSLD на сегодняшний день официально не рекомендованы. Однако использование вспомогательного теста для оценки уровня экспрессии MLH1 может быть полезным в диагностически сложных случаях с сомнительной цитологической атипией и в случаях с признаками дисплазии с минимальными отклонениями.

Традиционная зубчатая аденома (traditional serrated adenoma, TSA) составляет 1–7% среди всех зубчатых новообразований [5]. TSA может локализоваться как в дистальных отделах толстой кишки, где она выглядит как экзофитное образование на ножке в виде «сосновых шишек» или «ветвей кораллов», так и в проксимальных отделах толстой кишки, где она имеет вид плоского поражения. При хромэндоскопии визуализируется ямочный рисунок трубчатого и ворсинчатого типа (III и IV типы по Kudo), (таблица 3).

Морфологически TSA характеризуются ворсинчатой архитектурой, щелевидными зазубринами, высокими столбчатыми клетками с яркой эозинофильной цитоплазмой и вытянутыми ядрами, а также эктопированными криптами, не достигающими мышечной пластинки;

последние, однако же, могут отсутствовать в плоской TSA и, следовательно, не являются обязательным диагностическим критерием [29]. В сущности, изменений в критериях диагностики TSA не произошло, за исключением того, что по современным наблюдениям фокусы эктопических крипт могут наблюдаться и в других аденомах, включая тубуло-ворсинчатые и ворсинчатые аденомы [3, 9].

Молекулярно-генетические основы зубчатого пути канцерогенеза

Мутация BRAF, характерная для MVHP, SSL и TSA, считается молекулярным признаком зубчатого пути канцерогенеза. Предполагается, что онкопротеин BRAF может способствовать метилированию CpG-островков в нескольких промоторах генов в клетках колоректального рака за счет усиления промоторного связывания MAFG, в частности гетеродимера Bach1, фактора транскрипции генов [6, 19]. Далее возникает молекулярный фенотип метилирования CpG-островков (CpG island methylator phenotype positivity, CIMP+ или CIMP-high), который характеризуется гиперметилированием промотора CpG-островков и подавлением многих генов, ассоциированных с раком [1, 12]. Присоединение метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции C5 цитозинового кольца приводит к сайленсингу гена [12]. Если ген, подвергшийся сайленсингу, относится к группе онкосупрессоров, то угнетение его функции может спровоцировать канцерогенез. В частности, часто в условиях CIMP+ метилированию подвергается ген MLH1 – ген системы репарации неспаренных оснований ДНК, mismatch repair (MMR) [13]. Подавление MLH1 путем метилирования промотора вызывает высокую микросателлитную нестабильность (MSI-high), что характеризуется дальнейшими изменениями микросателлитной последовательности в геноме и множественными последующими мутациями [13].Другая активирующая мутация, характерная для GCHP и TSA – KRAS – реализуется через хромосомную нестабильность (chromosomal instability, CIN) после возникновения мутации в гене супрессоре опухоли APC (adenomatous polyposis coli, аденоматозного полипоза кишечника) и дальнейшими альтеративными изменениями в пути Wnt, что в конечном итоге приводит к вторичной активации онкогенов или инактивации генов-супрессоров, в частности TP53 [26].

Недавние исследования показали, что активация Wnt, помимо мутаций KRAS и BRAF, может быть вызвана слияниями в гене RSPO3 (R-Spondin 3) или мутациями RNF43 (Receptor-type tyrosine-protein phosphatase kappa); такой «альтернативный» путь чаще всего реализуется в TSA [25]. В норме ген RNF43 кодирует фермент убиквитинлигазу E3, главной функцией которого является подготовка фосфорилированного β-катенина к протеосомной деградации. Таким образом, поломка в гене RNF43 приводит к повышению уровня β-катенина в цитоплазме и ядре, что способствует активации Wnt. Ген RSPO3 кодирует белок R-spondin 3, который оказывает ингибирующее действие на RNF43, а слияние RSPO3 с PTPRK является основной причиной сверхэкспресии R-spondin 3 в TSA и играет важную роль в патогенезе [25].

Каждый из морфологических вариантов зубчатых образований демонстрирует уникальные молекулярные особенности (таблица 1), что определяет их участие в тех или иных звеньях зубчатого пути канцерогенеза. Исследование молекулярно-генетических характеристик необходимо для создания более четких представлений о злокачественном потенциале каждого из гистологических вариантов (рисунок 1), а в будущем – разработки и внедрения таргетных препаратов и индивидуальных режимов наблюдения за пациентами.

Новые морфологические варианты зубчатых неоплазий и их морфологические и молекулярные характеристики

В последние годы были предложены новые морфологические варианты зубчатых образований, такие как зубчатая ту-

було-ворсинчатая аденома, богатый муцином вариант TSA и поверхностная зубчатая аденома. В классификацию ВОЗ 2019 года эти варианты включены не были, однако их молекулярные особенности и биологическое поведение могут несколько отличатся от классических вариантов SSL и TSA, что определяет важность их распознавания (таблица 2) [3, 11, 24].

Зубчатая тубуло-ворсинчатая аденома, serrated tubulovillous adenoma (sTVA), диагностируется при следующем сочетании признаков: (1) более 25% полипа должно быть представлено ворсинчатым компонентом, (2) зубчатая морфология крипт должна занимать более чем 50% полипа, (3) цитологические признаки TSA и щелевидная зазубренность занимает менее 10% полипа [3]. Кроме того, было отмечено, что зубчатые тубуло-ворсинчатые аденомы ассоциированы с метилированием CpG-островков и мутациями KRAS в большей степени, нежели обычные тубуло-ворсинчатые аденомы. По сравнению с TSA, sTVA сопровождались меньшим метилированием CpG-островков и большей частотой экспрессии ядерного β-катенина. Среди изученных sTVA не было случаев потери MLH1 или мутации в гене BRAF [3]. Данные факты позволяют сделать выводы, что sTVA могут быть предшественниками KRAS-мутированных, микросателлитно-стабильных колоректальных карцином.

Вариант TSA богатый муцином, mucin-rich TSA (MrTSA), был описан, как вариант TSA с преобладанием (≥50%) в выстилке бокаловидных клеток или клеток, содержащих муцин, с соотношением бокаловидных (муцинсодержащих) клеток к эозинофильным клеткам не менее 1:1 [11]. По сравнению с классическими TSA, MrTSA отличается низкой частотой наличия фокусов эктопических крипт и большим количеством интраэпителиальных лимфоцитов [11]. Кроме того, этот вариант TSA демонстрирует сохранную экспрессию MLH1, частые мутации BRAF и редкие мутации KRAS [11]. Согласно этим данным можно предположить, что большинство MrTSA могут быть предшественниками BRAF-мутированных микросателлитно-стабильных колоректальных карцином.

Термин «поверхностная зубчатая аденома», superficially serrated adenoma (SuSA) определяется как полип со смешанными характеристиками, включающими прямые аденоматоидные железы с зубчатой архитектурой, ограниченной лишь поверхностными отделами образования, без формирования ворсинчатых структур наблюдающихся в TSA и без L/T деформированных донных отделов крипт, характерных для SSL [10]. Среди молекулярных характеристик были выявлены частые слияния генов RSPO, присутствующие в одной трети TSA, но отсутствующие в обычных аденомах, мутации в гене KRAS [10]. В соответствии с этими данными Я. Мидзугути и соавт. [18] в 2019 году описали случай, карциномы сигмовидной кишки, произошедшей из SuSA, и демонстрирующей мутации KRAS и слияния RSPO2 [18]. Таким образом, подобно sTVA, SuSA могут быть предшественниками KRAS-мутированных микросателлитно-стабильных (MSS) колоректальных карцином.

Прогностические факторы

В целом, связь зубчатых образований с развитием колоректального рака доказана. Имеется ряд исследований, направленных на классификацию колоректальных карцином в зависимости от молекулярно-генетических событий и показателей выживаемости [,21]. Сравнение молекулярных характеристик с достаточно гетерогенной в этом отношении группой зубчатых образований позволяет сделать вывод о том, что зубчатые образования являются предшественниками колоректальных карцином как с худшим, так и с лучшим прогнозом, поскольку известно, что карциномы толстой кишки с мутацией в гене BRAF имеют худший прогноз, чем карциномы с мутацией в гене KRAS [21]. Также отмечается, что ведущую роль в прогностических различиях зубчатых образований играет наличие или отсутствие метилирования MLH1 [30], что, в

перспективе, можно использовать для разработки скрининга.

Выводы

Несмотря на значительный интерес экспертов к зубчатым новообразованиям, ряд вопросов по-прежнему остается не выясненным до конца. Исследования, проводимые в настоящее время и направленные на оценку клинико-морфологических корреляций зубчатых образований, а также их молекулярных паттернов, в ближайшие годы могут привести к значимому изменению существующей классификации с появлением в ней новых нозологических единиц, таких как sTVAs, MrTSA и SuSAs и/или их молекулярных подтипов. Для достижения успехов в персонализированной терапии зубчатых предраковых поражений, особенно таких как SSL и TSA, и назначения индивидуальных схем наблюдения, необходима дополнительная стратификация этих образований на подгруппы риска, основанные на сочетании клинико-патологических и молекулярных профилей. Для четкой дифференциальной диагностики этих подгрупп необходима разработка и валидизация иммуногистохимических и молекулярных биомаркеров.

Таблица 1. Молекулярно-генетические изменения, характерные для зубчатых новообразований толстой кишки (ВОЗ 2019)

Вариант зубчатого образования	KRAS мутация	BRAF мутация	Метилирование CpG островков
Гиперпластический полип, микровезикулярный вариант	70-80%	0 %	+
Гиперпластический полип, вариант богатый бокаловидными клетками	0 %	50 %	-
Зубчатое образование на широком основании	Более 90%	0 %	++
Зубчатое образование на широком основании с дисплазией	Более 90%	0 %	+++
Традиционная зубчатая аденома	20-40%	50-70%	+

Таблица 2. Сравнение молекулярно-генетических профилей неклассифицируемых вариантов зубчатых новообразований и других предраковых состояний слизистой оболочки толстой кишки (пояснения в тексте)

Молекулярные изменения	CTVA	TSA	SSL	STVA	MrTSA	SuSA
Мутация KRAS	+	+	_	++	+/- (нечасто встречается)	+
Метилирование CpG островков	+	+++	++	++	+/- (нечасто встречается)	+
Мутация BRAF	-	++	+++	-	+++	-
Отсутствие экспрессии MLH1	-	+/- (нечасто встречается)	+/- (в диспластическом компоненте)	-	-	-
Мутация RSPO	-	++	-	-	-	+++

MrTSA – mucin-rich TSA – вариант TSA, богатый муцином, SSL – sessile serrated lesion – зубчатое образование на широком основании, sTVA – serrated tubulovillous adenoma – зубчатая тубуло-ворсинчатая аденома, SuSA – superficially serrated adenoma – поверхностная зубчатая аденома, TSA – traditional serrated adenoma – традиционная зубчатая аденома, CTVA - conventional tubulovillous adenoma - обычная тубуло-ворсинчатая аденома.

Таблица 3. Схематичное представление основных эндоскопических и морфологических признаков зубчатых неоплазий.

	GCHP, MVHP	SSL	TSA
Парижская классификация новообразований ЖКТ (The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. Gastrointest Endosc. 2003 Dec;58(6 Suppl):S3-43).	0-IIa тип	0-IIa+Is и IIa+IIc типы	Ip тип
Классификация рельефа поверхности Kudo-Fujii (Li M., Ali S.M., Umm-a-Omarah Gilani S. et al. Kudo's pit pattern classification for colorectal neoplasms: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2014 Sep 21;20(35):12649-56).	II тип	II тип	IIIтип IVтип
Морфологическая картина			

Парижская классификация новообразований ЖКТ: 0-IIa тип – неполиповидный, плоский либо слегка приподнятый; 0-IIa+Is – приподнятый, на широком основании; IIa+IIc – слегка приподнятый, слегка углубленный; Ip – полиповидный. Классификация рельефа поверхности Kudo-Fujii: II тип – регулярно расположенные ямки больших размеров и звездчатой формы; III тип – компактно расположенные маленькие округлые и большие вытянутые ямки; IV тип – ямки по типу ветвей или извилин.

MVHP – microvesicular hyperplastic polyp – микровезикулярный гиперпластический полип, GCHP – goblet-cell rich hyperplastic polyp – гиперпластический полип, богатый бокаловидными клетками, SSL – sessile serrated lesion – зубчатое образование на широком основании, TSA – traditional serrated adenoma – традиционная зубчатая аденома.

Рисунок 1. Схематичное изображение зубчатого пути канцерогенеза [29], с дополнениями [25].

SSL (sessile serrated lesion – зубчатое образование на широком основании) имеет BRAF мутацию и может возникать de novo или через MVHP (microvesicular hyperplastic polyp – микровезикулярный гиперпластический полип). Ключевым молекулярным событием для эволюции в SSLD (sessile serrated lesion with dysplasia – зубчатое образование на широком основании с дисплазией) является метилирование MLH1 гена системы репарации ДНК и и возникновения CIMP-H (CpG island methylator phenotype positivity - молекулярный фенотип метилирования CpG-островков) с прогрессированием в MSI/BRAF (микросаттелитно нестабильную карциному, через активацию Wnt и мутацию в гене TP53. TSA (traditional serrated adenoma – традиционная зубчатая аденома) эволюционирует через GCHP (goblet-cell rich hyperplastic polyp – гиперпластический полип, богатый бокаловидными клетками) в TSA LG (традиционная зубчатая аденома с дисплазией низкой степени) или непосредственно после мутации в генах BRAF и KRAS с дополнительными альтерациями в гене RNF43 (Receptor-type tyrosine-protein phosphatase kappa) и слияниями в RSPO3 (R-Spondin 3) с PTPRK с дальнейшей активацией Wnt и прогрессированием в MSS (микросаттелитно стабильную) карциному.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bae J.M., Kim J.H., Kang G.H. Molecular subtypes of colorectal cancer and their clinicopathologic features, with an emphasis on the serrated neoplasia pathway. Arch Pathol Lab Med 2016;140:406–12. doi: 10.5858/arpa.2015-0310-RA
2. Bateman A.C., Shepherd N.A. UK guidance for the pathological reporting of serrated lesions of the colorectum. J Clin Pathol 2015;68:585–91. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203016
3. Bettington M., Walker N., Rosty C. et al. Serrated tubulovillous adenoma of the large intestine. Histopathology 2016;68:578–87. doi: 10.1111/his.12788
4. Corley D.A., Jensen C.D., Marks A.R. et al. Adenoma Detection Rate and Risk of Colorectal Cancer and Death. N Engl J Med 2014 370:1298-1306. DOI: 10.1056/NEJMoa1309086
5. Dhillon A.S., Ibraheim H., Green S. et al. Curriculum review: serrated lesions of the colorectum-Frontline Gastroenterology 2020;11:243-248. doi: 10.1136/flgastro-2018-101153
6. Fang M., Ou J., Hutchinson L., Green M.R. The BRAF oncoprotein functions through the transcriptional repressor MAFG to mediate the CpG Island Methylator phenotype. Mol Cell. 2014 Sep 18;55(6):904-915. doi: 10.1016/j.molcel.2014.08.010
7. GLOBOCAN 2020. http://gco.iarc.fr/today. Дата последнего обновления: May 1 2021. Дата последнего доступа: May 9 2021.
8. Goldstein N.S., Bhanot P., Odish E., Hunter S. Hyperplastic-like polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas. Am J Clin Pathol 2003 Jun;119(6):778-96. doi: 10.1309/DRFQ-0WFU-F1G1-3CTK
9. Hafezi-Bakhtiari S., Wang L.M., Colling R. et al. Histological overlap between colorectal villous/tubulovillous and traditional serrated adenomas. Histopathology 2015;66:308–13. doi: 10.1111/his.12555
10. Hashimoto T., Tanaka Y., Ogawa R. et al. Superficially serrated adenoma: a proposal for a novel subtype of colorectal serrated lesion. Mod Pathol 2018;31:1588–98. DOI: 10.1038/s41379-018-0069-8
11. Hiromoto T., Murakami T., Akazawa Y. et al. Immunohistochemical and genetic characteristics of a colorectal mucin-rich variant of traditional serrated adenoma. Histopathology 2018;73:444–53. DOI: 10.1111/his.13643
12. Kang G.H. Four molecular subtypes of colorectal cancer and their precursor lesions. Arch Pathol Lab Med 2011;135:698–703. doi: 10.1043/2010-0523-RA.1
13. Kim J.H., Kang G.H. Molecular and prognostic heterogeneity of microsatellite-unstable colorectal cancer. World J Gastroenterol 2014;20:4230–43. doi: 10.3748/wjg.v20.i15.4230
14. Kohli R.M., Zhang Y. TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation. Nature. 2013 Oct 24;502(7472):472-9. doi: 10.1038/nature12750
15. Li M., Ali S.M., Umm-a-Omarah Gilani S. et al. Kudo's pit pattern classification for colorectal neoplasms: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2014 Sep 21;20(35):12649-56. doi: 10.3748/wjg.v20.i35.12649
16. Liu C., Walker N.I., Leggett B.A. et al. Sessile serrated adenomas with dysplasia: morphological patterns and correlations with MLH1 immunohistochemistry. Mod Pathol 2017;30:1728–38. doi: 10.1038/modpathol.2017.92
17. Longacre T.A., Fenoglio-Preiser C.M.. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. Am J Surg Pathol 1990;14(6):524–37. doi: 10.1097/00000478-199006000-00003
18. Mizuguchi Y., Sakamoto T., Hashimoto T. et al. Identification of a novel PRR15L-RSPO2 fusion transcript in a sigmoid colon cancer derived from superficially serrated adenoma. Virchows Arch 2019;475:659–63. DOI: 10.1007/s00428-019-02604-x
19. Ogino S., Kawasaki T., Kirkner G.J. et al. Molecular correlates with MGMT promoter methylation and silencing support CpG island methylator phenotype-low (CIMP-low) in colorectal cancer. Gut 2007 Nov;56(11):1564-71. doi: 10.1136/gut.2007.119750
20. Phipps A.I., Alwers E., Harrison T. et al. Association between molecular subtypes of colorectal tumors and patient survival, based on pooled analysis of 7 international studies. Gastroenterology 2020;158 2158–68. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.029
21. Phipps A.I., Limburg P.J., Baron J.A. et al. Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival. Gastroenterology 2015;148:77–87. doi: 10.1053/j.gastro.2014.09.038
22. Rex D.K., Ahnen D.J., Baron J.A. et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. Am J Gastroenterol 2012;107:1315–29. doi: 10.1038/ajg.2012.161
23. Sano W., Hirata D., Teramoto A. et al. Serrated polyps of the colon and rectum: Remove or not?. World J Gastroenterol. 2020;26(19):2276-2285. doi:10.3748/wjg.v26.i19.2276
24. Sekine S., Ogawa R., Hashimoto T. et al. Comprehensive characterization of RSPO fusions in colorectal traditional serrated adenomas. Histopathology. 2017 Oct;71(4):601-609. doi: 10.1111/his.13265
25. Sekine S., Yamashita S., Tanabe T. et al. Frequent PTPRK-RSPO3 fusions and RNF43 mutations in colorectal traditional serrated adenoma. J Pathol. 2016 Jun;239(2):133-8. doi: 10.1002/path.4709
26. Stefanius K,. Ylitalo L., Tuomisto A. et al. Frequent mutations of KRAS in addition to BRAF in colorectal serrated adenocarcinoma. Histopathology 2011. Apr;58(5):679-92. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03821.x

27. Torlakovic E., Snover D.C. Serrated adenomatous polyposis in humans. Gastroenterology. 1996;110(3):748–55. doi: 10.1053/gast.1996.v110.pm8608884
28. Urbanski S.J., Kossakowska A.E., Marcon N., Bruce W.R. Mixed hyperplastic adenomatous polyps — an underdiagnosed entity. Report of a case of adenocarcinoma arising within a mixed hyperplastic adenomatous polyp. Am J Surg Pathol 1984 Jul;8(7):551-6.
29. WHO classification of tumors: digestive system tumours. In.: Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D. et al., eds. Fifth ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2019. 635 p.
30. WHO classification of tumors: digestive system tumours. In: Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D., eds. Fourth ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010; 408 p.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ОЦЕНКЕ АТРОФИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

Парыгина М.Н.[1], Шиманская А.Г.[1], Мозговой С.И.[1], Кононов А.В.[1], Панюшкин Л.В.[2]

[1] – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

[2] – Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Западно-Сибирский медицинский центр ФМБА России»

Автор, ответственный за переписку:

Парыгина Мария Николаевна, очный аспирант кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Партизанская, 20. parygina.omgmu@mail.ru, 8 (3812)23-48-30

Резюме

Хронический атрофический гастрит предшествует развитию рака желудка кишечного типа (аденокарциномы). Современная парадигма канцерпревенции сосредоточена на оценке интегрального показателя атрофии слизистой оболочки желудка (СОЖ), позволяющего определить персонифицированный риск развития рака. Однако оценка выраженности атрофических изменений представляет трудности в связи с частым нарушением принятого международного протокола исследования с получением меньшего числа гастробиоптатов. В связи с этим актуальным остается вопрос о возможности разработки способа суррогатной оценки атрофии СОЖ – в частности, подразумевающего дополнительное использование иммуногистохимического (ИГХ) метода исследования. Цель исследования – оценить ИГХ профиль абсолютной и метапластической атрофии СОЖ. Материал и методы. Материал 176 случаев хронического гастрита, взятых в соответствии с протоколом исследования Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA) (2 фрагмента слизистой оболочки антрального отдела желудка, 1 – угла и 2 – тела), исследовали гистологическим и ИГХ методом с применением маркеров маркеров: CDX2, клон EPR2764Y в разведении RTU (Cell Marque, США); MUC5AC, клон CLH2 в разведении 1:100 (Novocastra, Великобритания); MUC6, клон

CLH5 в разведении 1:100 (Novocastra, Великобритания); MUC2, клон MRQ-18 в разведении 1:100 (Cell Marque, США); CD10, клон 56C6 в разведении 1:200 (Cell Marque, США).Результаты. Дана характеристика особенностей экспрессии ИГХ маркеров (CDX2, MUC5AC, MUC6, MUC2, CD10) в СОЖ при различных фенотипических вариантах хронического атрофического гастрита (ХАГ) и хроническом поверхностном (неатрофическом) гастрите. Описаны закономерности топографического распределения ИГХ маркеров, паттерна их экспрессии, интенсивности позитивных меток. Проведено сопоставление указанных характеристик для определения оптимальных для диагностики ХАГ ИГХ маркеров. Заключение. В рамках исследования показано, что наибольшей ценностью в аспекте диагностики атрофических изменений СОЖ обладает маркер кишечной дифференцировки CDX2. Разработана упрощенная схема диагностики атрофических изменений СОЖ в пределах одного биоптата методом ИГХ маркеров.

Ключевые слова: хронический атрофический гастрит, хронический гастрит, стадия хронического гастрита, CDX2

Список выбранных сокращений и их определения

ИГХ – иммуногистохимический

СОЖ – слизистая оболочка желудка

ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия

ХАГ – хронический атрофический гастрит

OLGA – operative link for gastritis assessment

Введение

Оценка атрофии СОЖ является мерой стратификации риска развития рака желудка кишечного типа (аденокарциномы) [9, 11]. Международные стандарты диагностики атрофии Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA) предполагают взятие 5 фрагментов СОЖ из антрального отдела, угла и тела. На основании исследования каждого из них рассчитывается интегральный показатель атрофии СОЖ – стадия хронического гастрита. Однако, несмотря на это, на практике протокол исследования соблюдается лишь в 3–4% случаев [10], что означает, что 96–97% пациентов по итогам биопсийного исследования не получает персонализированного прогноза. Кроме того, оценка выраженности атрофических изменений даже в пределах одного гастробиоптата представляет трудности в связи сих гетерогенностью. В связи с этим остается актуальным вопрос о возможных путях повышения качества диагностики атрофии СОЖ. Возможным способом повышения качества оценки атрофии является дополнительное использование иммуногистохимического (ИГХ) метода исследования.

Цель исследования – оценить ИГХ профиль абсолютной и метапластической атрофии СОЖ.

Материал и методы исследования

В качестве материалов исследования использовали фрагменты СОЖ, полученные при фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) от 176 пациентов, предъявлявших диспептические жалобы. В соответствии с протоколом биопсийного исследования OLGA каждый из случаев включал пять фрагментов СОЖ: 2 – из антрального отдела, 2 – из тела, 1 – из угла. Основная группа исследования включала пациентов с хроническим атрофическим гастритом (n=155): мужчин – 70, женщин – 85. Средний возраст пациентов составил 54,6 ± 15,4 лет (мужчин – 52,9 ± 16,5 лет, женщин – 56 ± 14,3 лет). Группа сравнения была сформирована из 21 пациента с хроническим поверхностным (неатрофическим) гастритом: мужчин – 9, женщин – 12. Средний возраст пациентов составил 36,7 ± 13,6 лет (мужчин – 32,9 ± 12,7 лет, женщин – 39,6 ± 14,1 лет). Критериями включения основной группы и группы сравнения являлось соблюдение протокола биопсийного исследования OLGA с взятием 5 гастробиоптатов. Критериями исключения основной группы и группы сравнения были приняты: наличие во фрагментах СОЖ неопределенной атрофии, интраэпителиальной неоплазии/дисплазии, полипов желудка, эрозивно-язвенных дефектов, фовеолярной гиперплазии; прием в течение 4 недель до включения в исследование антибактериальных препаратов и/или ингибиторов протонной помпы; прием нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, цитостатиков и других препаратов, способных исказить результаты исследования; развитие в ходе лечения побочных эффектов на применяемые лекарственные препараты.

Все биоптаты основной группы исследования и группы сравнения (n=775 и n=105, соответственно) подвергали ориентировке с помощью специализированной адгезивной ориентационной подложки [5]. Ориентированные гастробиоптаты в течение 24 часов фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина, после чего обработка материала продолжалась по стандартной методике.

Из полученных парафиновых блоков формировали тканевые матрицы (мультиблоки) [7], с которых затем получали серийные срезы толщиной 3–5 мкм. Готовые срезы окрашивали гематоксилином и эозином по рутинной методике. На каждом срезе проводили детекцию гистологических признаков хронического гастрита в соответствии с визуально-аналоговой шкалой модифицированной Сиднейской системы (1996) с проведением полуколичественной оценкой выраженности воспаления, активности процесса, наличия атрофии, кишечной метаплазии и степени обсемененности *Helicobacter pylori* [3]. Для ранжирования морфологических изменений в биоптатах использовали следующую градацию: 0 – отсутствие признака; 1 – признак выражен слабо; 2 – умеренно; 3 – значительно/выраженно. Геликобактерную колонизацию оценивали бинарно по принципу наличия или отсутствия *Helicobacter pylori* в исследуемом объеме материала. На основании описанных критериев все случаи основной группы исследования и группы сравнения были отнесены к одному из фенотипических вариантов хронического гастрита: хроническому поверхностному гастриту, хроническому атрофическому антрум-гастриту, хроническому мультифокальному атрофическому гастриту и хроническому атрофическому пангастриту. Степень и стадию хронического гастрита оценивали в соответствии с визуально-аналоговой шкалой Российского пересмотра Международной классификации хронического гастрита OLGA [1] (рис. 1).

Дополнительно на полученных гистологических срезах проводили детекцию экспрессии ИГХ маркеров. Демаскировку антигенов проводили в цитратном буфере (pH=6.0) при кипячении на водяной бане в течение 1 часа. Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера в течение 30 секунд – 2 минут. В качестве

внешнего контроля использовали фрагменты ткани поджелудочной железы с наличием протоков.

Перечень использованных в рамках исследования маркеров: CDX2, клон EPR2764Y в разведении RTU (Cell Marque, США); MUC5AC, клон CLH2 в разведении 1:100 (Novocastra, Великобритания); MUC6, клонCLH5 в разведении 1:100 (Novocastra, Великобритания); MUC2, клон MRQ-18 в разведении 1:100 (Cell Marque, США); CD10, клон 56C6 в разведении 1:200 (Cell Marque, США).

При оценке белка CDX2 оценивали паттерн экспрессии: разрозненные позитивно окрашенные ядра клеток (до трех рядом расположенных клеток) – 1 балл, очаговая экспрессия более чем в трех рядом расположенных клетках без экспрессии во всех клетках железы соответствующей ей зоны покровно-ямочного эпителия – 2, линейная сплошная экспрессия во всей железе и соответствующей ей зоне покровно-ямочного эпителия – 3 балла; интенсивность метки: отсутствие метки – 0 баллов; слабая интенсивность (светло-коричневое окрашивание ядра) – 1 балл; выраженная интенсивность (темно-коричневое окрашивание ядра) – 2 балла. При сочетании паттернов и/или вариантов интенсивности окрашивания ядра расчет индекса CDX2 проводили по превалирующему компоненту.

Экспрессию желудочных (MUC5AC, MUC6) и кишечного (MUC2) муцинов проводили по шкале интенсивности (0 – отсутствие, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – выраженная).

Экспрессию маркера CD10 оценивали бинарно по принципу наличия или отсутствия в исследуемом объеме материала.

Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществлялось на микроскопе AxioSkop40 с набором различных увеличений (×40, ×100, ×200, ×400) с применением камеры AxioCam MRc5 («Carl Zeiss», Германия).

Для формирования описательной статистики использовали пакет анализа Microsoft Office Excel-2010. Описательная статистика номинальных и порядковых переменных включала расчет процентных долей (%). Для описательной статистики нормально распределенных количественных переменных определяли среднеарифметическое ± стандартное отклонение; при обработке количественных переменных с распределением, отличным от нормального, и порядковых данных – медиану, 25 и 75 персентили, максимальное и минимальное значения. При формировании аналитической статистической статистики использовали пакет программы IBM SPSS Statistics (23 версия). Для оценки распределения переменных критериям нормального применяли критерий Колмогорова-Смирнова.

Результаты и обсуждение

Характеристика группы сравнения

Хронический поверхностный гастрит

Все случаи группы сравнения были отнесены к фенотипическому варианту хронического неатрофического (поверхностного) гастрита (стадия 0 по классификации OLGA). Данная форма хронического гастрита была диагностирована на основании наличия воспалительной инфильтрации собственной пластинки СОЖ разной градации выраженности в отсутствие признаков абсолютной и/или метапластической атрофии (n=21, общее число биоптатов = 105).

Хронический поверхностный гастрит фактически выступает дебютом каскада канцерогенеза, что объясняет малое количество различий в ИГХ картине нормальной СОЖ и СОЖ при этом фенотипическом варианте хронического гастрита. Во всех биоптатах СОЖ антрума в группе сравнения ИГХ картина соответствовала таковой в нормальной СОЖ в отсутствие хронического гастрита. В железах была отмечена продукция секретируемых муцинов MUC5AC и MUC6. При ИГХ детекции муцинов метки имели цитоплазматический характер и преимущественно супрануклеарную и перинуклеарную локализацию. Профиль секретируемых муцинов менялся в зависимости

от отдела желудочной железы и соответствовал нормальному: MUC5AC определялся в фовеолярной зоне (поверхностных отделах желез), MUC6 – в донных отделах желез. Зоны экспрессии муцинов MUC5A:MUC6 имели соотношение 2:1 (рис. 2а).

Экспрессия маркеров MUC 2 и CD10 отсутствовала во всех случаях группы.

Интересной является экспрессия маркера CDX2 в группе хронического поверхностного гастрита (в группе сравнения). Несмотря на то, что CDX2 является маркером кишечной дифференцировки и в этой связи должен отсутствовать в СОЖ в отсутствие метапластической атрофии, в рамках исследования была отмечена его слабая экспрессия в единичных фенотипически неизмененных желудочных эпителиоцитах в 9 биоптатах антрального отдела. Метки имели ядерный характер, низкую интенсивность и, как правило, располагались розно в области перешейков желез.

Распределение диагностических случаев, полученное при гистологической оценке гастробиоптатов группы сравнения в соответствии с принятым международным стандартом исследования OLGA, представлено в таблице 1. Поскольку все случаи группы сравнения относились к фенотипической группе поверхностного хронического гастрита, для них было характерно отсутствие атрофии, что характеризует стадию 0 хронического гастрита по системе OLGA.

Характеристика основной группы исследования

Хронический атрофический антрум-гастрит

В группу хронического атрофического антрум-гастрита были включены случаи ХАГ основной группы исследования с наличием абсолютной и/или метапластической атрофии только в антральном отделе желудка (n=55, общее число биоптатов = 275).

В биоптатах СОЖ антрального отдела продукция секретируемых муцинов MUC5AC и MUC6 сохранялась в железах пилорического типа и исчезала в участках кишечной метаплазии. Соотношение зон экспрессии муцинов MUC5A:MUC6 варьировалось: в участках, гистологически соответствовавших нормальной СОЖ антрума, соотношение зон экспрессии муцинов составляло 2:1. В очагах абсолютной атрофии протяженность зоны экспрессии MUC6 уменьшалась и в связи с этим протяженность зон экспрессии секретируемых муцинов приобретала соотношение 3:1 или 4:1 (рис. 2б).

В зонах метапластической атрофии (кишечной метаплазии) в цитоплазме бокаловидных клеток отмечалась экспрессия MUC2 (рис. 2в). CD10 демонстрировал позитивную экспрессию в клетках с наличием щеточной каемки в участках полной тонкокишечной (тип I) метаплазии.

В очагах кишечной метаплазии CDX2 экспрессировался в ядрах высоких цилиндрических эпителиоцитов и бокаловидных клеток. Интенсивность экспрессии варьировалась в зависимости от типа кишечной метаплазии: в очагах полной тонкокишечной метаплазии (тип I) метка имела высокую интенсивность (ярко-коричневое окрашивание – 2 балла), в очагах неполной тонко- и толстокишечной метаплазии (типы IIA, IIB, III) –слабую и умеренную (светло-коричневое окрашивание – 1 балл) (рис. 2г, 2 д).

Также отмечались CDX2-позитивные метки в клетках желудочного эпителия. Как правило, они определялись на расстоянии 1-2 желез от участков полной и/или неполной кишечной метаплазии. Экспрессия CDX2 в желудочном эпителии была отмечена в 48 фрагментах (17,5%) СОЖ антрума. Она носила ядерный характер, имела слабую интенсивность; чаще всего (39 биоптатов (14,2%)) экспрессия CDX2 отмечалась в разрозненных единичных клетках, однако в 3 биоптатах группы экспрессия в клетках желудочного эпителия была распространена во всей железе и соответствующей ей зоне покровно-ямочного эпителия.

Хронический атрофический мультифокальный гастрит

Фенотипический вариант хронического атрофического мультифокального гастрита был диагностирован в случаях, где абсолютные и/или метапластические атрофические изменения были обнаружены хотя бы в одном из фрагментов СОЖ и антрума, и тела (n=47, общее число биоптатов = 235).

Продукция секретируемых муцинов MUC5AC и MUC6 в биоптатах СОЖ антрального отдела за пределами участков кишечной метаплазии подчинялась описанной ранее закономерности: в участках абсолютной атрофии протяженность зон экспрессии секретируемых муцинов (MUC5AC:MUC6) приобретала соотношение 3:1 или 4:1. Экспрессия MUC5AC также отмечалась в очагах пилорической/псевдопилорической метаплазии СОЖ тела.

Сохранялась экспрессия MUC2 в цитоплазме бокаловидных клеток в участках кишечной метаплазии любого из типов, а также экспрессия CD10 в зоне щеточной каемки высоких цилиндрических клеток в очагах полной тонкокишечной (тип I) метаплазии.

Экспрессия CDX2 была отмечена во всех клетках очагов кишечной метаплазии. Метка преимущественно имела ярко-коричневое окрашивание. Сохранялась и очаговая экспрессия CDX2 в клетках желудочного эпителия: она была отмечена в 59 фрагментах (25,1%) СОЖ антрума и 7 биоптатах (3%) тела желудка. При этом лишь в 8 биоптатах антрального отдела желудка CDX2-позитивные метки сопровождали участки кишечной метаплазии, преимущественно регистрируясь в ее отсутствие. Паттерн экспрессии CDX2 в желудочном эпителии был преимущественно представлен кластерами меток в ядрах 3 и более рядом расположенных клеток, не занимающими, однако же, всей железы.

Атрофический пангастрит

Фенотипический вариант атрофического пангастрита был диагностирован в случаях, во всех биоптатах СОЖ антрального отдела и тела которых встречались абсолютные и/или метапластические атрофические изменения (n=53, общее число биоптатов = 265).

Продукция секретируемых муцинов MUC5AC и MUC6 в биоптатах СОЖ за пределами участков кишечной метаплазии соответствовала топографии клеток, содержащих MUC5AC и MUC6, описанной выше. В группе атрофического пангастрита была отмечена минимальная протяженность зоны продукции MUC6 и, соответственно, увеличение соотношения протяженности зон экспрессии MUC5AC:MUC6, равное 4:1. Цитоплазматический характер позитивных ИГХ меток сохранялся, однако их интенсивность была ниже, чем при других фенотипических вариантах хронического гастрита. Экспрессия MUC5AC также отмечалась в очагах пилорической/псевдопилорической метаплазии СОЖ тела.

Экспрессия MUC2 в цитоплазме бокаловидных клеток в участках кишечной метаплазии любого типа сохранялась. Также оставалась характерной экспрессия CD10 в зоне щеточной каемки высоких цилиндрических клеток в очагах полной тонкокишечной (тип I) метаплазии.

Во всех клетках очагов кишечной метаплазии присутствовала экспрессия CDX2. Позитивные ИГХ метки имели ярко-коричневый цвет в участках полной тонкокишечной метаплазии (тип I) и светло-коричневый цвет – в очагах неполной кишечной метаплазии (типы IIA, IIB, III).

Экспрессия CDX2 в желудочных эпителиоцитах была отмечена в 66 биоптатах (25%) СОЖ антрума и 20 фрагментах (7,5%) СОЖ тела. В 8 биопатах СОЖ антрума обнаружение CDX2-позитивных меток сочеталось с наличием очага кишечной метаплазии в пределах того же биоптата. Метки в желудочном эпителии, как правило, занимали всю железу и соответствующий ей участок покровно-ямочного эпителия (рис. 2е).

Распределение диагностических случаев, полученное при гистологической оценке гастробиоптатов основной группы иссле-

дования в соответствии с принятым международным стандартом исследования OLGA, представлено в таблице 1. К I стадии ХАГ по классификации OLGA отнесли 47 случаев, ко II стадии – 53 случая, к III стадии – 33 случая, к IV стадии – 22 случая. Соответственно, в группу низкого риска развития аденокарциномы желудка было отнесены 100 случаев (стадии I-II ХАГ по OLGA-system), в группу высокого риска – 55 случаев (стадии III-IV ХАГ по OLGA-system). Распределение случаев соответствовало критериям нормального (критерий Колмогорова-Смирнова $\lambda=0.22$ ($p<0.01$)).

Соответствие фенотипических вариантов хронического гастрита стадиям классификации OLGA отражено в таблице 2.

Определение диагностического потенциала ИГХ маркеров в диагностике атрофии СОЖ

На основании описанных выше особенностей экспрессии ИГХ маркеров (топографической принадлежности позитивных ИГХ меток, их характера (цитоплазматическая/ядерная метка), интенсивности, паттерна экспрессии), а также литературных данных об их валидности [8] было сформулировано мнение о возможности их применения как суррогатных диагностических маркеров атрофии СОЖ.

Секретируемые муцины СОЖ MUC5AC и MUC6 могут служить маркерами абсолютных атрофических изменений, поскольку по мере прогрессирования атрофии СОЖ протяженность зоны экспрессии MUC6 укорачивается. Однако этот диагностический признак утрачивает свой потенциал в условиях нарушениях ориентировки гастробиоптатов, поскольку тангенциальные и/или поперечные срезы СОЖ не позволяют адекватно и достоверно оценить протяженность топографических зон экспрессии маркеров. Дополнительно ограничивает использование секретируемых муцинов цитоплазматический характер ИГХ метки, который может быть имитирован неспецифической реакцией, связанной с системами детекции.

Муцин MUC2 не экспрессируется в СОЖ в норме и появляется в цитоплазме бокаловидных клеток в очагах кишечной метаплазии. Это позволяет считать MUC2 достоверным маркером метапластической атрофии, не позволяющим, однако же, дифференцировать ее подвариант. Но на бокаловидные клетки приходится лишь малая часть клеток в очагах кишечной метаплазии[6]. При тангенциальном и/или поперечном характере среза, малом объеме диагностического материала или метапластических изменениях, не затрагивающих железу полностью, детекция бокаловидных клеток может быть затруднена.

Маркер CD10 отсутствует в нормальной СОЖ и определяется только в очагах кишечной метаплазии. Метка имеет мембранный характер и затрагивает только апикальный край клетки. Незамкнутая мембранная метка может не попасть в плоскость гистологического среза при тангенциальном его характере. Дополнительно ограничивает применение маркера наличие щеточной каемки и метки CD10 только при полной тонкокишечной (тип I) метаплазии, что не позволяет считать маркер универсальным даже в отношении диагностики метапластической атрофии.

Маркер CDX2 отсутствует в нормальной СОЖ и определяется в ядрах клеток эпителия в очагах кишечной метаплазии. Интенсивность ИГХ метки различается в зависимости от варианта метаплазии. Однако помимо зон кишечной метаплазии CDX2-позитивные метки определяются в ядрах клеток желудочного эпителия и за пределами участков метапластической атрофии. Это может указывать на более универсальную роль маркера в диагностике ХАГ.

Таким образом, в рамках исследования оптимальным диагностическим маркером атрофии СОЖ выступает белок CDX2, отсутствующий в СОЖ в отсутствие воспаления, имеющий ядерный характер ИГХ метки и определяющийся на всем протяжении желез и на любом уровне среза.

Описанный ИГХ профиль очагов абсолютной и метапластической атрофии имеет потенциал практического применения. В частности, при получении единичного гастробиоптата дополнительное применение указанного перечня ИГХ маркеров хотя и не позволяет диагностировать стадию хронического гастрита, но может способствовать диагностике атрофии СОЖ – в том числе и в случае деформированного и/или неориентированного биопсийного материала (рис. 3). Обнаружение атрофии СОЖ даже в единственном взятом биоптате, в свою очередь, должно являться основанием для повторного проведения ФЭГДС с биопсией из пяти точек по стандарту, предложенному OLGA-system.

Заключение

ИГХ метод исследования может быть использован для диагностики как абсолютных, так и метапластических атрофических изменений при хроническом гастрите. Оценка соотношения протяженности зон экспрессии секретируемых муцинов MUC5AC и MUC6 позволяет с большей достоверностью, нежели рутинное гистологическое исследование, верифицировать зоны абсолютной атрофии СОЖ при условии правильной ориентировки гастробиоптата. Определение в гастробиоптате белка кишечной дифференцировки CDX2 позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью [1] диагностировать кишечную метаплазию и может быть использовано для уточнения ее варианта на основании интенсивности ядерного окрашивания. Его экспрессия во всех клетках очагов кишечной метаплазии на всем протяжении железы делает возможным использование маркера в отсутствие ориентировки биопсийного материала. Дополнительная детекция в гастробиоптате муцина MUC2 позволяет определить наличие бокаловидных клеток, характерных для очагов кишечной метаплазии независимо от ее типа, а определение в апикальных частях клеток маркера CD10 способно достоверно указать на присутствие на цилиндрических клетках щеточной каемки и, тем самым, подтвердить тип I кишечной метаплазии; вместе с тем, можно констатировать лишь вспомогательную роль маркеров MUC2 и CD10 в диагностике метапластической атрофии (кишечной метаплазии), поскольку они определяются в клеточных структурах, хорошо диагностируемых при рутинном гистологическом окрашивании. Разработанная на основе сведений об особенностях экспрессии ИГХ маркеров схема диагностики атрофических изменений СОЖ в пределах одного биоптата может быть использована в условиях нарушения протокола взятия гастробиоптатов OLGA, а также низкого качества диагностического материала (его фрагментации, отсутствия ориентировки и т.д.) и позволяет вынести ориентировочное суждение о наличии атрофии в исследуемом объеме диагностического материала.

Рис. 1. Визуально-аналоговые шкалы Российского пересмотра Международной классификации ХГ OLGA для определения: а – степени ХГ; б – стадии ХГ

Рис. 2. Фрагменты СОЖ антрального отдела при хроническом гастрите. а – наличие цитоплазматической экспрессии MUC6 в донных отделах желудочных желез; протяженность экспрессии – около 1/2 длины железы, MUC6, ×100; б – наличие цитоплазматической экспрессии MUC6 в донных отделах желудочных желез; протяженность экспрессии – около 1/3 длины железы, MUC6, ×100; в – цитоплазматическое окрашивание бокаловидных клеток в зоне распространенной кишечной метаплазии, MUC2, ×200; г – выраженная распространенная ядерная экспрессия CDX2 в зоне распространенной полной кишечной метаплазии, CDX2, ×200; д – слабая распространенная ядерная экспрессия CDX2 в зоне распространенной неполной кишечной метаплазии, CDX2, ×200; е – слабая ядерная экспрессия CDX2 в покровно-ямочном эпителии, CDX2, ×200.

Таблица 1. Распределение исследованных диагностических случаев по системе OLGA (абсолютные значения)

Основная группа исследования						
Показатели		Стадия по системе OLGA				
		0	I	II	III	IV
Степень по системе OLGA	0	0	0	0	0	0
	I	0	10	5	0	0
	II	0	25	20	5	1
	III	0	11	21	22	5
	IV	0	1	7	6	16
Группа сравнения						
Показатели		Стадия по системе OLGA				
		0	I	II	III	IV
Степень по системе OLGA	0	0	0	0	0	0
	I	4	0	0	0	0
	II	13	0	0	0	0
	III	4	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	0

Таблица 2. Распределение диагностических случаев, включенных в основную группу исследования, в соответствии с классификационными характеристиками, определенными по визуально-аналоговым шкалам Российского пересмотра Международной классификации OLGA-system

Фенотипический вариант хронического гастрита	Число диагностических случаев (абсолютное значение / число диагностических случаев (%))	Число диагностических случаев (абсолютное значение / число диагностических случаев (%))				
		Стадия 0 OLGA	Стадия IOLGA	Стадия IIOLGA	Стадия IIIOLGA	Стадия IVOLGA
атрофический антрум-гастрит	55 / 35,5%	0 / 0%	47 / 30,3%	8 / 5,2%	0 / 0%	0 / 0%
мультифокальный атрофический гастрит	47 / 30,3%	0 / 0%	0 / 0%	37 / 23,9%	9 / 5,8%	1 / 0,6%
пангастрит	53 / 34,2%	0 / 0%	0 / 0%	8 / 5,2%	24 / 15,5%	21 / 13,5%
итого	155 / 100%	0 / 0%	47 / 30,3%	53 / 34,2%	33 / 21,3%	22 / 14,2%

Рис.3. Схема детекции атрофических изменений СОЖ в пределах одного биоптата

ЛИТЕРАТУРА

1. Aruin L.I., Kononov A.V., Mozgovoi S.I Atroficheskiy gastrit: problemy obosnovaniya morfologicheskogo diagnoza (materialy k peresmotru mezhdunarodnykh klassifikatsiy – OLGA i ATROPHYCLUB). Materialy III syezda Rossiyskogo obshchestva patologoanatomov «Aktualnyye voprosy» 2009;5-8. Russian (Аруин Л.И., Кононов А.В., Мозговой С.И. Атрофический гастрит: проблемы обоснования морфологического диагноза (материалы к пересмотру международных классификаций – OLGA и ATROPHYCLUB). Материалы III съезда Российского общества патологоанатомов «Актуальные вопросы патологической анатомии». 2009;5-8).
2. Correa P., Piazuelo M.B. The gastric precancerous cascade. J Dig Dis 2012;13(1):2-9. doi:10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x
3. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J SurgPathol 1996 Oct;20(10):1161-81. doi: 10.1097/00000478-199610000-00001.
4. Kononov A.V., Mozgovoi S.I., Shimanskaya A.G. et al. Russian revision of the classification of chronic gastritis: reproducibility of the assessment of the pathomorphological picture. Archives of pathology. 2011;4(73):52–6. Russian (Кононов А.В., Мозговой С.И., Шиманская А.Г. и др. Российский пересмотр классификации хронического гастрита: воспроизводимость оценки патоморфологической картины. Архив патологии 2011;4(73):52–6).
5. Kononov A.V. Patent RU № 188389; 2019 (in Russian).
6. Mills S. Histology for pathologists Fifth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2020. 1344 p.
7. Mozgovoi S.I. Patent RU № 2711621; 2020 (in Russian).
8. Nakayama C., Yamamichi N., Tomida S. et al. Transduced caudal-type homeobox (CDX) 2/CDX1 can induce growth inhibition on CDX-deficient gastric cancer by rapid intestinal differentiation. Cancer Sci 2018 Dec;109(12):3853-3864. doi: 10.1111/cas.13821
9. Rugge M., Correa P., Di Mario F. et al. OLGA staging for gastritis: A tutorial. Digestive and Liver Disease 2008 Aug;40(8):650–8. doi: 10.1016/j.dld.2008.02.030
10. Shimanskaya AG. Morfologicheskiye metody i ekspertnyy podkhod pri verifikatsii atrofii slizistoy obolochki zheludka v biopsiynoy diagnostike atroficheskogo gastrita. Molodoy uchenyy 2012;4:496–505. Russian (Шиманская А.Г. Морфологические методы и экспертный подход при верификации атрофии слизистой оболочки желудка в биопсийной диагностике атрофического гастрита. Молодой ученый 2012;4:496–505).
11. Zhou Y., Li H.Y., Zhang J.J..et al. Operative link on gastritis assessment stage is an appropriate predictor of early gastric cancer. World J Gastroenterol 2016;22(13):3670-3678. doi:10.3748/wjg.v22.i13.3670

МОДЕЛЬ ПРЕДИКЦИИ РИСКА РАЗВИТИЯ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЖЕЛУДКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ

Рубцов В.А.[1], Поморгайло Е.Г.[1], Мозговой С.И.[1], Федотова Ю.А.[1], Шиманская А.Г[1], Иванов М.К.[2], Титов С.Е.[2], Кононов А.В.[1]

[1]–федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

[2]–АО «Вектор-Бест», 630117, г. Новосибирск, Россия

Автор, ответственный за переписку:

Рубцов Вячеслав Александрович, ассистент кафедры патологическая анатомия ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12. rubtsov.omgmu@mail.ru, 8 (3812)23-48-30

Резюме

Цель. Оценить возможность использования экспрессии miR-21 в качестве маркера в системе предикции риска развития аденокарциномы желудка**. Материал и методы.** Основная группа: 60 желудков, резецированных по поводу аденокарциномы – 1 фрагмент аденокарциномы и по 4 фрагмента слизистой оболочки желудка дистантной зоны (2 – антрального отдела и 2 – тела желудка на расстоянии более 10 мм от границы инвазивного роста). Группа сравнения: 62 случая биопсийного исследования слизистой оболочки желудка, с забором материала из 5 точек. Забор образцов в обоих случаях проводился с учетом рекомендаций системы OLGA. Оценка стадии хронического гастрита, выраженности воспаления для определения индекса преобладания гастрита тела проводилась на основании визуально-аналоговых шкал Российского пересмотра Международной классификации хронического гастрита OLGA. Экспрессия miR-21 оценивалась полуколичественной полимеразной цепной реакцией с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в реальном времени, с нормализацией на малую ядерную РНК U6 методом $2^{\Delta Cq}$. Для оценки предиктивного потенциала переменных и построения номограммы оценки риска развития рака желудка использовался регрессионный анализ с построением модели множественной логистической регрессии. Аналитическая статистика выполнялась в пакете программ STATISTIKA 10.0**. Результаты.** По

результатам проведения множественной логистической регрессии статистически значимую положительную ассоциацию с наличием аденокарциномы желудка продемонстрировали все оцениваемые предикторные переменные – для стадии хронического гастрита по системе OLGA значение Отношение шансов (ОШ)=8,07 (доверительные интервалы (ДИ) от 1,52 до 42,85, p=0,013), индекса преобладания гастрита тела желудка ОШ=11,77 (ДИ=от 2,59 до 53,6, p=0,001). Низкий уровень -2 Log likelihood=58,3 и высокий – критерия согласия χ2 (3)=110,84 (p=0,00001) позволяет утверждать достаточный уровень качества модели, модель соответствует исходным данным, диагностической точность равна 92%. Площадь под кривой AUC по результатам ROC-анализа равна 0,97. С использованием показателей модели и вычисления уровня риска при различных значениях переменных была построена номограмма, позволяющая провести стратифицированную оценку риска ассоциации хронического гастрита с аденокарциномой желудка. **Заключение.** Предиктивная статистическая модель и номограмма, основанные на множественной логистической регрессии, включающие стадию хронического гастрита, индекс преобладания гастрита тела желудка и уровень тканевой экспрессии miR-21, позволяют с высокой валидностью проводить стратифицированную оценку риска развития аденокарциномы желудка.

Ключевые слова: хронический гастрит, аденокарцинома желудка, miR-21, предикция аденокарциномы желудка

Список сокращений

ДИ – доверительные интервалы

ОТ-ПЦР – полуколичественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией

ОШ – отношение шансов

H. pylori – Helicobacter pylori

OLGA – Operative Link on Gastritis Assessment

Введение

Рак желудка занимает пятое место по заболеваемости и четвертое по уровню смертности среди злокачественных опухолей в мире [15]. При спорадическом раке инициация канцерогенеза, ассоциирована с хроническим воспалением слизистой оболочки желудка, самой частой причиной которого является Helicobacter pylori (H.pylori). Длительное течение воспаления приводит к прогрессирующей атрофии желез и кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка, у 1-2% пациентов в финале развивается интраэпителиальная неоплазия/дисплазия и аденокарцинома. Данная последовательность морфологических этапов изменений в слизистой оболочке желудка получила название каскада P. Correa [13].

Подходом, направленным на увеличение эффективности персонифицированной предикции аденокарциномы желудка, является определение молекулярных маркеров, играющих важную роль в канцерогенезе. В качестве которых можно рассматривать микроРНК – класс некодирующих РНК, эпигенетически подавляющих экспрессию генов за счет связывания и/или разрушения соответствующих мРНК. Аберрантная экспрессия микроРНК является причиной нарушений в эпигенетической регуляции воспаления, пролиферации, дифференцировки, апоптоза и других биологических процессов клетки [1, 6, 7, 19]. При этом в отношении предикции (предсказания) риска развития аденокарциномы желудка наиболее перспективным маркером представляется miR-21 [11; 14, 17, 20].

Широко известной молекулярной системой предикции рака желудка является система, основанная на расчете отношения пепсиногена I и пепсиногена II в сочетании с определением антител к H. pylori [18]. Несмотря на высокую чувствительность, данный метод отличается низкой предиктивной точностью и специфичностью, не превышающей 22% [8]. Для оценки риска (но не риска развития) аденокарциномы желудка на основании базы данных «Атласа ракового генома» (The Cancer Genome Atlas) также была предложена система расчета уровня риска по формуле, учитывающей профиль экспрессии трех молекулярно-генетических маркеров: CLDN11, APOD и CHRDL1, имеющих ключевое значение в регуляции процессов, участвующих в канцерогенезе. Значение риска = βген1×exprген1 + β ген2×expr ген2 + β ген3×expr ген3, где β представляет коэффициент риска, а expr – уровень экспрессии соответствующего гена (мРНК) пациенты разделялись на группу низкого и высокого риска по медианному значению полученного показателя [9]. При этом система оценки риска направлена на прогноз общей выживаемости при уже состоявшейся аденокарциноме. Оценка экспрессии на основании уровней мРНК целевых генов предъявляет высокие требования к условиям забора и хранения исследуемых образцов. В систематическом обзоре и мета-анализе, проведенном H.G. van den Boorn и соавт. [16] отмечено, что большинство существующих прогностических моделей, основанных на молекулярных маркерах, фокусируются только на оценке выживаемости после радикальной резекции, что имеет значение для ограниченного числа пациентов, и при этом отмечается низкий уровень валидации моделей.

Цель. Оценить возможность использования экспрессии miR-21 в качестве маркера в системе предикции риска развития аденокарциномы желудка.

Материал и методы

Дизайн исследования

Объектами исследования являлись фрагменты слизистой оболочки желудка. Основная группа – фрагменты слизистой оболочки 60 желудков, резецированных в объеме 2/3 по Бильрот-II по поводу аденокарциномы. Эпидемиологическая оценка группы: 39 мужчин, 21 женщина, средний возраст – 64±9 года. Для проведения исследования проводился забор по 1 фрагменту ткани аденокарциномы и по 4 фрагмента слизистой оболочки желудка дистантной зоны (не менее 10 мм

от гистологически подтвержденной границы инвазивного роста): 2 – антрального отдела и 2 – тела желудка [2]. Исключались из исследования дискогезивный и перстневидноклеточный варианты карциномы, карцинома с лимфоидной стромой.

Группа сравнения – 62 случая биопсийного исследования слизистой оболочки желудка пациентов с диспептическими жалобами, которым было показано проведение фиброгастродуоденоскопии с биопсией с забором материала из 5 точек. Эпидемиологическая оценка группы: 35 мужчин, 27 женщин, средний возраст составил 51±14 год. При этом фрагменты дистантной зоны основной группы и образцы группы сравнения для исследования выбирались в соответствии с критериями исключения и локализацией зон забора материала, рекомендованных системой классификации хронического гастрита OLGA [12]. Во всех случаях было получено информированное согласие пациентов, исследование было одобрено локальным этическим комитетом ОмГМУ.

Гистологические методы исследования

Гистологическая проводка образцов, заливка и формирование парафиновых блоков, приготовление срезов и окраска гематоксилином-эозином проводилась по общепринятой методике. Правильная ориентировка образцов обеспечивалась при помощи ориентационных кассет Paraform (Sakura, Япония). Оценка стадии (суммарная выраженность атрофии) хронического гастрита, выраженности воспаления для определения индекса преобладания гастрита тела в случаях группы сравнения и дистантной зоны основной группы проводилась на основании визуально-аналоговых шкал Российского пересмотра Международной классификации хронического гастрита OLGA [3].

Стадия хронического гастрита III-IV, преобладала в основной группе и была представлена в 33 случаях (55%), низкое значение стадии 0-II выявлено в 27 случаях (45%). В группе сравнения III-IV стадия была обнаружена в 8 случаях, а 54 случая (87%) имели стадию 0-II. При этом более высокое значение стадии хронического гастрита в случаях основной группы продемонстрировало статистически достоверную разницу при сопоставлении со случаями группы сравнения (точный критерий Фишера, p=0,00004).

Значение индекса преобладания гастрита тела определялось на основании оценки выраженности воспаления, вычисленной по визуально-аналоговой шкале, в случае, если в теле желудка она превосходила единицу и при этом была выше или равна эквивалентной оценке антрального отдела, заявлялось наличие индекса преобладания гастрита тела (значение – 1), в противоположном случае – его отсутствие (значение – 0) [4]. В основной группе положительному индексу преобладания гастрита тела желудка соответствовали 35 случаев, отрицательному – 25 случаев. В группе сравнения индекс преобладания гастрита тела выявлен в 10 случаях, а отсутствовал – в 52 случаях. При сравнении индекс преобладания гастрита тела статистически достоверно чаще был выявлен в основной группе (точный критерий Фишера, p=0,0001).

Метод оценки экспрессии miR-21

Экспрессия miR-21 в образцах оценивалась при помощи полуколичественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в реальном времени. В основной группе оценка относительного уровня экспрессии miR-21 в каждом случае проводилась в 1 образце ткани аденокарциномы и 1 фрагменте слизистой оболочки антрального отдела желудка дистантной зоны. В группе сравнения в качестве исследуемого образца также использовался фрагмент слизистой оболочки антрального отдела. Малая ядерная РНК U6 выступала в роли внутреннего контроля, нормализация количественных значений выполнялась с использованием метода

$2^{\Delta Cq}$ с по формуле: $\Delta Ct = 2^{(Ct_{U6} - Ct_{miR21})}$, где Ct_{U6} – значение порогового цикла малой РНК U6, Ct_{miR21} – значение порогового цикла miR-21.

Методы статистической обработки данных

Для формирования описательной статистики использовался пакет анализа данных MS Office Excel. Описательная статистика количественных данных в случае распределения, соответствующего нормальному, была представлена в виде среднеарифметического ± стандартное отклонение; в случае отличия распределения количественных переменных от нормального – в виде медианы, 25 и 75 персентиля, максимального и минимального значения. Описательная статистика порядковых переменных (менее 10 возможных вариант) и номинальных данных демонстрировалась в виде процентной доли.

Программный пакет Statistika 10.0 применялся для формирования аналитической статистики. Достоверность различий между частотами встречаемости порядковых данных (менее 10 возможных вариант) при малом количестве случаев в одной и более вариант определяли при помощи точного критерия Фишера. В качестве критерия сравнения непрерывных переменных при отличии распределения от нормального был использован критерий Краскела–Уоллиса с апостериорным попарным сравнением с использованием U-критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Нулевой считалась гипотеза о совпадении медианных значений двух независимых групп. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез при сравнении двух групп принимали $p \leq 0{,}05$, трех - $p=0{,}017$.

Множественный регрессионный анализ применялся в качестве метода оценки предиктивного потенциала исследуемых показателей, для оценки достоверности модели и влияния предикторных переменных на переменную отклика модели использовались критерий согласия χ2, p-значение критерия Вальда χ2, показатель аналога R^2 для логистической регрессии критерий Хосмера-Лемешова (рассчитываемый как частное от деления χ2 итоговой модели на -2log Likelihood базовой модели), анализ остатков модели, чувствительность и специфичность модели, диагностическая точность модели, ROC-анализ, отношение шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ) [27].

Результаты исследования

Экспрессия miR-21 при хроническом гастрите и аденокарциноме

В группе сравнения отмечалось отсутствие повышения экспрессии miR-21: медиана составила 42, интерквартильная широта – от 33 до 83. В основной группе, в образцах дистантной зоны вне опухолевого роста miR-21 демонстрировала аберрантное повышение уровня экспрессии: медиана – 158, интерквартильная широта – от 105 до 269. Образцы ткани аденокарциномы желудка основной группы характеризовались максимальным уровнем экспрессии miR-21: медиана – 270, интерквартильная широта – от 130 до 385.

Сравнение исследуемых групп по уровню экспрессии miR-21 с использованием критерия Краскела-Уоллиса демонстрирует наличие статистически достоверных отличий ($p=0{,}0007$). При апостериорном попарном сравнении с использованием U-критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для множественных сравнений (критический уровень значимости $p=0{,}017$) в образцах слизистой оболочки дистантной зоны основной группы относительный уровень экспрессии miR-21 был статистически достоверно ($p=0{,}0006$) выше аналогичного показателя группы сравнения. Образцы аденокарциномы основной группы, имеющие наибольший уровень экспрессии miR-21, также статистически значимо отличалась по этому показателю от группы сравнения ($p=0{,}0014$), но при сопоставлении с группой слизистой оболочки дистантной зоны операционного материала разница в уровнях экспрессии miR-21 оказалась статистически незначимой, $p=0{,}2$ (рисунок 1).

Разработка статистической модели предикции аденокарциномы желудка при хроническом гастрите

Для построения статистической модели предикции риска развития аденокарциномы желудка и оценки значимости предикторных переменных был использован метод множественной логистической регрессии. В качестве независимых предикторов выступали широко принятые морфологические системы предикции стадия хронического гастрита по системе OLGA и индекс преобладания гастрита тела желудка, а также уровень относительной экспрессии miR-21, которые показали статистически достоверные отличия между группой образцов слизистой оболочки желудка дистантная зона основной группы, ассоциированных с реализовавшимся риском возникновения аденокарциномы желудка, и группы сравнения, где такой ассоциации не было. Была проведена проверка на мультиколлинеарность предикторных переменных, по результатам которой, согласно корреляционной матрице, сильных корреляционных связей между исследуемыми показателями обнаружено не было (таблица 1).

Так как группа высокого риска, согласно системе оценки хронического гастрита OLGA, выделяется на основании обнаружения выраженной атрофии слизистой оболочки желудка, соответствующей стадии III-IV, а к группе низкого риска при этом относятся лица со стадией 0-II, то перед проведением регрессионного анализа переменная была трансформирована в бинарную: стадия 0-II соответствовала категории «0», а стадия III-IV – категории «1». Уровень экспрессии miR-21 был преобразован в порядковую переменную, с учетом ограниченного количества случаев в исследуемых группах, с интервалом между категориями в 50 единиц уровня экспрессии miR-21: таким образом «0» соответствовал уровню экспрессии от 0 до 50,0; «1» – от 50,1 до 100,0; «2» – от 100,1 до 150,0; и так далее. По результатам проведения множественной логистической регрессии статистически значимую положительную ассоциацию с наличием аденокарциномы желудка продемонстрировали все оцениваемые предикторные переменные – для стадии хронического гастрита по системе OLGA значение ОШ=8,07 (ДИ от 1,52 до 42,85, p=0,013), индекса преобладания гастрита тела желудка ОШ=11,77 (ДИ=от 2,59- до 53,6, p=0,001) и наибольшую предиктивную значимость, в соответствии с полученными значениями отношения шансов, продемонстрировала экспрессия miR-21: ОШ=13,56 (ДИ=4,6-40,04, p=0,000002) (таблица 2).

Для предварительной оценки качества модели был проведен анализ остатков, по результатам которого модель показала достаточный уровень достоверности: гистограмма остатков соответствовала нормальному распределению, при построении графика нормально-вероятностных остатков систематических отклонений фактических данных от теоретической нормальной прямой не наблюдалось, зависимости остатков от предсказанных значений модели регрессии значений отклика не обнаружено.

Для определения того, какой объем вариабельности зависимого признака «ассоциация с аденокарциномой желудка» обусловлен предикторами, был использован показатель аналога R^2 критерий Хосмера-Лемешова, рассчитаный как частное от деления хи-квадрат (итоговая модель) на -2log Likelihood (базовая модель):

$$R^2\ \text{Hosmer\&Lemeshow} = \frac{110{,}8}{169{,}09} = 0{,}66$$

При этом значение аналога коэффициента детерминации R^2 – критерий Хосмера-Лемешова модели, равное 0,66, свидетельствует о способности комбинации предикторных переменных моделей предсказать 66% вариабельности переменной отклика, что значительно превышает аналогичные индивидуальные показатели предикторных переменных. Низкий уровень -2 Log likelihood=58,3 и высокий – критерия согласия χ^2

(3)=110,84 (p=0,00001) также подтверждает достаточный уровень качества модели.

При проверке соответствия модели исходным данным предсказанная принадлежность образца слизистой оболочки желудка группе операционного материала, ассоциированного с состоявшейся аденокарциномой желудка, совпадала с фактическими данными в 93% случаев, в группе биопсийного материала, не связанного с наличием аденокарциномы, принадлежность образца группе совпадала с фактическими данными в 90% случаев. Построенная модель значимо лучше (ОШ 216,3) соответствует фактическим данным, чем случайное распределение образцов в группу операционного материала, ассоциированную с наличием аденокарциномы желудка, либо в группу сравнения, диагностическая точность достигла 92% (таблица 4).

С использованием значений константы B0 и коэффициентов регрессии предикторных переменных было сформулировано уравнение множественной логистической регрессии:

$$P(Y) = \frac{1}{1 + \epsilon^{-(-4,5+2,1\times x_1+2,5\times x_2+2,6\times x_3)}}$$

Где:

P(Y) – вероятность принадлежности к группе, ассоциированной с аденокарциномой желудка; e – основание натурального логарифма;

x_1 – значение категории стадии хронического гастрита;

x_2 – значение индекса преобладания гастрита тела;

x_1 – значение категории уровня относительной экспрессии miR-21.

По результатам проведенного ROC-анализа, оптимальный порог отсечения составил 0,51 (вероятность положительного исхода модели, соответствующая максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели), этой величине соответствовала чувствительность 93%, специфичность – 90%. площадь под кривой AUC - 0,97. (рисунок 2).

Для визуализации модели была построена номограмма, позволяющая провести стратифицированную оценку риска ассоциации хронического гастрита с аденокарциномой желудка с использованием показателей переменных и вычисления уровня риска при различных значениях предиктивных переменных (рисунок 3).

При соединении прямой линией значения стадии хронического гастрита на правой оси с уровнем экспрессии miR-21 на левой оси номограммы точка, где проводимая линия пересекает среднюю ось – «1» в случае наличия индекса преобладания гастрита тела и «0» – при его отсутствии, указывает на риск развития рака желудка.

Обсуждение

Отсутствие достоверных различий при оценке экспрессии miR-21 между тканями аденокарциномы и образцами слизистой оболочки дистантной зоны желудка согласуется с теорией опухолевого поля, предполагающей накопление аберраций в механизмах эпигенетической регуляции, в том числе экспрессии микроРНК, параллельно во многих участках слизистой оболочки желудка [5, 10]. Это свидетельствует о наличии предиктивного потенциала экспрессии miR-21. С данной точки зрения, предиктивную значимость miR-21 в отношении риска развития аденокарциномы желудка также подтверждает значимо больший уровень miR-21 в образцах дистантной зоны основной группы при сопоставлении с группой сравнения. Таким образом, можно высказать предположение, что аберрантная экспрессия miR-21 позволяет указать на высокий риск рака желудка до возникновения морфологически выявляемых выраженных предраковых изменений слизистой оболочки желудка.

Одновременное применение в построенной модели морфологических показателей (стадия хронического гастрита, индекс преобладания гастрита тела) и тканевой экспрессии miR-21 позволяет дать стратифицированную оценку риска развития аденокарциномы желудка при хроническом гастрите. Точность модели

значительно превышает точность таких предиктивных показателей: стадия хронического гастрита, индекс преобладания гастрита тела желудка и выделить как наиболее значимую уровень аберрантной экспрессии miR-21. (таблица 5).
При этом наибольшей предсказательной способностью и значимостью в составе построенной модели обладает предиктор уровень аберрантной экспрессии miR-21.
Таким образом, модель множественной логистической регрессии с предикторными переменными уровень аберрантной экспрессии miR-21, стадия хронического гастрита, индекс преобладания гастрита тела показала достаточно высокий уровень чувствительности и специфичности, превышающий 90%, в отношении разделения образцов слизистой оболочки желудка, ассоциированных с аденокарциономой (дистантная зона основной группы), и сопоставимых с ними по морфологическим признакам образцов слизистой оболочки желудка без такой ассоциации (группа сравнения).

Заключение

Аберрантная экспрессия miR-21 позволяет констатировать высокий риск развития аденокарциномы желудка, до проявления гистологических признаков интраэпителиальной неоплазии. При этом в образцах слизистой оболочки желудка, ассоциированных с аденокарциномой (дистантная зона), аберрантная экспрессия miR-21 не имеет статистически значимых (p=0,2) отличий от экспрессии miR-21 в тканях опухоли и начинает регистрироваться на этапе хронического гастрита без атрофических и метапластических изменений (стадия 0-I), что позволяет рассматривать ее в качестве фактора ранней предикции аденокарциномы желудка.
По результатам оценки предикторных переменных построенной модели аберрантный уровень экспрессии miR-21 продемонстрировал способность указывать на повышение риска ассоциации с раком желудка в 13 раз при повышении экспрессии miR-21 на каждые на 50 единиц.
Таким образом, с учетом разницы между значениями медианы группы сравнения и фрагментов дистантной зоны основной группы экспрессия miR-21 может свидетельствовать о более чем в 40 раз увеличенном риске развития рака желудка, тогда как при аналогично проведенном сопоставлении групп наличие индекса преобладания гастрита тела желудка и III-IV стадии хронического гастрита может указывать лишь на увеличение риска в менее чем 14 и 8 раз соответственно.
Разработанная статистическая модель и номограмма, учитывающие уровень экспрессии miR-21 в слизистой оболочке желудка и морфологические системы предикции (стадия хронического гастрита по OLGA-system, индекс преобладания гастрита тела) позволяют с высокой валидностью (диагностическая точность 92%, критерий согласия $\chi 2=110,84$; p=0,00001) проводить стратифицированную оценку риска развития аденокарциномы желудка.

Таблица 1 – Корреляционная матрица предикторных переменных: стадия хронического гастрита, индекс преобладания гастрита тела желудка, уровень относительной экспрессии miR-21

	Стадия хронического гастрита	Индекс преобладания гастрита тела	Уровень относительной экспрессии miR-21

Стадия хронического гастрита	1,00	-0,09	0,31
Индекс преобладания гастрита тела	-0,09	1,00	0,38
Уровень относительной экспрессии miR-21	0,31	0,38	1,00

Таблица 2 – Модель множественной логистической регрессии, переменная отклика – ассоциация с аденокарциномой желудка, предикторные переменные: стадия хронического гастрита, индекс преобладания гастрита тела желудка, уровень экспрессии miR-21

Параметры модели: -2 Log likelihood=58,3; критерий согласия χ^2 (3)=110,84; p=0,00001; R^2 Хосмера-Лемешова=0,66				
	Константа (Bo)	Стадия хронического гастрита	Индекс преобладания гастрита тела	Уровень экспрессии miR-21
Коэффициент (β)	-4,46	2,09	2,47	2,6
Стандартная ошибка	0,83	0,84	0,77	0,55
p-значение	0,00001	0,015	0,0016	0,000005
Критерий Вальда χ^2	28,97	6,13	10,38	22,72
p-значение	**0,00001**	**0,013**	**0,001**	**0,000002**
Отношение шансов	0,012	8,07	11,77	13,56
-95%ДИ	0,002	1,52	2,59	4,6
+95%ДИ	0,06	42,85	53,6	40,04
R^2 Хосмера-Лемешова	-	0,20	0,14	0,49

Таблица 3 – Результаты сопоставление предсказанных значений с исходными данными

Диагностическая точность – 91,8%

Фактическая группа	Прогнозируемая группа		Процент совпадения
	Сравнения	Основная, дистантная зона	
Сравнения	56	6	90,3%
Основная, дистантная зона	4	56	93,3%

Таблица 4 – Сравнительная характеристика показателей модели множественной логистической регрессии и предикторных переменных

Предикторные переменные модели	Критерий качества модели						
	R^2 Хосмера-Лемешова	AUC	Чувствительность,%	Специфичность, %	ОШ	-95% ДИ	+95% ДИ
Уровень экспрессии miR-21, индекс преобладания гастрита тела желудка, стадия хронического гастрита	0,66	0,97	93	90	-	-	-
Уровень экспрессии miR-21	0,49	0,90	77	100	13,6	4,6	40,1
Стадия хронического гастрита	0,20	-	65	85	8,1	1,5	42,8
Индекс преобладания гастрита тела желудка	0,14	-	58	84	11,8	2,6	53,6

Рисунок 1 – Распределение экспрессии miR-21 в тканях исследуемых групп:

1 – группа сравнения,

2 – дистантная зона основной группы, 3 – ткань аденокарциномы основной группы

Рисунок 2 – ROC-кривая модели множественной логистической регрессии

Рисунок 3 – Номограмма предикции аденокарциномы желудка при хроническом гастрите. Ось уровня риска «1» используется при наличии индекса преобладания гастрита тела, «0» – при его отсутствии; зоны уровня риска на оси, разделенные пограничными значениями уровня риска (в долях от единицы): 1 – низкий риск, 2 – высокий риск, 3 – очень высокий риск

ЛИТЕРАТУРА

1. Kipkeeva F.M., Muzaffarova T.A., Nikulin M.P. et al. A Group of miRNA as Candidates for Prognostic Biomarkers of Gastric Cancer Metastasis. Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2020;169(1):77–80. doi: 10.1007/s10517-020-04828-3. Russian (Кипкеева Ф.М., Музаффарова Т.А., Никулин М.П. и соавт. Группа микроРНК в качестве кандидатов в прогностические биомаркеры метастазирования рака желудка. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2020;1(169):84-7).
2. Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Pomorgailo E.G. et al. Molecular and cellular basis in prediction of gastric cancer: a multidisciplinary research experience. URMJ 2011;4(73):52–6. Russian (Кононов А.В., Мозговой С.И., Поморгайло Е.Г. и соавт. Молекулярно-клеточные основы предикции рака желудка. Опыт мультидисциплинарного исследования. Уральский мед. журнал. 2017;4(148):9-18).
3. Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Shimanskaya A.G. Intravital pathological diagnostics of diseases of the digestive system (class XI ICD-10). M .: Practical medicine; 2019. Russian (Кононов А.В., Мозговой С.И., Шиманская А.Г. Прижизненная патологоанатомическая диагностика болезней органов пищеварительной системы (класс XI МКБ-10). М.: Практическая медицина; 2019.
4. Cheng H.C., Tsai Y.C., Yang H.B. et al. The corpus-predominant gastritis index can be an early and reversible marker to identify the gastric cancer risk of Helicobacter pylori-infected nonulcer dyspepsia. Helicobacter 2017; 22(4):12385.
5. de Assumpcao P.P., Dos Santos S.E., Dos Santos A.K., et al. The adjacent to tumor sample trap. Gastric Cancer 2016;19(3):1024-5. doi: 10.1007/s10120-015-0539-3.
6. Farazi M.T.A., Hoell J.I., Morozov P. et al. MicroRNAs in human cancer. Adv Exp Med Biol 2013;774:1–20.
7. Ganji M., Omrani M.D., Alipoor B. et al. Gastric Cancer MicroRNAs Meta-signature. Int J Mol Cell Med 2019;8(2):94–102.
8. Hamashima C., Sasazuki S., Inoue M. et al. Receiver operating characteristic analysis of prediction for gastric cancer development using serum pepsinogen and Helicobacter pylori antibody tests. BMC Cancer 2017;17(1):183. doi: 10.1186/s12885-017-3173-0.
9. Hu C., Zhou Y., Liu C. et al. A novel scoring system for gastric cancer risk assessment based on the expression of three CLIP4 DNA methylation-associated genes. Int J Oncol. 2018;53(2):633-43. doi: 10.3892/ijo.2018.4433.
10. Pereira A.L., Magalhaes L., Moreira F.C. et al. Epigenetic Field Cancerization in Gastric Cancer: microRNAs as Promising Biomarkers. Cancer 2019; 10(6):1560-9.
11. Ren J., Kuang T.H., Chen J. et al. The diagnostic and prognostic values of microRNA-21 in patients with gastric cancer: a meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2017.21(1):120–130.
12. Rugge M., Correa P., Mario F. Di et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. Dig Liver Dis 2008;40(8):650-8.
13. Rugge M., Genta R.M., Graham D.Y. et al. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. Gut 2016;65(5):721-5.
14. Stojanovic J., Tognetto A., Tiziano D.F. et al. MicroRNAs expression profiles as diagnostic biomarkers of gastric cancer: a systematic literature review. Biomarkers 2019;24(2)110-9.
15. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2021;68(2):1–41.
16. van den Boorn H.G., Engelhardt E.G., van Kleef J. et al. Prediction models for patients with esophageal or gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2018;13(2):e0192310. doi: 10.1371/journal.pone.0192310.
17. Xiao T., Jie Z. MiR-21 Promotes the Invasion and Metastasis of Gastric Cancer Cells by Activating Epithelial-Mesenchymal Transition. Eur Surg Res 2019;60(6):208–218.
18. Zhang X., Xue L., Xing L., et al. Low serum pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio and Helicobacter pylori infection are associated with increased risk of gastric cancer: 14-year follow up result in a rural Chinese community. Int J Cancer 2012;130(7):1614-9. doi:10.1002/ijc.26172.
19. Zheng Q., Chen C., Guan H. et al. Prognostic role of microRNAs in human gastrointestinal cancer: A systematic review and meta-analysis. Oncotarget 2017;28(8):46611-23
20. Zhou H., Liu H., Jiang M. et al. MicroRNA-21 Suppresses Gastric Cancer Cell Proliferation and Migration via PTEN/Akt Signaling Axis. Oncol Rep 2019;28(3):306-317

АНАЛИЗ УРОВНЯ ТРЕВОГИ, ДЕПРЕССИИ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ЛИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Гуляевская Н.В.[1], Султанова А.Н. [1], Станкевич А.С.[2], Луговенко В.А.[3]

[1] – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

[2]– Государственное автономное учреждение стационарного социального обслуживания Новосибирской области «Успенский психоневрологический интернат»

[3]– Новосибирский многопрофильный медицинский центр «Синеглазка»

Автор, ответственный за переписку:

Гуляевская Наталья Вениаминовна – д.социол.н., доцент, декан факультета социальной работы и клинической психологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, клинический психолог; navg@list.ru , +79139266057

Резюме

На протяжении многих лет, многие исследователи, которые занимаются изучением влияния психоэмоциональных факторов на формирование эндокринологическских заболеваний, отмечают, что в большинстве случаев, на первый план в процессе развития эндокринной патологии, выходит высокий уровень психоэмоционального стресса, а также тревога и депрессия. Значимость исследования определяется высокой потребностью в решении рассматриваемой нами проблемы, а также необходимостью проведениях новых исследований в данной области и распространения полученных результатов в современном медицинском сообществе для дальнейшего, более качественного и детального изучения различных эндокринологических заболеваний. Цель исследования: провести сравнительный анализ уровня тревоги, депрессии и качества жизни у пациентов с эндокринологическими заболеваниями.

Ключевые слова: сахарный диабет, качество жизни, тиреотропный гормон, щитовидная железа, центральная нервная система.

Исследование проводилось в октябре 2020 года на базе эндокринологического отделения Городской клинической больницы №1 г. Новосибирска. Выборка составила 70 человек (19 мужчин и 51 женщина) в возрасте от 20 до 80 лет, средний

возраст которых составил 44,49±18,46 года.

Выявлено, что у пациентов с эндокринологическими заболеваниями наблюдается низкий уровень качества жизни, и что, чем выше уровень тревоги и депрессии, тем хуже показатели качества жизни. Также выявлен высокий процент пациентов, которые признают отрицательное влияние болезни на различные сферы жизни. У пациентов эндокринологического профиля превалируют неадаптивные формы реагирования на болезнь и также отмечаются различия по половому признаку: у женщин преобладают неадаптивные формы реагирования на болезнь, а у мужчин – адаптивные формы реагирования на болезнь.

В современном мире проблема эндокринологических заболеваний является актуальной для большинства стран. Патология эндокринной системы оказывает чрезвычайное воздействие как на общесоматическое состояние, так и на ментальное состояние человека, нанося непоправимый урон его самооценке, эмоциональному состоянию и социальному положению [3]. По данным ВОЗ, частота заболеваний эндокринной системы за последние несколько лет выросла на 31,5 %, на данный момент в мире зарегистрировано 366 млн. человек страдающих заболеваниями эндокринной системы, при этом с каждым днем это число увеличивается. Эти показатели позволяют считать эндокринологические заболевания одними из самых распространенных болезней современности.

В научном сообществе на данный момент большинство исследователей признают этиологическую роль тревоги, а именно различных психотравмирующих факторов, в возникновении эндокринологических заболеваний. Ю.В. Ковалев и К.А.Зеленин выдвигают предположение о том, что тревога может спровоцировать развитие острых эндокринологических заболеваний, а также в некоторых случаях, когда человек имеет генетическую предрасположенность к возникновению эндокринологических заболеваний, тревога может стать основным триггером [5].

Стоит отметить, что при изучении работ, исследующих тревогу, депрессию и качество жизни в рамках эндокринной патологии, большее внимание со стороны авторов уделяется исследованию данных феноменов у пациентов с сахарным диабетом [1, 2]. По данным исследования, проведенного в США, депрессией (major depression) страдает каждый третий больной сахарным диабетом [9].

Материал и методы

Исследование проводилось в октябре 2020 года на базе эндокринологического отделения Городской клинической больницы №1 г. Новосибирска. Выборка составила 70 человек (19 мужчин и 51 женщина) в возрасте от 20 до 80 лет, средний возраст которых составил 44,49±18,46 года.

Выявлено, что у пациентов с эндокринологическими заболеваниями наблюдается низкий уровень качества жизни, и что, чем выше уровень тревоги и депрессии, тем хуже показатели качества жизни. Также выявлен высокий процент пациентов, которые признают отрицательное влияние болезни на различные сферы жизни. У пациентов эндокринологического профиля превалируют неадаптивные формы реагирования на болезнь и также отмечаются различия по половому признаку: у женщин преобладают неадаптивные формы реагирования на болезнь, а у мужчин – адаптивные формы реагирования на болезни.

В исследовании приняли участие пациенты, проходившие лечение с диагнозами: сахарный диабет 1 типа - 20 человек; сахарный диабет 2 типа - 24 человека, гипотиреоз – 14 человек, феохромоцитома – 4 человека, болезнь Иценко-Кушинга- 2 человека, аденома гипофиза – 6 человек.

В качестве методов исследования использована Госпитальную шкала тревоги и депрессии (HADS), для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики;

Ноттингемский профиль здоровья (NHP), для оценки уровня и качества жизни у людей с заболеваниями эндокринологического профиля; Опросник «Тип отношения к болезни» (ТОБОЛ), для определения типов реагирования на болезнь у пациентов с эндокринологическими заболеваниями.

Результаты

Общий анализ уровня депрессии у пациентов с эндокринологическими заболеваниями показал, что симптомы депрессии выявлены у 28 пациентов, что составляет 40% случаев от всей группы испытуемых. Симптомы клинически выраженной депрессии отмечаются у 10 человек из группы, что составляет 14,2% случае, а сублиническая депрессия диагностирована у 18 человек из группы пациентов эндокринологического профиля, что составляет 25,7% случаев от всей выборки испытуемых. Также общий анализ уровня депрессии показал, что у 42 пациентов отсутствуют достоверно выраженные симптомы депрессии, что в процентном соотношении составляет 60% от всей группы пациентов с эндокринологическими заболеваниями. Среднее значение уровня депрессии по шкале HADS у пациентов с эндокринологическими заболеваниями составляет 6,4 ± 3,2 баллов.

Таблица 1. - Сравнительный анализ распространенности тревоги и депрессии у пациентов с эндокринологическими заболеваниями

Степень выраженности симптомов	Уровень тревоги	Уровень депрессии
Клинически выраженная	12 (17,1%)	10 (14,2%)
Субклинически выраженная	17 (24,2%)	18 (25,7%)
Нормальный уровень	41 (58,5%)	42 (60%)
Среднее значение	6,8 ± 3,5	6,4 ± 3,2

Общий анализ качества жизни у пациентов с эндокринологическими заболеваниями выявил следующие средние значения по показателям: энергичность 34,09±32,5 баллов, болевые ощущения 16,8±23,9 баллов, социальная изоляция 13,4±18,2 баллов, физическая активность 15,5±17,8 баллов, эмоциональные реакции 17,2±18,2 баллов, сон 29,5±24,6 баллов. Таким образом, полученные данные позволяют утверждать, что у пациентов эндокринологического профиля в большей степени страдают такие показатели качества жизни, как энергичность и сон, а следующие параметры, в которых также отмечаются снижение – это болевые ощущении и эмоциональные реакции [4, 6].

Таблица 2 - Влияние болезни на различные сферы жизни у пациентов эндокринологического профиля

Сферы жизни	Пациенты, признающие отрицательное влияние болезни на качество жизни
Работа (выполнение оплачиваемого труда)	32 (45,7%)
Ведение домашнего хозяйства (уборка, приготовление пищи)	24 (34,2%)
Участие в общественной жизни (встречи с друзьями и др.)	28 (40%)
Домашняя жизнь (взаимодействие с другими членами семьи)	19 (37,1%)
Половая жизнь	26 (37,1%)
Любимые занятия, увлечения	26 (37,1%)
Полноценный отдых (сезонный, отдых в выходные дни)	39 (57,7%)

Основываясь на полученных данных, мы можем сделать вывод о том, что у наибольшего числа пациентов эндокринологического профиля из нашей исследуемой группы, заболевание оказывает влияние на такие показатели как: полноценный отдых (сезонный, отдых в выходные дни), работа (выполнение оплачиваемого труда), участие в общественной жизни (встречи с друзьями и др.), половая жизнь и любимые занятия, увлечения [8].

Основываясь на полученных данных, можно предположить, что у пациентов с эндокринологическими заболеваниями чаще возникают дезадаптивные формы отношения к заболеванию, которые проявляются в интрапсихической направленности личностного реагирования на болезнь и непосредственно обуславливают нарушения социальной адаптации больных с этими типами реагирования [7]. Все это может приводить к ухудшению общесоматического состояния пациента.

Таблица 3 - Анализ распространенности преобладающих типов отношения к болезни у пациентов с эндокринологическими заболеваниями

Тип отношения к болезни	Число пациентов	Процентное соотношение
Чистые типы	**43**	**65,1%**
Неврастенический	7	10,6%
Тревожный	6	9%
Сенситивный	5	7,5%
Апатический	2	6%
Ипохондрический	1	1,5%
Гармоничный	11	16,6%
Эргопатический	7	10,6%
Анозогнозический	4	6%
Смешанные типы	**23**	**34,8%**
Неврастенический, ипохондрический	3	4,5%
Тревожный, ипохондрический	5	7,5%
Тревожный, неврастенический	2	3%
Тревожный, сенситивный	2	3%
Тревожный, паранояльный	1	1,5%
Неврастенический, дисфорический	1	1,5%

Таким образом, можно предположить, что у пациентов эндокринологического профиля (стаж болезни у которых находится в границах до 3-х лет) – чаще отмечаются неадаптивные формы реагирования на болезнь с преимущественно тревожным типом реагирования. У пациентов, у которых стаж болезни выше 3-х лет, чаще выявляются адаптивные формы реагирования: гармоничный тип реагирования, а также смешанный анозогнозический, эргопатический тип реагирования (рис.1).

Рис 1. - Сравнительный анализ адаптивных и неадаптивных типов отношения к болезни в общей группе пациентов эндокринологического профиля

Таким образом, можно предположить, что у пациентов эндокринологического профиля стаж болезни которых находится в границах до 3-х лет – чаще отмечаются неадаптивные формы реагирования на болезнь с преимущественно тревожным типом реагирования. У пациентов, у которых стаж болезни выше 3-х лет, чаще выявляются адаптивные формы реагирования: гармоничный тип реагирования, а также смешанный анозогнозический, эргопатический тип реагирования.

Проведенное исследование показало, что у пациентов с эндокринологическими заболеваниями наблюдается низкий уровень качества жизни, и что, чем выше уровень тревоги и депрессии, тем хуже показатели качества жизни. Также выявлен высокий процент пациентов, которые признают отрицательное влияние болезни на различные сферы жизни. У пациентов эндокринологического профиля превалируют неадаптивные формы реагирования на болезнь и также отмечаются различия по половому признаку: у женщин преобладают неадаптивные формы реагирования на болезнь, а у

мужчин – адаптивные формы реагирования на болезнь. Уровень тревоги и депрессии у пациентов эндокринологического профиля выражен в пределах нормативных значений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Дифференциальная диагностика эндокринных заболеваний / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская // Медицина. – 2002. – С. 672 – 682.
2. Бахтадзе Т.Р. Психоэмоциональные расстройства при некоторых эндокринных заболеваниях и сахарном диабете / Т.Р. Бахтадзе, О.М. Смирнова, А.О. Жуков // Сахарный диабет. – 2004. – № 2. – С. 54-59.
3. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Карпова Э.Б., Вукс А.Я. Психологическая диагностика отношения к болезни (Пособие для врачей. – Санкт-Петербург, 2005. – 33 с. – URL: http://www.medpsy.ru/library/library122.pdf (дата обращения: 12.11.2020). – Текст: электронный.
4. Герасимова О.Б. Изучение качества жизни больных эндокринной патологией в условиях крупного промышленного региона (на примере Саратовской обл.) / О.Б. Герасимова // Российская государственная библиотека – Саратов, 2004. – С.16.
5. Ковалев В.В. Роль психического фактора в происхождении, течении и лечении соматических болезней / В.В. Ковалев // — М.: Медицина, 1972. - №2. – С.23 – 29.
6. Лебедева Л. С. «Качество жизни»: ключевые подходы и структура понятия //Мониторинг общественного мнения: Экономические и социальные перемены. 2018. № 4. С. 68—80.
7. Мэй Р. Открытие бытия / Р. Мэй. // М.: Институт Общегуманитарных Исследований, 2004. - 200 с.
8. Савченко Т.Н., Головина Г.М. Субъективное качество жизни: подходы, методы оценки, прикладные исследования. - М.: Издательство Института Психологии РАН. - 2006. - 168 с.
9. Bradley C. Importance of Differentiating Health Status from Quality of Life // The Lancet. - 2001. - № 357. - P. 7-8.

ГЕСТАЦИОННЫЙ ПИЕЛОНЕФРИТ: ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

[1,2]Калиниченко Д.А., [1,2]Деговцов Е.Н., [2]Зубенко Л.А., [1]Клинков В.А., [1]Павлов С.С., [1]Божаканов Н.М.

[1] ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Кафедра госпитальной хирургии им. Н.С. Макохи

[2]БУЗОО Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, Урологическое отделение

Автор для переписки:

Деговцов Евгений Николаевич – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной хирургии им. Н.С. Макохи ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», https// orcid.org/0000-0003-0385-8232, e-mail: edego2001@mail.ru; телефон: +7 913 971 32 73

Резюме

Проблема воспалительных заболеваний почек у беременных остается животрепещущей как в урологической, так и в акушерской практике, неонатологии. За последние 20 лет в России число пациенток с инфекционно-воспалительной патологией почек возросло в 3,6 раза. Данная патология встречается как во время вынашивания, так и непосредственно во время родов и после. Отмечается ряд предрасполагающих факторов, повышающих риск возникновения гестационного пиелонефрита (ГП): воспалительные заболевания урогинетальной сферы в анамнезе, частая смена половых партнеров и прочее. В патогенезе развития воспалительных заболеваний мочевыводящих путей во время гестации большое значение имеют особенности, свойственные нормальному течению беременности: изменение гормонального фона, рост беременной матки, изменение иммунного ответа организма и т.д. **Цель**: Изучить особенности клинического течения, диагностики и лечения пациенток с гестационным пиелонефритом на материале клинических историй болезни. **Материалы и методы**: Нами

проведен ретроспективный анализ 441 историй болезни пациенток с ГП, находившихся на стационарном лечении в урологическом отделении БУЗОО ГК БСМП № 1 с 2001 по 2020 гг. **Результаты**: В проведенном исследовании на базе урологического отделения БУЗО ГК БСМП №1 с 2001 по 2020 гг. нами установлены некоторые особенности данного патологического процесса. Наиболее часто гестационный пиелонефрит наблюдается у первобеременных во 2-м и 3-м триместрах беременности. Чаще встречаются серозные формы воспаления. Преимущественной стороной поражения является правая почка. Предрасполагать к развитию ГП может наличие предшествующих воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы. Наиболее частыми клиническими проявлениями заболевания являются: болевой синдром на стороне поражения и лихорадка. Дизурические проявления встречаются гораздо реже. Диагностическими критериями ГП можно считать: определение симптома сотрясения поясничной области на стороне поражения, повышение уровня лейкоцитов периферической крови, лейкоцитурия. **Заключение**: Гестационный пиелонефрит остается одной из насущных проблем современной урологической практики. Использование алгоритма диагностики и лечения, и настороженное отношение к беременным с воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей, позволяет уменьшить риск развития осложнений этого заболевания.

Ключевые слова: гестационный пиелонефрит, пиелонефрит, стент, чрескожная перкутанная нефростомия, декапсуляция почки.

Сокращения

ГП – гестационный пиелонефрит

МВП – мочевыводящие пути

МРТ – магнитно-резонансная томография

СД – сахарный диабет

ССПО – синдром сотрясения поясничной области

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗДГ – ультразвуковая допплерография

ЧЛС – чашечно-лоханочная система

ЧПНС – чрескожная перкутанная нефростомия

Введение

Проблема гестационного пиелонефрита остается одной из актуальных в современной урологической практике. Это связано с распространенностью данной нозологии, быстрым развитием деструктивных изменений в почечной паренхиме, осложнениями гестации, сопровождающими данную патологию и отсутствием единых взглядов на тактику ведения пациенток.

Гестационный пиелонефрит – неспецифический инфекционно-воспалительный процесс, развивающийся во время беременности, с первоначальным поражением интерстициальной ткани почки, чашечно-лоханочной системы, а также канальцев почек, где в последующем в патологический процесс вовлекаются и клубочки, и сосуды почек.

Из числа всех беременных чаще пиелонефритом болеют первородящие. Это связано с недостаточностью адаптационных механизмов к тем изменениям (иммунологическим, гормональным), которые свойственны организму женщины во время гестации. Объясняется это еще и более выраженным тонусом мышц передней брюшной стенки, изменением топографо-анатомических взаимоотношений органов брюшной полости [1].

Частота заболевания может повышаться при неупорядоченности половой жизни, при частой смене половых партнеров, несоблюдении правил половой и личной гигиены, при наличии в анамнезе воспалительных заболеваний органов малого таза и мочевыводящих путей, аномалиях развития органов мочевого тракта, сопутствующем уролитиазе. Восходящее распространение инфекции очень часто встречается при бактериальном вагинозе. Так же имеет немаловажное значение длительное применение комбинированных оральных контрацептивов. Это может приводить к тому, что pH влагалищного секрета изменяется до 5,5-7,0. В результате этого защитная функция влагалищного секрета снижается, образуется благоприятная среда для размножения микроорганизмов [2].

Возбудителем в основном (65%) являются микроорганизмы из группы энтеробактерий и энтерококк (23%). До родов в посевах мочи чаще можно определить рост кишечной палочки. А у родильниц как правило, энтерококк. Реже встречаются стафилококк, синегнойная палочка и др [3].

Есть несколько путей проникновения микроорганизмов в органы мочевыводящих путей: гематогенный, уриногенный, лимфогенный. Если рассматривать гематогенный путь, то это объясняется тем, что изначально в организме имеется очаг хронической инфекции. Это могут быть хронические заболевания в малом тазу, фурункул, кариозные зубы, хронический тонзиллит и т.д. С током крови возбудитель попадает в почку, где чаще всего вызывает гнойно-деструктивный процесс с образованием абсцесса или карбункула. Лимфогенный путь проникновения маловероятен. Это обусловлено тем, что отток лимфы при отсутствии воспаления в почках имеет направление от почек, а не наоборот. Ретроградный отток лимфы может произойти только при лимфадените, который может сопровождать деструктивные формы ГП [4]. Уриногенный, он же восходящий путь, может развиваться при распространении инфекции по ходу уретры в мочевой пузырь, а далее по мочеточникам в почки. Для развития пиелонефрита наличие только одного инфекционного агента недостаточно. Для этого необходимо еще и нарушение уро- и гемодинамики. В развитии данных нарушений на первый план выходит такой характерный для беременных феномен, как гормональная дискорреляция. На 5 неделе беременности концентрация эстрогена, прогестерона и глюкокортикоидов в крови незначительная, такая же, как и у небеременных. Но

уже при сроке 7-13 недель их концентрация возрастает в 19 раз. Прогестерон действует на β -рецепторы, а эстроген на α-рецепторы, локализующиеся преимущественно в верхних мочевыводящих путях (МВП). Таким образом, высокий уровень прогестерона усиливает активность β-рецепторов, и приводит к гипотонии и дискинезии верхнего мочевыделительного тракта. А эстриол, наоборот, снижает активность α-рецепторов, но реализует тот же эффект. Когда эти 2 гормона действуют комплексно, когда они находятся более или менее в одинаковой концентрации, то происходит уравновешивание противоположных направленностей действия на α- и β- рецепторы. Как только происходит нарушение этого равновесия, наступает расстройство уродинамики верхних мочевых путей, что особенно выражено во время гестации. Сначала это приводит к кратковременному гипертонусу и дискинезии, а затем гипотонии и гипокинезии в МВП. Повышенное содержание этих гормонов в крови, анатомические особенности уретры у женщин, глюкозурия, которая изменяет pH мочи в щелочную сторону, приводят к восходящему пути распространения инфекции (Е.П. Сакеев и соавт. «Хирургическая тактика и интенсивная терапия при гнойно-деструктивных формах острого пиелонефрита у беременных». //В помощь практическому врачу стр. 45). В результате тесной нейрогенной связи верхних МВП с сосудами почек, возникшие динамические нарушения влекут и к нарушению гемодинамики в почках. Так, снижение тонуса почечных вен вызывает венную почечную индурацию. Одновременно развивается спазм почечных артерий. Это способствует развитию гипоксии в данных анатомических структурах, а гипоксия в свою очередь усугубляет расстройство уродинамики. В результате этого образуется своеобразный порочный круг [1, 3].

Гипотония в мочевыводящем тракте затрагивает как верхние отделы, в области лоханочно-мочеточникового сегмента, так и нижние отделы, где мочеточник впадает в мочевой пузырь. Эти изменения способствуют развитию пузырно-мочеточниковых и пиело-венозных рефлюксов. При пузырно-мочеточниковых рефлюксах содержимое мочевого пузыря попадает в полость мочеточника, где уже за счет снижения защитной функции уроэпителия, наличия pH 5,5-7.0, происходит активный рост и размножение микроорганизмов. При пиело-венозных рефлюксах происходит разрыв свода чашечек, которая приводит к мочевой инфильтрации паренхимы почек. В итоге возникает нарушение кровообращения в органе, что проявляется ее гипоксией. В случае локализации микроорганизмов в верхних МВП, пиело-венозные рефлюксы способствуют проникновению возбудителей непосредственно в ток крови. Далее эти возбудители через большой круг кровообращения возвращаются в почку, где к этому времени уже созданы все условия для развития воспаления [7].

Нарушение уродинамики возникает и в результате воздействия механических факторов. В ряде случаев частое развитие пиелонефрита справа связано с тем, что правая овариальная вена имеет свои особенности. Она помимо того, что варикозно расширена, впадает в каудальную часть нижней полой вены, еще и имеет общий соединительнотканный футляр с правым мочеточником [1, 4]. Такая особенность этой вены будет сохраняться и после родов. Эта вена начинает сдавливать правый мочеточник, образуя таким образом механический компонент обструкции. Сдавление стенки мочеточника приводит к дополнительной ишемизации его стенки. Развивается гипоксия в данном анатомическом сегменте. А гипоксия всегда сопровождается пролиферативными изменениями, вплоть до образования рубцовой ткани. Все это, в конечном счете, приводит к нарушению пассажа мочи из почки, повышению давления выше места обструкции. Так же нарушение пассажа мочи, при прогрессировании беременности, связано с механическим воздействием беременной матки на мочевыводящие пути.

Еще одним немаловажным патогенетическим звеном является неадекватный иммунный ответ со стороны организма женщины. Это связано как с самой беременность, которая всегда сопровождается иммуносупрессией, так и повышенной концентрацией в крови глюкокортикоидов. Из-за этого воспалительный процесс имеет склонность к распространению. Поэтому беременные нуждаются в срочной медицинской помощи, пока не возник уросепсис [6].

Клиническая картина гестационного пиелонефрита может провляться в виде острой или хронической формы. Обострение хронической формы будет протекать как острый процесс.

При острой форме на первое место выходят признаки общего инфекционного процесса. Превалирует интоксикационный синдром. Это обычно проявляется в виде озноба, высокой температурной реакции, потливостью, нередко тошнотой и возможно даже рвотой. В последующем к таким симптомам добавляются и локальные признаки. К ним можно отнести боль в области поясницы. Боль чаще бывает тупой, ноющей, пульсирующей. Она может иррадиировать во внутренню поверхность бедра, половые губы. При вдохе или кашле эта боль усиливается. Отмечается учащение частоты дыхательных движений и пульса. Характерны также жажда, вялость и адинамия [8].

Клиническая картина имеет характерные черты в зависимости от триместра беременности. Они обусловлены характером и степенью нарушения пассажа мочи. В первом триместре симптоматика очень яркая. Наблюдаются выраженные боли с иррадиацией. А во втором и третьем триместрах, соответственно, наоборот. Объяснить это можно тем, что даже чрезмерно нарушенный пассаж мочи не сможет вызвать такого сильного повышения внутрилоханочного давления, ибо беременность сопровождается компенсаторной дилатацией верхних МВП [2, 4, 11].

Для качественной этиотропной терапии решающее значение имеет верификация микробной флоры и установление ее чувствительности к антибактериальным препаратам. Критериями качественно выполненного микробиологического исследования является, обнаружение в двукратном посеве мочи, одного и того же возбудителя, в диагностически значимом диапазоне. К лабораторно-диагностическим признакам обязательно относятся: бактериурия (≥10*5 КОЕ/мл); лейкоцитурия; олигурия; гиперстенурия; протеинурия не выше 1 г/л; цилиндрурия, микрогематурия; лейкоцитоз в общем анализе крови со сдвигом лейкоцитарной формулы влево; умеренное снижение уровня гемоглобина; повышение СОЭ; увеличение уровня билирубина; креатинина; мочевины. Важно помнить, что для беременных женщин характерен физиологический лейкоцитоз. И этот показатель может достигать до $11{,}0\times10^9$/л. Поэтому при воспалительных заболеваниях уровень лейкоцитов повышается выше этой отметки. Что касается протеинурии, то она может быть как истинной, так и ложной. Ложная протеинурия тесно связана с микрогематурией и лейкоцитурией. Если в мочевом осадке отсутствуют форменные элементы в достаточном количестве, то протеинурия будет считаться истинной. Немаловажно и количественный показатель. При пиелонефрите уровень протеинурии составляет меньше 1 г/л [8]. При гломерулонефрите, с которым часто проводят дифференциальную диагностику уровень протеинурии значительно выше, этот показатель соответствует более 3 г/л. Уровень мочевины в крови повышается, как правило, уже при осложненных формах (апостематозный нефрит, карбункул и абсцесс почки).

Наиболее информативными критериями тяжести заболевания являются показатели свертывающей системы крови и иммунологических тестов, лейкоцитарный индекс интоксикации и содержание среднемолекулярных пептидов. Уровень прокальцитонина более 2 мг/мл свидетельствуют о высокой степени генерализации гнойно-деструктивного процесса.

Изменения гемостаза при остром гнойном процессе в почках характеризуют картину прогрессирующей гиперкоагуляционной фазы ДВС синдрома с диссонансом в прокоагулянтном звене и начальными признаками коагулопатии потребления [9].

При проведении инструментальных методов диагностики нужно всегда помнить о том, что беременные относятся к особому контингенту лиц. Проведение радиоизотопных, рентгенологических (обзорная и экскреторная урография) методов нежелательны, а то и противопоказаны, из-за их отрицательного действия на плод [6]. В связи с этим на первый план выходит ультразвуковая диагностика (УЗИ). Уже на этом этапе появляется возможность выявить те структурные нарушения в почках и МВП, которые будут свидетельствовать в пользу пиелонефрита. На УЗИ можно определить размер пораженной почки, соотношение коркового и мозгового веществ, расширение ЧЛС, снижение эхогенности почечной паренхимы. Однако ультразвуковые признаки не всегда могут выявить переход серозной формы заболевания в гнойную. По этой причине в последнее время все больше и больше применяют такой метод, как ультразвуковая допплерография (УЗДГ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). При УЗДГ немаловажным является определить степень нарушения кровотока в органе. Это имеет большое значение при обследовании пациенток с деструктивными формами гестационного пиелонефрита, особенно с карбункулами почки. Формирование карбункула связано с гематогенным распространением бактериальных эмболов с обтурацией ими мелких артериальных ветвей. В этом участке возникает ишемия с последующим образованием некротического детрита. На УЗДГ в центре такого очага будет отсутствовать кровоток. А по периферии будет определяться усиление периферического сосудистого сопротивления капилляров почек [8]. МРТ не рекомендуют проводить в первом триместре. Но вполне возможно использовать данный метод во втором и третьем триместрах. МРТ-признаки: деформация наружного контура почки или почечного синуса. Локальное утолщение паренхимы. Толщина паренхимы почки более 20 мм; она имеет неоднородность плотности; определяется гидронефроз или уретерогидронефроз с очагами ишемии в корковом слое; определяются очаги ишемии или деструкции в утолщенной паренхиме почки [3].

Основные принципы терапии. Беременных и родильниц с острым гестационным пиелонефритом следует лечить в стационарных условиях. И в первую очередь необходимо восстановить нарушенный пассаж мочи. Начало антибактериальной терапии состоит в эмпирическом назначении препаратов, в дальнейшем их ротация возможна исходя из данных микробиологического исследования. Оптимальный подбор противомикробных препаратов осуществляется из срока гестации. В первом триместре целесообразно назначить ингибитор-защищенные аминопенициллины (Амоксициллин /клавуланат 0,625 г. 3 р/д - per os; 1,2 г. 3 р/д – парентерально). А во II и III триместрах, когда в основном закончен органогенез и начинает функционировать плацента, спектр препаратов разрешается расширить: цефалоспорины, макролиды, а в качестве 2 этапа терапии могут быть использованы и нитрофураны. (Цефуроксим аксетил 0,25-0,5 г. 2 р/д – per os; Цефтриаксон 0,375-0,625 г. 3 р/д – per os, 1,2 г. 3 р/д – парентерально) [5]. После родов препаратами резерва являются карбапенемы, фторхинолоны, ко-тримоксазол, нитрофураны. Но во время их приема в послеродовом периоде нужно приостановить грудное вскармливание. Также применяется дезинтоксикационная, противо-воспалительная, симптоматическая терапии.

Восстановить отток мочи можно разными методами. Одним из самых простых и неинвазивных является позици-

онная дренирующая терапия. При сохранении дилятации ВМП, сопровождающихся клиническими проявлениями ГП, и при отсутствии очагово-гнойного поражения почек, следует использовать инвазивные методы (ретроградная катетеризация почки, постановка мочевого катетера типа «stent», чрескожная перкутанная нефростомия) [10].

Если состояние пациентки не стабилизируется, процесс деструкции прогрессирует – выполняют хирургическое лечение. Обязательным этапом операции является декапсуляция почки. Далее производят иссечение очагов гнойной деструкции. Если объем поражения почки 2/3 или даже больше, то поднимается вопрос о нефрэктомии. Этот вопрос решается консилиумом врачей.

Общепринятыми показаниями к нефрэктомии являются:

1) тотальное поражение почки апостемами и карбункулами с абсцедированием и гнойным расплавлением почечной паренхимы;

2) тяжелые септические осложнения угрожающие жизни матери и плода. К таким осложнениям относят: гепаторенальный синдром, полиорганная функциональная недостаточность;

3) начальные признаки бактериемического шока;

4) острый гнойно-деструктивный пиелонефрит на фоне СД и обусловивший его декомпенсацию;

5) неэффективность ранее выполненной нефростомии когда, несмотря на дренирование почки и массивной антибактериальной, дезинтоксикационной терапии отмечается прогрессирование воспалительного процесса и его грозных осложнений;

6) повышение уровня прокальцитонина более 2 мг/мл.

Материалы и методы: С 1991 года на базе отделения урологии БУЗОО ГК БСМП № 1 создан городской центр по оказанию медицинской помощи беременным с патологией органов мочевыводящей системы. Нами проведен анализ историй болезни пациенток с 2001 по 2020 гг.

За период с 2001 по 2020 г. в отделение было госпитализировано 7169 беременных с гестационным пиелонефритом. При этом максимальное количество данных пациенток отмечено в 2010 году – 504, а наименьшее в 2001 – 192. В среднем ежегодно пролечивалось 358,5 беременных с воспалительными заболеваниями почек. За эти годы прооперировано 443 беременных, у 89 из них была выполнена нефрэктомия, что составило 20,1 %.

Нами было проанализировано 441 история болезни пациенток с гестационным пиелонефритом, находившихся на лечении в урологическом отделении БУЗОО ГК БСМП № 1 г. Омска.

Результаты исследования.

Анализ историй болезни показал, что возраст пациенток варьировал от 14 до 41 года. Средний возраст составил 25,2. При этом пациентки в возрасте до 20 лет составили 13,6%, от 21 до 30 лет – 72,3% и старше 31 год - 14,1%. Отмечалась разная длительность течения заболевания до момента поступления в приемное отделение: большую долю составили беременные с длительностью заболевания более 3 суток – 164 (37,3%) и до 12 часов от момента заболевания – 104 (23,6%). Досуточная клиника была присуща 63 женщинам (14,1%), от суток до двух – 68 (15,5%) и от двух до трех суток – 41 пациентке (9,5%). На догоспитальном этапе 16,4% (72) пациенток были подвергнуты лечению, из них самолечением занимались 55,6% (40), 13,9% (11) проходили амбулаторное лечение у терапевтов и урологов по месту жительства. 12 (16,7%) пациенток лечились у гинекологов женских консультаций и роддомов.

Первобеременных было 69,1% (304), вторая беременность отмечена у 24,5% (109), третья у 4,5% (20) и четвертая у 1,8% (8).

Гестационный пиелонефрит в первом триместре был диагностирован нами у 52 (11,8%) пациенток, во втором триместре у 203 беременной (45,9%) и в третьем триместре у 186 (42,3%) женщин.

Серозные формы пиелонефрита отмечены у 419 беременных (95%), апостематозный нефрит у 8 (1,8%), карбункулы почек в 14 наблюдениях (3,2%).

Гестационный пиелонефрит был диагностирован нами в первом триместре у 54 (12,3%) пациенток, во втором триместре 203 (45,9%) и в третьем триместре 184 (41,8%).

Наиболее часто преимущественной стороной поражения была правая - 274 (62,3%) наблюдений, левосторонних пиелонефритов было 81 (18,2%) и двухстороннее поражение отмечено у 86 пациенток (19,5%).

У 141 (31,8%) беременных в анамнезе были указания на наличие урологической патологии. При этом большую часть – 86 наблюдений (61,4%) составил пиелонефрит, аномалии мочевыводящих путей присутствовали у 26 (18,6%), цистит в 24 случаях (17,1%) и мочекаменная болезнь имела место у 3 женщин (2,9%).

Гинекологический анамнез был отягощен воспалительными заболеваниями у 30 пациенток (6,8%).

Наиболее частым симптомом обратившихся больных с гестационным пиелонефритом явился болевой синдром, наблюдавшийся у 341 (77,3%) беременных, при этом выраженность его чаще была умеренной 80,6% (273), реже встречались пациентки с незначительным – 10,6% (36) и выраженным 8,8% (30) болевым синдромом. Боли чаще, в 91,8% (312) случаях, локализовались в поясничной области на стороне преимущественного поражения. Значительное реже пациентки жаловались на боли внизу живота – 4,7% (17), и в подреберье и фланковых областях 3,5% (12). Подъем температуры тела был отмечен у 215 больных (49,1%), фебрильная лихорадка зафиксирована у 164 беременных (75,9%), а подъем температуры тела до субфебрильных цифр у 51 (24,1%). У 33,3% беременных (72) лихорадка сопровождалась ознобом. У 89 женщин (20%) в клинической картине присутствовала дизурия.

Большая часть больных гестационным пиелонефритом 68,6% (303) поступили в удовлетворительном состоянии. Среднетяжелое состояние было зафиксировано у 30,5% (133). И лишь 4 беременных из 441 (0,9%) поступили в тяжелом состоянии.

При поступлении у пациенток в 216 случаях (49,1%) была отмечена болезненность при пальпации области почек. При этом выраженная болезненность была зафиксирована у 147 беременных (67,6%), а у 70 (32,4%) пальпация была слабо болезненна. Положительный ССПО на стороне поражения выявлен в 251 наблюдениях (57,3%). Выраженность ССПО была различной. Слабовыраженный и выраженный ССПО встречались с равной частотой в 50% случаев (по 125 пациенток).

Средний уровень лейкоцитов периферической крови в анализируемой группе был 11,15±3,6*10^3/л. Лейкоцитоз свыше 10,0*10^3/л встречался в 56,4% наблюдений (249). Уровень лейкоцитов периферической крови на границе с 10,0 до 12,0*10^3/л был отмечен в 36,3% (90), с 12,0 до 17,0*10^3/л в 51,6% (128), с 17,0 до 20,0*10^3/л – 7,3% (17), и свыше 20,0*10^3/л был зафиксирован у 13 пациенток (4,8%). Нами также был проанализирован лейкоцитарной индекс интоксикации в модификации Рейса. Средний ЛИИ среди наблюдений составил 4,2±1,9. Показатель ЛИИ свыше 4,0 был отмечен у 201 пациентки (45,5%).

Достаточно характерным признаком была лейкоцитурия выявленная у 417 пациенток при поступлении (94,5%), при этом пиурия фигурировала в анализах у 160 беременных (38%).

Всем пациенткам при поступлении проведено УЗИ почек. У 46,4 % обследованных по УЗИ выявлена пиелоэктазия. Бактериологическое исследование мочи выполнено в 388 наблюдениях. При этом роста микрофлоры не выявлено в 45,9% (178). Идентифицированная микрофлора распределилась следующим образом: стрептококки 41% (86); кандида – 22,9% (48); кишечная палочка – 15,2% (32); золотистый стафилококк 13,3% (28); клебсиелла – 5,7% (12), протей – 1,9% (4).

Тактика ведения пациенток с ОГП. Накопленный опыт подтверждает правомерность следующей лечебной тактики: каждую беременную в обязательном порядке осматривает консилиум в составе заведующих урологическим, гинекологическим, хирургическим и терапевтическим отделениями. Пациенток в состоянии "средней тяжести" или "тяжёлом" госпитализируют в ПИТ урологического отделения или отделение гнойно-септической реанимации соответственно, где осуществляют весь комплекс лечебно-диагностических мероприятий с почасовым клинико-лабораторным контролем. При отсутствии признаков очагово-гнойного поражения почки и пиелокаликоэктазии свыше 20 мм (при УЗИ) и наличии выраженных клинических проявлений (болевой синдром, лихорадка), дренируют полостную систему почки (ретроградная катетеризация или катетер типа "stent", чрезкожная перкутанная нефростомия), проводят комбинированную антибактериальную и активную детоксикационную терапию на фоне динамического наблюдения беременной урологом, реаниматологом, акушером-гинекологом, с УЗ-контролем каждые 12 часов. Решение о проведении рентгенологического обследования также принимается консилиумом. При нарастании признаков гнойной интоксикации, деструкции почки (при УЗИ) – выполняют хирургическое лечение (декапсуляция почки, иссечение очагов гнойной деструкции, нефростомия или нефрэктомия). В последние годы возросла диагностическая роль магнитно-резонансной томографии. Данное исследование позволяет определиться с наличием и объемом деструктивных очагов в паренхиме почек, наличием ретенционных изменений полостной системы, исключив при этом лучевую нагрузку на организм матери и плода, медицинский персонал.

Из 441 проанализированных случаев консервативно удалось пролечить 391 пациенток (89,1%). Всего 49 беременным потребовалось то или иное вмешательство; в основном требовалось дренирование верхних мочевых путей (выполнено 38 постановок стент-катетеров, и 4 ЧПНС, соответственно 79,2% и 8,3%); выполнено 4 декапсуляции почки (8,3%) и 21 нефрэктомии (4,2%). 26 больным выполнялась лечебная катетеризация почки. В лекарственной терапии в основном 70,5% (310) использовались цефалоспорины 3 поколения, сультасин 17,7% (79), карбапенемы 9,5% (42) и в 2,3% (10 наблюдений) удалось обойтись назначением канефрона в монотерапии. Средний койко-день в наблюдении составил 7,5±2,7 дней (минимальный срок госпитализации составил 1 день, максимальный – 21).

Обсуждение полученных результатов: В проведенном исследовании на базе урологического отделения БУЗОО ГК БСМП № 1 с 2001 по 2020 гг. нами были проанализированы 441 история болезни пациенток с гестационном пиелонефритом, находившихся на стационаром лечении и установлены особенности данного патологического процесса. Наиболее часто гестационный пиелонефрит наблюдается у первобеременных (69,1%) во 2-м и 3-м триместрах беременности (87,7%). Чаще встречаются серозные формы воспаления, по сравнению с деструктивными (95%). Преимущественной стороной поражения является правая почка (62,3%). Предрасполагать к развитию ГП может наличие предшествующих воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы, в частности – пиелонефрита (61,4%).

Наиболее частыми клиническими проявлениями заболевания являются: болевой синдром на стороне поражения (77,3%) и лихорадка (49,1%). Дизурические проявления встречаются гораздо реже, всего в 20% наблюдений.

Диагностическими критериями ГП можно считать: определение ССПО на стороне поражения (положителен в 57,3%), повышение уровня лейкоцитов

периферической крови (56,4%), лейкоцитурия (94,5%). Микробным агентом, чаще всего высеваемым из мочи, явился стрептококк (41%).

Заключение: Гестационный пиелонефрит остается одной из насущных проблем современной урологической практики. Использование алгоритма диагностики и лечения, и настороженное отношение к беременным пациенткам с воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей, позволяет уменьшить риск развития осложнений заболевания.

Внедрение в практику приказа № 699, предусматривающего наличие городского центра по лечению патологии мочевыводящих путей и взаимодействие различных служб (отделений экстрагенитальной патологии, женских консультаций, амбулаторных урологов и гинекологов) позволило снизить количество деструктивных форм и уменьшить число выполняемых органоуносящих оперативных пособий.

Использование в диагностической практике УЗ-сканеров экспертного класса и МРТ диагностики позволяет четко дифференцировать форму воспаления почечной ткани, не создавая лучевую нагрузку на организм матери и плода.

Применение методов внутреннего (стент) и наружного дренирования (ЧПНС) мочевыводящих путей дает возможность, в ряде случаев, избежать открытых вмешательств.

Использование в междисциплинарной практике единых подходов к пониманию проблемы, лечению и профилактике инфекций верхних мочевых путей, позволит уменьшить частоту и тяжесть данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1) Лопаткин, Н.А. Клинические рекомендации. Урология / Н.А. Лопаткин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 314 с.

2) Фофанов И. Ю., Ледина А. Е. «Особенности инфекционных процессов мочевывоящих путей в акушерско-гинекологической практике.//Гинекология. -2016. С. 27-30

3) Пересада О.А. Инфекции мочевыводящих путей у беременных: современные подходы к диагностике и лечению // Мед. новости. – 2015. – № 8. – С. 13–20.

4) Лоран, О. Б. Воспалительные заболевания органов мочевой системы. Актуальные вопросы / О.Б. Лоран, Л.А. Синякова. - М.: Медицинское информационное агентство, 2017. - 524 **с.**

5) Синякова Л.А. Антимикробная терапия неосложненных инфекций мочевых путей. Consilium Medicum. 2015; 16 (7): 29–33. / Siniakova L.A. Antimikrobnaia terapiia neoslozhnennykh infektsii mochevykh putei. Consilium Medicum. 2014.

6) Курбаналиев Х. Р., Чернецова Г. С. «Пиелонефрит беременных. Современный взгляд на проблемы урогинекологии. Вестник КРСУ 2017; с. 33-36

7) Шкодкин С.В. «Гестационный пиелонефрит: с чего начать?» Вестник урологии. 2019;7(3):41–46.

8) Zhuravlev VN, Frank MA, Miroshnichenko VI, Murzin MO, Uss AG, Shamuratov RSh, Gaitova MR, Tonkov IV, Uriev MM. Urological tactics in acute gestational pyelonephritis s. Ural Medical Journal. 2017;2 (146): 122-125.

9) Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Аляева Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкаря Д.Ю. М.: Медфорум; 2018: 465.

10) Somani BK, Dellis A, Liatsikos E, Skolarikos A. Review on diagnosis and management of urolithiasis in pregnancy: an ESUT practical guide for urologists. World J Urol. 2017;35(11):1637–1649

11) Urologiya. Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii [Urology. Russian Clinical Guidelines]. Pod red. [Ed.] Alyaev YuG, Glybochko PV, Pushkar DYu. Moscow: Medforum; 2018: 465. (In Russ)/

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О МЕТАПЛАСТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА: ОТ МОРФОЛОГИИ И МОЛЕКУЛЯРНОГО ПРОФИЛЯ К КЛИНИЧЕСКИМ АСПЕКТАМ

Степанченко М.А.[1], Мозговой С.И.[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Мозговой Сергей Игоревич, д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России 644099, г. Омск, ул. Партизанская, 20, ogmapath@mail.ru

Резюме:

Рак желудка по-прежнему занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний, соответственно вторичная его профилактика является одной из актуальных проблем в медицине. В 90% случаев стартовой площадкой для развития рака желудка является атрофия слизистой оболочки желудка. Метаплазия слизистой оболочки желудка также относится к атрофическим изменениям, поскольку утрачивается физиологическая функция желез. В настоящий момент из всего спектра метаплазий слизистой оболочки желудка в рутинной практике оценивается только кишечная метаплазия без учета уже описанных к данному моменту UACL (Ulcer Assosciated Cell Line), пилорической, псевдопилорической и SPEM (spasmolytic peptide expressing metaplasia) метаплазии, что негативно сказывается на предиктивном аспекте оценки гастробиоптатов. Вопрос о видах метаплазии пилорического типа, их дефинициях, методах оценки и прогностической ценности будет рассмотрен в рамках данного обзора литературы.

Ключевые слова: Рак желудка, Хронический гастрит, метаплазия слизистой оболочки желудка, Псевдопилорическая метаплазия, SPEM.

Введение

Несмотря на многолетние усилия по разработке методов диагностики и лечения, рак желудка по-прежнему занимает первые места в структуре заболеваемости и смертности. Тем не менее, намечается положительная тенденция, и рак желудка сместился с третьего на четвёртое место в структуре смертности от онкологических заболеваний в мире, и 3 место в структуре смертности от онкологических заболеваний. В Российской Федерации за 2020 год выявлено 1126467 новых случаев рака желудка [11], и 796675 летальных случаев. Ранняя диагностика предраковых изменений с использованием современных классификаций призвана обеспечить реализацию вторичной профилактики, представляющей собой комплекс мер, направленных на выявление заболеваний с предупреждением их дальнейшего развития. С целью вторичной профилактики рака желудка в 1996 году опубликована модифицированная Сиднейская система оценки воспаления слизистой оболочки желудка, а вслед за ней в 2008 году - система OLGA (Operative Link for Gastric Assessment). С точки зрения предиктивной оценки модифицированная Сиднейская система значительно уступает классификации OLGA, которая помимо оценки степени воспаления, позволяет оценить стадию атрофии слизистой оболочки желудка.

В настоящий момент не проводится рутинной оценки псевдопилорической метаплазии в гастробиоптатах, что может искажать предиктивный аспект морфологической оценки.

Историческая справка

Метаплазии слизистой оболочки желудка описывались патологоанатомами еще в XIX веке, а на исходе XX века Lee et al. [12] был впервые отмечен феномен так называемой «псевдопилорической метаплазии». Тогда этот феномен выделили в аспекте естественного течения хронического гастрита с циклами повреждения и репарации, и обратили внимание на появление нескольких клеток и даже линий клеток, которые были ассоциированы. На тот момент вопрос о предиктивной или прогностической ценности этих находок не рассматривался; более подробно феномен метаплазии в желудочно-кишечном тракте стал рассматриваться начиная с 1980-х годов [9], начиная с обнаружения новой клеточной линии, связанной с репарацией.

Виды метаплазий в желудочно-кишечном тракте

UACL

В желудочно-кишечном тракте существует множество механизмов, ответственных за защиту от повреждений и последующую репарацию тканей. UACL – язвенно-ассоциированная клеточная линия впервые была обнаружена и тщательно исследована у пациентов с болезнью Крона. Многократные циклы повреждения и последующей репарации приводят к так называемой «пилорической метаплазии» слизистой оболочки кишки - феномен, характеризующийся появлением желез пилорического типа (желез с клетками с обильной пенистой, богатой муцинами цитоплазмой, и уплощёнными базально расположенными ядрами) вне антрального отдела желудка. Вслед за повреждением слизистой оболочки следует ряд изменений, направленных на ее реституцию: из основания кишечных крипт пролиферирует новая клеточная линия, образующая сначала простые, затем - более сложные по своей гистоархитектонике тубулярные структуры, стремящиеся к просвету кишки. Согласно N.Wright, в ответ на повреждение стимулируется формирование в тканях, непосредственно прилежащих к краю дефекта, ШИК-положительных «почек» клеток, в итоге полностью замещающих собой изначальный эпителий. При этом реализуется несколько молекулярных событий: возрастает и становится аберрантной экспрессия TFF-пептидов (Trefoil factor - трилистник фактор), а также гиперэкспресируются рецепторы к эпидермальному фактору роста [3, 18]. Установлено, что этот, или схожий с ним

механизм реализовывался на протяжении всего желудочно-кишечного тракта. Белки семейства TFF (TFF1, TFF2, TFF3) отмечаются характерным повторяющимся мотивом четырехмерной структуры белка, напоминающим трилистник, и в норме являются относительно органоспецифичными для отделов желудочно-кишечного тракта.Однако любопытно, что вне зависимости от места появления UACL - пищевод, двенадцатиперстная или толстая кишка - демонстрировался не органоспецифичный профиль с экспрессией всех трёх белков. Ранее, в 1993 году группа авторов опубликовала еще одну работу, в которой продемонстрировали наличие UACL в неповрежденном эпителии желудка с характерным паттерном [7]

Пилорическая и псевдопилорическая метаплазия

Взгляды на терминологию метаплазий претерпели ряд изменений: в XX веке фокусы желез антрального типа, которые встречались вне желудка, называли пилорической или желудочной метаплазией [4, 9, 18], в то время как морфологически идентичные железы в теле желудка - псевдопилорической метаплазией. Обнаружение и подробное исследование феномена UACL внесло некоторую путаницу в терминах, которая еще более усугубилась с момента открытия феномена SPEM — метаплазии с экспрессией спазмолитического пептида. С тех пор многие специалисты используют термины «пилорический» и «псевдопилорический» взаимозаменяемо, или вовсе объединяя их в одно множество. приравнивают Кроме того, многие приравнивают SPEM к псевдопилорической метаплазии на основании одинаковой морфологической картины. Более того, вплоть до настоящего времени не существует консенсуса в отношении термина SPEM, поскольку данный вид метаплазии впервые был обнаружен у животных, и использование этого термина в отношении людей не является корректным.

За последние 3 года проведен ряд исследований [5, 6, 15, 17, 20], которые в той или иной степени внесли вклад в формирование современной концепции: так, выделение того или иного вида метаплазии пилорического типа должно основываться не на локализации в желудочно-кишечном тракте, на основании данных иммуногистохимического (в рутинной практике) исследования с определением характерного профиля экспрессии (табл.1).

Экспрессия пепсиногенов в разных отделах слизистой оболочки желудка варьирует: пепсиноген 1 секретируется главными и леечными клетками слизистой оболочки тела и дна желудка, тогда как пепсиноген 2 секретируется всеми клетками слизистой оболочки желудка во всех отделах. Другой подход основывается на иммуногистохимического (ИГХ) профиле экспрессии различных белков. Так, например, любая железа в теле желудка, фенотипически определяющаяся как железа пилорического типа, в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии пепсиногена-1 (PG-1), будет отнесена к категории псевдопилорической или пилорической соответственно[16, 17].

SPEM

Отдельный вид метаплазии, которому выделяется большое внимание - метаплазия с экспрессией спазмолитического белка (SPEM). Морфологически этот вид метаплазии также неотличим от желёз антрального типа, единственный способ идентификации этого вида метаплазии - выявление экспрессии уже упоминавшегося белка TFF-2. Помимо TFF-2, клетки в данном виде метаплазии экспрессируют MUC6, муцины антрального отдела желудка, CD44v9, GSII, clusterin, а также эксклюзивный для SPEM маркёр, HE4. Существует точка зрения, что SPEM можно рассматривать как молекулярную форму пилорической и псевдопилорической метаплазии [10]. При этом авторы, придерживающиеся обеих точек зрения,

сходятся в одном - SPEM - феномен, развивающийся в слизистой оболочке после ее острого повреждения. Отсутствие стройной концепции классификации феноменов метаплазии желудка не вполне позволяют четко определить дальнейший потенциал ее развития и вносят путаницу в понимание развития репаративных изменений в слизистой оболочке желудка.

Механизмы развития метаплазий пилорического типа

В ответ на повреждение слизистой оболочки желудка, приводящее к утрате желез тела желудка, развивается цепь молекулярных событий, проиллюстрированных в ряде исследований как на животных моделях [2, 20], так и при ретроспективных исследованиях на людях [8]. В эксперименте, направленном на изучение функции белка TFF2, использованы две группы мышей - мыши с нарушенной секрецией TFF2 демонстрировали резкое увеличение секреции соляной кислоты и сниженную пролиферацию клеток в ответ на повреждение, чем мыши контрольной группы, что свидетельствует о защитной роли TFF2, проявляющейся в регуляции степени выработки соляной кислоты, и стимуляции пролиферации клеток в ответ на действие повреждающего фактора[2]. У пациентов, длительно страдающих хроническим гастритом, при исследовании биопатогенных слизистой оболочки желудка, взятых из тела, в 86% случаев была выявлена SPEM [8].

Таким образом, с учетом морфологической идентичности пилорической и псевдопилорической метаплазий, идентификацию следует производить с использованием методов гистохимия и иммуногистохимии: псевдопилорическая метаплазия, в отличие от пилорической, будет характеризоваться положительной экспрессии пепсиноген-1, отчасти сохраняя характеристики желез тела желудка.

Ассоциация псевдопилорической метаплазии с инфекцией Helicobacter pylori

В одном из первых исследований, определившего ассоциацию инфекции H.pylori с развитием псевдопилорической метаплазии, выявлена аберрантная экспрессия MUC6 и TFF2 в слизистой оболочке тела желудка в отсутствие язвенных повреждений [19]. Таким образом, получены первые косвенные доказательства влияния H.pylori на профиль экспрессии TFF2 при хроническом гастрите еще до момента формирования острого повреждения.

В 2007 году N.Yoshizawa et исследовали возникновение SPEM у монгольских песчинок, инфицированных H.pylori. На тот момент были проведены эксперименты на животных линиях, однако у на мышиных моделях было невозможно оценить взаимосвязь кишечной метаплазии и SPEM, развивающихся в ответ на инфицирование H.pylori. Результаты показали, что уже на ранних неделях после заражения в теле желудка песчанок развивалась SPEM, интенсивность которой (определявшаяся путём оценки экспрессии TFF2), снижалась по прошествии времени. Кроме того, обнаружилось, что на 24-39 неделях с дня инфицирования, среди SPEM определяются отдельные фокусы кишечной метаплазии с наличием бокаловидных клеток. Таким образом, наблюдалась явная динамика трансформации одного вида метаплазии в другой. В качестве клетки-источника метаплазии ученые предположили главные клетки [20]. Существенным недостатком проведённого исследования являлось прерывание эксперимента до развития рака желудка, однако статья, опубликованная в 2010, дополнила данные об экспрессии TFF2 при раке желудка, выявив достоверно более низкую экспрессию TFF2 в раке желудка по сравнению с нормальными тканями [3]

Связь псевдопилорической метаплазии и рака желудка

Несмотря на то, что исследование на монгольских песчанках в значительной мере предоставило доказательства взаи-

мосвязи H.pylori, SPEM и кишечной метаплазии [5] значительным недостатком этого исследования, как и других исследований на животных моделях [2, 20], является недостаточная длительность эксперимента, в результате чего нет доказательств развития дисплазии слизистой оболочки желудка и/или рака желудка. В 2003г было проведено ретроспективное исследование, направленное на выявления связи SPEM и развития неоплазии желудка в Исландии [8]. В результате SPEM была обнаружена в 62% раннего рака желудка, а в материале, взятом на расстоянии от фокуса рака - в 76% случаев. Кроме этого, было проведено сравнение частоты встречаемости кишечной метаплазии и SPEM у пациентов, у которых впоследствии развился рак желудка - и корреляция с кишечной метаплазией была слабее, чем со SPEM, что согласовывается с известными данными о развитии островков кишечной метаплазии в зрелой SPEM.

В 2019 году Y.Wada et al. опубликовали своё проспективное исследование, направленное на изучение морфологических изменений слизистой оболочки желудка у пациентов, прошедших эрадикацию H.pylori [6, 16]. Результаты показали принципиальную реверсивность пилорической и псевдопилорической метаплазии. Кроме того, было продемонстрировано неполное совпадение SPEM, пилорической и псевдопилорической метаплазии, тем самым опровергая уже устоявшуюся точку зрения, о SPEM как молекулярном выражении псевдопилорической метаплазии [10]. Кроме того, были приведены свидетельства трансформации одного вида метаплазий в другую у одного пациента: так, псевдопилорическая метаплазия трансформировалась в пилорическую, но подобный переход был продемонстрирован не у всех пациентов.

Роль атрофии слизистой оболочки желудка в канцерогенезе не подвергается сомнению, по имеющимся данным, порядка 90% спорадического рака желудка развивается из атрофии слизистой оболочки желудка [8]. Установление корреляции SPEM и псевдопилорической метаплазии с развитием рака желудка может в перспективе стать ещё одним предиктивным маркёром при оценке биопсийного материала у пациентов с хроническим гастритом [14]. Однако существует все еще ряд ограничений, связанных с качеством предиктивный, и одним из них является недостаточная частота взятия материала по системе OLGA[1].

Таким образом, имеющиеся на данный момент сведения свидетельствуют о вероятной сильной ассоциации псевдопилорической метаплазии и SPEM и рака желудка, однако пул данных несколько разобщен, и отсутствие четкого консенсуса не позволяет сделать однозначных выводах. Остаётся открытым вопрос о преемственности и последовательном развитии видов метаплазий желудка.

Ассоциация псевдопилорической метаплазии, SPEM и аутоиммунного гастрита

Помимо гастрита, ассоциированного с инфекцией H.pylori, при аутоиммунном гастрите также развивается ряд метапластических изменений.

Аутоиммунный гастрит - хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание, характеризующееся выраженной деструкцией париетальных клеток слизистой оболочки желудка. По мере развития гастрита, наблюдается появление различных типов метаплазии: кишечной, панкреатической метаплазии, а также псевдопилорической метаплазии. В 2021 году Y.Wada et al. опубликовали проспективное исследование, показавшее не только факт развития псевдопилорической метаплазии в теле желудка в исходе аутоиммунного гастрита, но и давшее основания предполагать существование некого «метапластического континуума» : по мере прогрессирования атрофии, псевдопилорическая метаплазия постепенно сменялась пилорической. В отличие от вышеперечисленных типов

метаплазии, так называемая SPEM метаплазия, оцениваемая типом и силой экспрессии TFF2 в железах слизистой оболочки желудка, корреляции со степенью атрофии и активностью гастрита выявлено не было, что не позволяет включить SPEM в парадигму метапластического континуума. При этом было выявлено, что экспрессия TFF2 была достоверно выше в пилорической метаплазии по сравнении с псевдопилорической метаплазией [17].

Таким образом, метапластические изменения слизистой оболочки желудка универсальны как для аутоиммунного, так и для H.pylori-ассоциированного гастрита, следовательно можно говорить о единообразии репаративных механизмов в ответ на повреждение.

Предиктивная и прогностическая ценность

В структуре заболеваемости раком желудка более 90% случаев возникает на фоне атрофии слизистой оболочки желудка [7]. В настоящий момент широко распространены и валидированы 2 системы оценки биоптатов: OLGA и ее специализированный вариант, с акцентом на оценку кишечной метаплазии - OLGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia). Несмотря на достаточно длительное время существования этих систем, процент гастробиоптатов, оцениваемых по любой из них, не превышает 3,9-4% [1] ввиду несовершенства техники забора материала и трудоемкости аналитического этапа. Таким образом, на данный момент нельзя говорить о качественной и всеобъемлющей оценке гастробиоптатов, и, в особенности, об оценке атрофии, в частности, метапластической, что фактически сводит на нет предиктивный аспект исследования [13]. Из всех видов метаплазий желудка в системы OLGA и OLGIM входит оценка только кишечной метаплазии. Так, учёт пилорической и псевдопилорической метаплазий позволило бы значительно улучшить предиктивный аспект оценки за счёт повышения балла по системе OLGA [14], что в перспективе может повысить эффективность вторичной профилактики рака желудка.

Выводы

Феномен метаплазии слизистой оболочки желудка пилорического типа развивается в ассоциации с воспалением, в результате которого формируется особая клеточная линия – UACL, которая далее формирует зрелые железы, морфологически идентичные антральным.

В течение последних лет произошла существенная эволюция взглядов на феномен так называемой «антрализации» желез тела желудка: с развитием методов диагностики, пилорическая метаплазия была разделена на псевдопилорическую, пилорическую, и метаплазию с экспрессией спазмолитического пептида. Определение каждого вида основывается на выполнении иммуногистохимического исследования, с использованием ограниченной панели маркёров – PGI, TFF2, MUC6. Принципиально новым открытием последнего десятилетие стало выделение видов метаплазий пилорического типа и постепенное формирование единой терминологической системы, в рамках которой их определение основывается не на локализации в разрыхления отделах желудочно-кишечного тракта, как ранее, а на определении специфического иммуногистохимического профиля.

Установлено, что псевдопилорическая метаплазия все-таки не тождественна SPEM, как считалось ранее, но несмотря на более четко формируемые определения, остаётся открытым вопрос, как называть метаплазию, ассоциированную с экспрессией спазмолитического белка (SPEM).

Ряд исследований опровергнул ранее установившуюся точку зрения о персистенция и неизменчивости феномена псевдопилорической метаплазии, с предоставлением данных об ее регрессии у пациентов как с аутоиммунным, так и H.pylori-ассоциированным гастритом.

Учитывая значимую роль атрофии, в том числе, метапластической, слизистой оболочки желудка в канцерогенезе, целесообразно рассмотреть вопрос о включении оценки псевдопилорической метаплазии и SPEM в ряд критериев, оцениваемых с целью предикции рака желудка. Поскольку детекция разных видов метаплазий пилорического типа происходит на основании ИГХ-сигнатуры, следует разработать диагностическую панель для реализации прикладного подхода в работе с биопсийным материалом.

Таблица 1. Сравнительная характеристика метаплазий тела желудка

	UACL	Пилорическая метаплазия	Псевдопилорическая метаплазия	SPEM	Кишечная метаплазия
Морфологическая характеристика	Незрелые тубулярные и тубулоацинарные структуры разной сложности	Железы пилорического типа	Железы пилорического типа	Железы пилорического типа	Бокаловидные клетки, заполненные муцином ± щёточная каемка в эпителиоцитах
Локализация	В двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишке; возникают на периферии острого повреждения слизистой оболочки	Тело желудка	Тело желудка	Тело желудка	Антральный отдел желудка, тело желудка, /желчный пузырь/
Гистохимические и Иммуногистохимические свойства	EGF/URO TFF1 (pS2), TFF3 (ITF) [18] ШИК+[18] MUC5AC [10]	PG1- MUC6+ ШИК+	PG1+ MUC6+ ШИК+	PG1+/- TFF2+ CD44v9 GSII -lectin HE4 (WFDC2) *MUC5AC* ШИК+	MUC2, альциановый синий

EGF/URO - epidermal growth factor/urogastron (эпидермальный фактор роста/урогастрон)TFF1 - trefoil factor 1 (фактор трилистника 1) TFF3 - trefoil factor 3 (фактор трилистника 3), PG1- pepsinogen-1 (пепсиноген1) HE4 - protease inhibitor (ингибитор протеазы) TFF2 - trefoil factor 2 (фактор трилистника 2) GSII-lectin (лектин GSII)

ЛИТЕРАТУРА

1. Кононов А.В. и соавт. Иммунофенотип клеток воспалительного инфильтрата как физиологическое проявление полиморфизмов генов цитокинов при хроническом гастрите. Уральский вестник 2019; 10:81-85. Doi: 10.25694/URMJ.2019.10.10.
2. Farrell J.J., Taupin D., Koh T.J., et al. TFF2/SP-deficient mice show decreased gastric proliferation, increased acid secretion, and increased susceptibility to NSAID injury. *J Clin Invest*. 2002; 109 (2): 193-204. doi:10.1172/JCI12529.
3. Ge Y., Ma G., Liu H., et al. MUC1 is associated with TFF2 methylation in gastric cancer. *Clin Epigenetics*. 2020;12(1):37. Published 2020 Mar 2. doi:10.1186/s13148-020-00832-6.
4. Goldenring J.R. Pyloric metaplasia, pseudopyloric metaplasia, ulcer-associated cell lineage and spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia: reparative lineages in the gastrointestinal mucosa. *J Pathol*. 2018; 245 (2): 132-137. doi:10.1002/path.5066.
5. Graham D.Y., Rugge M., Genta R.M. Diagnosis: gastric intestinal metaplasia - what to do next?. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019; 35 (6): 535-543. doi:10.1097/MOG.0000000000000576.
6. Graham D.Y, Zou W.Y. Guilt by association: intestinal metaplasia does not progress to gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018; 34 (6): 458-464. doi:10.1097/MOG.0000000000000472.
7. Hanby A.M., Poulsom R., Singh S., et al. Spasmolytic polypeptide is a major antral peptide: distribution of the trefoil peptides human spasmolytic polypeptide and pS2 in the stomach. *Gastroenterology*. 1993; 105 (4): 1110-1116. doi:10.1016/0016-5085(93)90956-d.
8. Halldórsdóttir A.M., Sigurdardóttrir M., Jónasson J.G., et al. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia (SPEM) associated with gastric cancer in Iceland. *Dig Dis Sci*. 2003; 48(3): 431-441. doi:10.1023/a:1022564027468.
9. Hattori T., Helpap B., Gedigk P. The morphology and cell kinetics of pseudopyloric glands. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. 1982; 39 (1): 31-40. doi:10.1007/BF02892834.
10. Hu G.Y., Yu B.P., Dong W.G., et al. Expression of TFF2 and Helicobacter pylori infection in carcinogenesis of gastric mucosa. *World J Gastroenterol*. 2003; 9 (5):910-914. doi:10.3748/wjg.v9.i5.910.
11. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J CLIN. 2021; pp. 1-41.
12. Lee F.D. Pyloric metaplasia in the small intestine. J Pathol Bacteriol. 1964; 87: 267-277. doi:10.1002/path.1700870207.
13. Nam K.T., O'Neal R.L., Coffey R.J., Finke P.E., et al. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia (SPEM) in the gastric oxyntic mucosa does not arise from Lgr5-expressing cells. *Gut*. 2012; 61 (12): 1678-1685. doi:10.1136/gutjnl-2011-301193.
14. Rugge M. Biologic profiles meet clinical priorities: incorporating pseudopyloric, and spasmolytic-expressing metaplasia in the assessment of gastric atrophy. *Virchows Arch*. 2020; 477 (4): 487-488. doi:10.1007/s00428-020-02814-8.
15. Rugge M., Sacchi D., Genta R.M., et al. Histological assessment of gastric pseudopyloric metaplasia: Intra- and inter-observer consistency. *Dig Liver Dis*. 2021; 53 (1): 61-65. doi:10.1016/j.dld.2020.09.003.
16. Wada Y., Kushima R., Kodama M., et al. Histological changes associated with pyloric and pseudopyloric metaplasia after Helicobacter pylori eradication. *Virchows Arch*. 2020; 477(4): 489-496. doi:10.1007/s00428-020-02805-9.
17. Wada Y., Nakajima S., Kushima R., et al. Pyloric, pseudopyloric, and spasmolytic polypeptide-expressing metaplasias in autoimmune gastritis: a case series of 22 Japanese patients. *Virchows Arch*. 2021; 10.1007/s00428-021-03033-5. doi:10.1007/s00428-021-03033-5.
18. Wright N.A. Migration of the ductular elements of gut-associated glands gives clues to the histogenesis of structures associated with responses to acid hypersecretory state: the origins of "gastric metaplasia" in the duodenum of the specialized mucosa of barrett's esophagus and of pseudopyloric metaplasia. *Yale J Biol Med*. 1996; 69 (2): 147-153.
19. Xia H.H., Yang Y., Lam S.K., et al. Aberrant epithelial expression of trefoil family factor 2 and mucin 6 in Helicobacter pylori infected gastric antrum, incisura, and body and its association with antralisation. *J Clin Pathol*. 2004; 57 (8): 861-866. doi:10.1136/jcp.2003.015487.
20. Yoshizawa N., Takenaka Y., Yamaguchi H., et al. Emergence of spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia in Mongolian gerbils infected with Helicobacter pylori. *Lab Invest*. 2007; 87 (12): 1265-1276. doi:10.1038/labinvest.3700682.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ АБСТИНЕНТНОМ СИНДРОМЕ

Ефременко Е.С.[1], Титов Д.С.[2], Никонов Д.А.[2]

[1] - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

[2] - БУЗОО «Наркологический диспансер»

Автор, ответственный за переписку:

Ефременко Евгений Сергеевич, доцент, к.м.н., заведующий кафедрой биохимии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644050, Россия, г. Омск, пр. Мира, 9, 8-95-33-97-2462, 8-913-609-46-76.

Резюме

Активация перекисного окисления липидов, сопровождающаяся накоплением в тканях продуктов липопероксидации, является универсальным механизмом развития многих заболеваний. Одной из наиболее значимых в медико-социальном плане нозологических форм, сопряженных с изменением оксидативного статуса клеток, считается алкоголизм. Ключевое событие при алкоголизме – становление алкогольного абстинентного синдрома.

С целью выяснения динамики изменений процессов липопероксидации при алкогольной абстиненции нами было проведено определение показателей перекисного окисления в плазме крови больных алкоголизмом. В образцах крови определены основные параметры перекисного окисления липидов (содержание первичных, вторичных и конечных молекулярных продуктов в гептан-изопропанольных экстрактах). В число обследуемых вошли пациенты с диагнозом «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя, средняя стадия. Синдром активной зависимости. Состояние отмены, неосложненное, средней степени тяжести». Содержание продуктов перекисного окисления липидов оценивали спектрофотометрически и выражали в единицах индекса окисления. Определение интенсивности аскорбат-индуцированного перекисного окисления липидов выражали в процентах от исходного (базального) уровня перекисного окисления липидов. В качестве основных характеристик описательной статистики применяли медиану, нижний 25-й (L) и верхний 75-

й (H) квантили. Оценку статистической значимости различий проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (U) для двух независимых выборок.

Выявлено снижение уровня гептан-растворимых диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов, увеличение содержания изопропанол-растворимых кетодиенов и сопряженных триенов, уменьшение количества изопропанол-растворимых оснований Шиффа в плазме крови в различные сроки исследования. В результате проведенных исследований отмечается статистически значимое уменьшение содержания вторичных продуктов перекисного окисления липидов в крови при индукции смесью железо/аскорбат на пятые и седьмые сутки развития алкогольного абстинентного синдрома. Полученные данные свидетельствуют, о том, что манифестация усиления перекисного окисления липидов и снижения емкости липофильных компонентов антиоксидантной защиты регистрируется только на пятые сутки развития алкогольного абстинентного синдрома, а также отмечается ограничение свободнорадикальной «атаки» на ненасыщенные кислотные остатки неполярных липидов при формировании алкогольной абстиненции. Проанализированы возможные причины данных изменений.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, свободные радикалы, алкоголь, алкоголизм, алкогольный абстинентный синдром.

Введение

Активация свободнорадикальных процессов окисления различных веществ, перекисного окисления липидов, сопровождающаяся накоплением в тканях продуктов липопероксидации, является универсальным механизмом развития многих заболеваний [3, 10, 18]. Одной из наиболее значимых в медико-социальном плане нозологических форм, сопряженных с изменением оксидативного статуса клеток, считается алкоголизм [4, 37]. Ключевое событие при алкоголизме – становление алкогольного абстинентного синдрома, имеющего совершенно определенную стадийность изменения клинических симптомов [2] и биохимических показателей [5, 16, 29].

В условиях формирования абстиненции прекращение действия причинного фактора развития заболевания, многочисленные метаболические нарушения оказывают существенное влияние на процессы липопероксидации. Данные различных авторов об изменениях процесса перекисного окисления липидов существенно разнятся. Во многом это связано с тем, что исследования показателей проводятся только в один, конкретный срок формирования алкогольной абстиненции. В связи с этим видится необходимость оценки показателей перекисного окисления липидов в динамике развития алкогольного абстинентного синдрома.

С целью выяснения динамики изменений процессов липопероксидации при алкогольной абстиненции нами было проведено определение показателей перекисного окисления в плазме крови больных алкоголизмом.

Материал и методы

В число обследуемых вошли пациенты наркологического диспансера с диагнозом «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя, средняя стадия. Синдром активной зависимости. Состояние отмены, неосложненное, средней степени тяжести» (F.10.242, F.10.302) выборка которых была сформирована в соответствии с критериями включения и исключения.

Критерии включения:

- возраст 35- 50 лет;
- состояние алкогольной абстиненции при поступлении в стационар;
- информированное согласие пациента (или его родственников) на проведение исследования.

Критерии исключения:

- наличие аллергических, эндокринных или других заболеваний, способных оказать влияние на течение основного заболевания и результат исследования;
- прием других наркотических и психотропных средств;
- отказ от участия в исследовании (по результатам беседы с пациентом или его родственниками).

С использованием этих критериев были сформированы группы больных, у которых взятие крови для исследования проводилось в 1 (группа ААС1, n=9), 3 (группа ААС3, n=14), 5 (группа ААС5, n=14), 7 (группа ААС7, n=12) и 10 (группа ААС10, n=9) сутки после поступления в стационар (n-количество обследованных больных). Группу контроля (группа К) составили 10 условно здоровых лиц аналогичной возрастной категории. Материалом для определения показателей перекисного окисления липидов служила плазма крови. Купирование абстинентных расстройств проводилось обычными медикаментозными средствами (дезинтоксикация, седативная терапия, витаминотерапия).

Содержание продуктов перекисного окисления липидов оценивали спектрофотометрически [1] и выражали в единицах индекса окисления (е.и.о.). Определение интенсивности аскорбат-индуцированного перекисного окисления липидов производили с использованием рекомендаций Львовской Е.И. с соавт. [6] и

выражали в процентах от исходного (базального) уровня перекисного окисления липидов.

В качестве основных характеристик описательной статистики применяли медиану, нижний 25-й (L) и верхний 75-й (H) квантили. Оценку статистической значимости различий проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (U) для двух независимых выборок [8].

Результаты исследования

Полученные данные свидетельствуют о снижении содержания гептан-растворимых диеновых конъюгатов в крови на 7 сутки развития (группа ААС7) алкогольной абстиненции по сравнению с контрольной группой (pU=0,009). В другие сроки исследования статистически значимых изменений в содержании гептан-растворимых диеновых конъюгатов в крови не наблюдалось.

Модификация уровня в крови кетодиенов и сопряженных триенов в нашем исследовании проявляется статистически значимым снижением гептан-растворимых вторичных продуктов ПОЛ на 7 (группа ААС7, pU=0,019) и 10 (группа ААС10, pU=0,003) сутки пребывания больных в стационаре (табл. 1).

Таблица 1 Содержание гептан-растворимых продуктов перекисного окисления липидов в крови больных алкоголизмом

Показатели	Статистические параметры	Группы					
		К (n=10)	ААС 1 (n=9)	ААС 3 (n=14)	ААС 5 (n=14)	ААС 7 (n=12)	ААС 10 (n=9)
Диеновые конъюгаты (гептановая фаза), е.и.о.	Me	0,889	0,870	0,886	0,876	0,855	0,852
	L	0,872	0,861	0,868	0,861	0,852	0,835
	H	0,967	0,901	0,945	0,890	0,876	0,892
	pU		0,270	0,950	0,176	0,009	0,068
Кетодиены и сопряженные триены (гептановая фаза), е.и.о.	Me	0,209	0,205	0,206	0,206	0,198	0,200
	L	0,208	0,202	0,199	0,202	0,197	0,200
	H	0,230	0,225	0,225	0,209	0,211	0,205
	pU		0,251	0,284	0,059	0,019	0,003
Шиффовы основания (гептановая фаза), е.и.о.	Me	0,010	0,010	0,011	0,011	0,010	0,010
	L	0,009	0,009	0,010	0,008	0,008	0,009
	H	0,013	0,011	0,015	0,013	0,013	0,013
	pU		0,453	0,313	0,900	0,522	0,900

При исследовании содержания продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе выявлено статистически значимое повышение количества кетодиенов и сопряженных триенов на 3 (группа ААС3, pU=0,012) и 5 сутки (группа ААС5, pU=0,038) алкогольного абстинентного синдрома. Уровень конечных продуктов перекисного окисления липидов значимо снижен в крови пациентов в первые (группа ААС1, pU=0,003), пятые (группа ААС5, pU=0,048) и десятые сутки (группа ААС10, pU=0,005) пребывания в стационаре.

В результате проведенных исследований отмечается статистически значимое уменьшение содержания вторичных продуктов перекисного окисления липидов в крови при индукции смесью железо/аскорбат на 11% (pU=0,010) в группе ААС 5 и 12,4% (pU=0,030) в группе ААС7 по сравнению с данными группы контроля.

Обсуждение результатов

Известно, что при хронической алкогольной интоксикации происходит увеличение содержания диеновых конъюгатов в тканях [12, 15, 33, 35]. Структурные повреждения, функциональные изменения в данных условиях отмечаются со стороны различных органов и тканей. Так, при оценке влияния этанола на уровень диеновых конъюгатов в биопсийном материале печени больных алкоголизмом было выявлено увеличение первичных продуктов перекисного окисления липидов [34]. Определено повышенное содержание диеновых конъюгатов в ткани левого желудочка сердца после шестинедельной алкоголизации крыс. Повышение сопряжено со сниженным уровнем восстановленного глутатиона. Введение антиоксидантов: витамина Е или цианидонола-3 вызывало снижение диеновых конъюгатов в ткани сердца [15]. Параметры перекисного окисления липидов увеличены в тканях почек [24], энтероцитах при исследовании эффектов этанола у животных [22]. Наблюдаемые морфологические изменения в тканях репродуктивной системы связывали с активизацией липопероксидации при моделировании алкогольной интоксикации [36].

Прекращение употребления этанола с развитием состояния физической зависимости существенно меняет окислительно-восстановительный статус в клетках организма. Выявляемые исследователями изменения интенсивности перекисного окисления липидов разнонаправлены. Имеются сведения о снижении содержания первичных продуктов перекисного окисления липидов в крови при алкогольном абстинентном синдроме [7]. Другие авторы указывают на противоположную направленность изменений параметров липопероксидации в эритроцитах у пациентов с зависимостью от алкоголя [9]. Оцененная по уровню малонового диальдегида в сыворотке крови, интенсивность перекисного окисления липидов в период алкогольной абстиненции была увеличена в течение первой недели после последнего приема алкоголя. Нормализация уровня малонового диальдегида произошла на второй неделе пребывания пациентов стационаре и коррелировала с тяжестью клинических симптомов [19, 20, 40] и длительностью абстиненции [31]. Имеются данные о возможной обусловленности данных явлений, связанных с образованием аддуктов глутатиона при отмене этанола [13, 25] и снижением содержания данного трипептида в печени [38]. Данные обстоятельства позволяют предположить возможность определённой динамики интенсивности перекисного окисления липидов при алкогольной абстиненции. Сохранение значений показателей растворимых в гептане диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов в течение недели пребывания в стационаре могут указывать на достаточное количество субстратов для переокисления – полиненасыщенных жирных кислот, которые в данном случае экстрагируются из неполярных липидов: триацилглицеролов, эфиров холестерина. Отсутствие изменений данных показателей в крови, можно связать с определенным вкладом различных антиоксидантных систем клеток. Выявленные изменения показателей гептан-растворимой фракции, которые можно рассматривать в плоскости отдаленных последствий отмены алкоголя, вероятно, связаны с изменением количества субстратов, необходимых для процесса липопероксидации. Результаты могут быть объяснены низким уровнем основных субстратов для перекисного окисления липидов - длинноцепочечных полиеновых (эссенциальных) жирных

кислот - в крови при алкогольном абстинентном синдроме, отмеченным в исследовании Pawlosky R. et al. [30]. В качестве первичных причин этого можно предполагать алиментарный недостаток полиеновых жирных кислот. Кроме того, снижение содержания первичных продуктов перекисного окисления липидов, возможно, связано с нарушением всасывания высших жирных кислот в кишечнике, что подтверждено экспериментальными данными, отражающими нарушение абсорбции липидов при алкогольной интоксикации и обусловленными перестройкой липидного компонента мембран энтероцитов [27]. В-третьих, имеется информация о том, что алкоголь-индуцированная свободнорадикальная «атака» не затрагивает липидные компоненты при формировании алкогольной абстиненции, а направлена преимущественно на белковые компоненты [7]. В-четвертых, субстрат-обусловленный характер изменений объяснен исследованиями, в которых показано, что введение в рацион питания и предварительная обработка гепатоцитов эйкозапентаеновой кислотой – субстратом для перекисного окисления липидов – вызывает более значительные модификации показателей, характеризующих этанол-индуцированный окислительный стресс, чем введение только этанола лабораторным животным [11, 28].

Длительная алкоголизация существенно влияет на обмен высших жирных кислот и приводит к структурным изменениям и изменениям физико-химических свойств мембран. Однотипные изменения при моделировании хронической алкогольной интоксикации отмечены в митохондриальных [14], микросомальных [39], цитоплазматических [26] мембранных образованиях, заключающиеся в: а) снижении жидкостности (скрытии эффекта текучести); б) увеличении доли насыщенных и моноеновых жирных кислот; в) снижении содержания полиненасыщенных жирных кислот в мембранных липидах.

Общность трансформаций состава различных мембран, можно полагать, указывает на общие механизмы их развития. Учитывая однотипность изменений, вполне вероятно, что свободнорадикальному окислению могут быть подвержены иные липидные компоненты мембран или других липидсодержащих соединений в крови, экстрагируемые в изопропанольной фазе, к которым относятся фосфолипиды. Свободнорадикальная окислительная модификация входящих в их состав веществ обуславливает изменения показателей перекисного окисления липидов – повышение количества вторичных продуктов липопероксидации, экстрагируемых изопропанолом, на 3 (группа ААС3) и 5 (группа ААС 5) сутки алкогольного абстинентного синдрома, что свидетельствует об активной вовлеченности в процесс ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов. Данные изменения отражают активацию перекисного окисления липидов в крови при алкогольной абстиненции и отчасти соотносятся по времени возникновения (группа ААС 5) с выявленным дефицитом антиоксидантного ответа, опосредованного липидными составляющими антиокислительной системы. Увеличение уровня вторичных изопропанол-растворимых продуктов липопероксидации на 3 сутки пребывания пациентов в стационаре может быть объяснено недостаточной активностью других антиоксидантных систем. В частности, ранее нами выявлено снижение уровня церулоплазмина на 30% в сыворотке крови больных алкоголизмом на 3 сутки развития алкогольной абстиненции по сравнению с группой условно здоровых лиц.

Известно, что вторичные продукты перекисного окисления липидов могут взаимодействовать с аминосодержащими компонентами с образованием шиффовых оснований, являющихся конечными продуктами липопероксидации [21]. Значимо сниженный уровень изопропанол-растворимых конечных продуктов пере-

кисного окисления липидов в крови пациентов в первые (группа ААС1), пятые (группа ААС5) и десятые сутки (группа ААС10) пребывания в стационаре предположительно связан с тем, что экстрагированные изопропанолом, кетодиены и сопряженные триены могут взаимодействовать с аминогруппами фосфатидилэтаноламинов. Взаимодействие может быть нарушено вследствие того, что показана способность этанола стимулировать гидролиз фосфатидилэтаноламина фосфолипазой D. Эта способность у спиртов повышается при увеличении длины углеводородной цепи [23]. При моделировании хронической алкогольной интоксикации увеличивается активность фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансферазы, что также может обуславливать нарушение взаимодействия вторичных изопропанол-растворимых продуктов липопероксидации с аминогруппами фосфатидилэтаноламинов [17]. Кроме того, имеются сведения об увеличенном уровне фосфатидилэтаноламина в плазме крови больных алкоголизмом только после окончания проведения дезинтоксикационной терапии [32].

Уровень Fe^{2+}/аскорбат-индуцированного перекисного окисления липидов отражает способность липидов к окислению. Данная способность зависит от содержания непредельных кислот, являющихся основным субстратом для переокисления. Это обстоятельство, в целом, отражает уровень антиоксидантной защиты клеток. Поэтому отмеченное снижение продуктов перекисного окисления липидов при индукции свидетельствует о неэффективности действия липофильных (гидрофобных) антиоксидантов. Сделанный вывод согласуется с результатами исследования базального уровня перекисного окисления липидов.

Таким образом, можно сделать заключение о том, что манифестация усиления перекисного окисления липидов и снижения емкости липофильных компонентов антиоксидантной защиты регистрируется только на пятые сутки развития алкогольного абстинентного синдрома, а также отмечается ограничение свободнорадикальной «атаки» на ненасыщенные кислотные остатки неполярных липидов при формировании алкогольной абстиненции.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. Вопросы медицинской химии 1989; 35(1): 127-131.
2. Гофман А.Г. Клиника алкогольного абстинентного синдрома. Вопросы наркологии 2012; 6: 82-90.
3. Иродова Н.Л., Ланкин В.З., Коновалова Г.К., Кочетов А.Г., Чазова И.Е. Окислительный стресс у пациентов с первичной легочной гипертензией. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2002; 133(6): 580-582. doi:10.1023/A:1020238026534.
4. Кошкина Е.А., Павловская Н.И., Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Усенко К.Ю., Земскова Н.А. Медико-социальные и экономические последствия злоупотребления алкоголем в России. Наркология 2010; 8(11): 24-31.
5. Лелевич С.В., Барковский Е.В. Состояние нейромедиаторных систем головного мозга и метаболизма глюкозы в печени и скелетной мускулатуре крыс при алкогольной абстиненции. Вопросы наркологии 2013; 4: 19-28.
6. Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Лившиц Р.И. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов. Вопросы медицинской химии 1991; 37(4): 92-93.
7. Паначев И.В., Виноградов Д.Б., Бабин К.А., Синицкий А.И. Особенности свободнорадикального окисления в эритроцитах и плазме крови при алкогольном делирии с преобладанием психотического компонента. Фундаментальные исследования 2012; 4-2: 352-355.
8. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. М.: Издательство РАМН; 2008.
9. Сибирева О.Ф., Хитринская Е.Ю., Калюжина Е.В., Зибницкая Л.И., Ткалич Л.М., Бухарова Е.О., Калюжин В.В. Состояние антиоксидантного потенциала крови и свободнорадикальное окисление липидов у больных алкоголизмом,

ассоциированным с поражением почек. Нефрология 2009; 13(1): 78-81.
10. Федоров В.Н., Кочетов А.Г., Лянг О.В., Скворцова В.И. Клинико-лабораторная оценка показателей оксидантного статуса в цереброспинальной жидкости у больных ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011; 111(8-2): 31-34.
11. Aliche-Djoudi F., Podechard N., Collin A., Chevanne M., Provost E., Poul M., Le Hegarat L., Catheline D., Legrand P., Dimanche-Boitrel M., Lagadic-Gossmann D., Sergent O. A role for lipid rafts in the protection afforded by docosahexaenoic acid against ethanol toxicity in primary rat hepatocytes. Food Chem. Toxicol 2013; 60: 286-296. doi: 10.1016/j.fct.2013.07.061.
12. Artun Z., Küskü-Kiraz M., Gulluoglu N., Koçak-Toker M. The effect of carnosine pretreatment on oxidative stress and hepatotoxicity in binge ethanol administered rats. Hum. Exp. Toxicol. 2010; 29(8): 659-665. doi: 10.1177/0960327109359460.
13. Blair I. Endogenous glutathione adducts. Curr. Drug Metab. 2006; 7(8): 853-72. doi: 10.2174/138920006779010601.
14. Castro J., Cortes J., Guzman M. Properties of the mitochondrial membrane and carnitine palmitoyltransferase in the periportal and the perivenous zone of the liver. Effects of chronic ethanol feeding. Biochem. Pharmacol. 1991; 41(12): 1987-1995. doi: 10.1016/0006-2952(91)90140-Z.
15. Edes I., Toszegi A., Csanady M., Bozoky B. Myocardial lipid peroxidation in rats after chronic alcohol ingestion and the effects of different antioxidants. Cardiovasc. Res. 1986; 20(7): 542-542. doi 10.1093/cvr/20.7.542.
16. Esel E., Sofuoglu S., Aslan S., Kula M., Yabanoglu I., Turan M. Plasma levels of beta-endorphin, adrenocorticotropic hormone and cortisol during early and late alcohol withdrawal. Alcohol and Alcoholism 2001; 36(6): 572-576. doi: 10.1093/alcalc/36.6.572.
17. Furtado V., Takiya C., Braulio V. Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase activity is increased in rat intestinal brush-border membrane by chronic ethanol ingestion. Alcohol Alcohol. 2002; 37(6): 561-565. doi:10.1093/alcalc/37.6.561.
18. Halliwell B., Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. Am. J. Clin. Nutr. 1993; 57(5 Suppl): 715S-724S.
19. Huang M., Chen C., Peng F., Tang S., Chen C. Alterations in oxidative stress status during early alcohol withdrawal in alcoholic patients. J. Formos. Med. Assoc. 2009; 108(7): 560-569. doi: 10.1016/S0929-6646(09)60374-0.
20. Huang M., Chen C., Peng F., Tang S., Chen C. The correlation between early alcohol withdrawal severity and oxidative stress in patients with alcohol dependence. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2009; 33(1): 66-69. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.10.009.
21. Kagan V., Tiurin V., Kitanova S., Serbinova E., Quinn P. The action of a homologous series of ubiquinols on lipid peroxidation in brain mitochondrial and synaptosomal membranes. Biull. Eksp. Biol. Med. 1989; 107(4): 420-422. doi: 10.1007/bf00842378.
22. Kalra A., Gupta S., Turan A., Mahmood S., Mahmood A. Ethanol-induced changes in lipid peroxidation of enterocytes across the crypt-villus axis in rats. Indian J. Gastroenterol. 2010; 29(1): 17-21. doi: 10.1007/s12664-010-0003-6.
23. Kiss Z., Anderson W. Alcohols selectively stimulate phospholipase D-mediated hydrolysis of phosphatidylethanolamine in NIH 3T3 cells. FEBS Lett. 1989; 257(1): 45-48. doi: 10.1016/0014-5793(89)81782-x.
24. Latchoumycandane C., Nagy L., McIntyre T. Chronic ethanol ingestion induces oxidative kidney injury through taurine-inhibitable inflammation. Free Radic. Biol Med. 2014; 69: 403-416. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.01.00.
25. Long E., Rosenberger T., Picklo M. Ethanol withdrawal increases glutathione adducts of 4-hydroxy-2-hexenal but not 4-hydroxyl-2-nonenal in the rat cerebral cortex. Free Radic. Biol. Med. 2010; 48(3): 384-90. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.10.048.
26. Lyon R., Goldstein D. Changes in synaptic membrane order associated with chronic ethanol treatment in mice. Mol. Pharmacol. 1983; 23(1): 86-91.
27. Mansbach C. Effect of ethanol on intestinal lipid absorption in the rat. The Journal of Lipid Research 1983; 24: 1310-1320.
28. Milne G., Morrow J., Picklo M. Elevated oxidation of docosahexaenoic acid, 22:6 (n-3), in brain regions of rats undergoing ethanol withdrawal. Neurosci. Lett. 2006; 405(3): 172-174. doi: 10.1016/j.neulet.2006.06.058.
29. Patkar A., Gopalakrishnan R., Naik P., Murray H., Jergare M., Marsden C. Changes in plasma noradrenaline and serotonin levels and craving during alcohol withdrawal Alcohol and Alcoholism 2003; 38(3): 224-231. doi: 10.1093/alcalc/agg055.
30. Pawlosky R., Hibbeln J., Herion D., Kleiner D., Salem N. Jr. Compartmental analysis of plasma and liver n-3 essential fatty acids in alcohol-dependent men during withdrawal. The Journal of Lipid Research 2009; 50: 154-161. doi: 10.1194/jlr.M800322-JLR200.
31. Peng F., Tang S., Huang M., Chen C., Kuo T., Yin S. Oxidative status in patients with alcohol dependence: a clinical study in Taiwan. J. Toxicol. Environ. Health. 2005; 68(17-18): 1497-1509. doi:10.1080/15287390590967432.
32. Reichel M., Honig S., Liebisch G., Luth A., Kleuser B., Gulbins E., Schmitz G., Kornhuber J. Alterations of plasma glycerophospholipid and sphingolipid species in male alcohol-dependent patients. Biochim. Biophys. Acta 2015; 1851(11): 1501-10. doi: 10.1016/j.bbalip.2015.08.005.

33. Rosenblum E., Gavaler J., Van Thiel D. Lipid peroxidation: a mechanism for ethanol-associated testicular injury in rats Endocrinology 1985; 116:3 11-318. http://dx.doi.org/10.1210/endo-116-1-311.
34. Siervo G., Vieira H., Ogo F., Fernandez C., Gonçalves G., Mesquita S., Anselmo-Franci J., Cecchini R., Guarnier F., Fernandes G. Spermatic and testicular damages in rats exposed to ethanol: influence of lipid peroxidation but not testosterone. Toxicology 2015; 330: 1-8. doi: 10.1016/j.tox.2015.01.016.
35. Singh M., Gupta S., Singhal U., Pandey R., Aggarwal S. Evaluation of the oxidative stress in chronic alcoholics. J. Clin. Diagn. Res. 2013; 7(8): 1568-1571. doi: 10.7860/JCDR/2013/5596.3210.
36. Shaw S., Rubin K., Lieber C. Depressed hepatic glutathione and increased diene conjugates in alcoholic liver disease. Evidence of lipid peroxidation. Dig Dis Sci. 1983; 28(7): 585-589. doi 10.1007/BF01299917.
37. Shaw S., Jayatilleke E., Ross W., Gordon E., Leiber C. Ethanol-induced lipid peroxidation: potentiation by long-term alcohol feeding and attenuation by methionine. J. Lab. Clin. Med. 1981; 98(3): 417-424.
38. Speisky H., Bunout D., Orrego H., Giles H., Gunasekara A., Israel Y. Lack of changes in diene conjugate levels following ethanol induced glutathione depletion or hepatic necrosis. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1985; 48(1): 77-90.
39. Taraschi T., Ellingson J., Janes N., Rubin E. The role of anionic phospholipids in membrane adaptation to ethanol. Alcohol. Alcohol. Suppl. 1991; 1: 241-245.
40. Yuksel N., Uzbay I., Karakiliç H., Aki O., Etik C., Erbaş D. Increased serum nitrite/nitrate (NOx) and malondialdehyde (MDA) levels during alcohol withdrawal in alcoholic patients. Pharmacopsychiatry 2005; 38(2): 95-96. doi: 10.1055/s-2005-837809.

СОВРЕМЕННЫЕ ПУЛЬПОСБЕРЕГАЮЩИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ (литературный обзор)

Скрипкина Г.И.[1], Екимов Е.В. [1], Дмитрук С.О. [1]

[1] - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Екимов Евгений Владимирович – к.м.н., доцент кафедры детской стоматологии ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет. evgeniy.ekimov@list.ru +79045856778

Резюме

Актуальность. В статье на современном уровне кратко изложены пульпосберегающие методы лечения временных и постоянных несформированных зубов у детей. Описаны важность сохранения пульпы, основные задачи лечения, характеристики методов сохранения пульпы (биологический метод (консервативный), метод витальной ампутации (пульпотомия)), показания и противопоказания.

Цель. Изучение различных вариантов и методов лечения пульпитов у детей даст возможность проанализировать эффективность тех, или иных методик в конкретном случае и поможет в клинической стоматологии правильно выбрать наиболее эффективную методику лечения.

Материал и методы. Основным методом исследования является анализ литературных источников по заданной теме.

Результаты. На основании анализа литературных источников можно сделать вывод, что на сегодняшний день нет оптимального препарата и методики, которая обеспечивала бы полное восстановление пульпы после её воспаления на фоне проведения пульпосберегающих методов лечения в клинике детской стоматологии.

Заключение. Необходимо понимать, что сохранение жизнеспособности пульпы обеспечивает оптимальные условия для гармоничного формирования тканей зуба и челюстно-лицевой области ребёнка в целом, защищает периодонт от

инфекцирования и развития очага хрониосепсиса в детском возрасте. Таким образом, применение в детском возрасте на этапе формирования детского организма пульпосберегающих методов лечения приводит к сохранению не только стоматологического здоровья ребёнка, но и ведёт к формированию общесоматического здоровья и гармоничного развития личности.

Ключевые слова: пульпит, дети, методы лечения, зубы.

Введение. Пульпа зубов подвергается различным изменениям функционального и морфологического характера. При условии полноценного функционирования, пульпа выполняет трофическую функцию, при этом минерализует все твердые ткани зуба, формируя их резистентность к развитию патологического процесса и предохраняет периодонт от одонтогенного инфицирования. При отсутствии пульпы твёрдые ткани зуба теряют природную прочность и становятся хрупкими, что приводит, в конечном итоге, к удалению зуба уже в детском возрасте. В связи с этим, сохранение жизнеспособности пульпы на этапах формирования твёрдых тканей зуба крайне важно для гармоничного развития организма ребёнка, а поиск оптимального способа консервативной пульпотерапии остаётся актуальным на современном этапе развития стоматологии.

Цель. Изучение различных вариантов и методов лечения пульпитов у детей даст возможность проанализировать эффективность тех, или иных методик в конкретном случае и поможет в клинической стоматологии правильно выбрать наиболее эффективную методику лечения.

Материал и методы. Основным методом исследования является анализ литературных источников по заданной теме.

Результаты и обсуждение.

Выбор метода лечения временных и постоянных зубов с несформированной корневой системой у детей

В таблице 1 представлены методы лечения пульпита во временных зубах.

В таблице 2 представлены методы лечения пульпита в постоянных зубах

Таблица 1. Методы лечения пульпита во временных зубах.

Многокорневые зубы	**Однокорневые зубы**
1-Биологический метод.	1-Витальная экстирпация.
2-Витальная ампутация и экстирпация.	2-Девитальная экстирпация.
3-Девитальная ампутация и экстирпация.	

Таблица 2. Методы лечения пульпита в постоянных зубах у детей.

Многокорневые зубы	**Однокорневые зубы**
1-Биологический метод.	1-Витальная ампутация.
2-Витальная ампутация.	2-Витальная экстирпация.
3-Девитальная ампутация.	3-Девитальная экстирпация.
4-Витальная экстирпация.	
5-Девитальная экстирпация.	

Показания к проведению пульпосберегающих методов лечения:
Формы пульпита:
1) Острый очаговый со сроком обращения не более суток;
2) Острый частичный пульпит;
3) Травматический пульпит (случайное вскрытие пульпы);
4) Хронический фиброзный пульпит (в фазе обратимых процессов).
Условия:
1) Пациенты, не имеющие соматических заболеваний;
2) Для рационального распределения жевательной нагрузки в полости рта;
3) Отсутствие воспаления в периодонте;
4) Центрально расположенные кариозные полости (1-ый и 2-ой классы по Блэку). [8]
Противопоказания к проведению пульпосберегающих методов лечения:
1) Зуб, не подлежащий реставрации;
2) Плохой доступ к пораженному зубу;
3) Зуб на линии перелома челюсти;
4) Подвижность III -IV степени при пародонтозе;
5) Дети с заболеваниями сердца и ослабленным иммунитетом;
6) Сверхкомплектные зубы;
7) Психические заболевания [8].
Методы лечения временных и постоянных зубов в период нестабильности корневой системы [28] разделяют на: 1) методы с сохранением жизнеспособности всей пульпы, или ее части. Метод, при котором сохраняется вся пульпа зуба, называется биологическим. При частичном сохранении пульпы применяют витальную и высокую витальную ампутацию. 2) Методы, направленные на удаление пульпы с утратой ее жизнеспособности. Удаление пульпы может быть частичным (девитальная ампутация) и полным (витальная и девитальная экстирпация).

Биологический метод

При использовании биологического метода лечения пульпита обеспечивается жизнеспособность всей пульпы с сохранением в ней физиологических процессов, что способствует полноценному завершению формирования корней постоянных зубов [19].
Биологический метод возможно применять при остром частичном пульпите и хроническом фиброзном пульпите. Противопоказаниями к данному методу будут являться: хронические язвенно-некротические (гангренозные) пульпиты; острые гнойно-некротические пульпиты; пульпиты с явлениями фокального периодонтита; пульпиты у детей с декомпенсированным течением кариозного процесса; любые формы пульпита, если зуб планируется покрывать коронкой или использовать в качестве опоры мостовидного протеза; хронические пульпиты в стадии обострения [25].
По мнению многих исследователей, биологический метод лечения пульпита у детей уступает радикальному лечению пульпита, поскольку первый метод влечет за собой много осложнений [10].
Суть метода заключается в наложении лечебной прокладки (на основе гидроокиси кальция) на невскрытую пульпу (непрямой метод) и на вскрытую пульпу (прямой метод) [24].
Присутствие гидроокиси кальция в лечебной прокладке способствует образованию дентинных мостиков, заместительного дентина, запечатывание дентинных трубочек (при непрямом покрытии), обеспечивает антисептическую активность за счёт pH=12. В современной стоматологической практике у детей для прямого покрытия пульпы рекомендуют следующие пасты: «Reogan Rapid» (Vivadent), «Calcipulp» (Septodont), «Biopulp» (Electromet), «Calcicur» (VOCO). [12, 21]. Показатель эффективности лечения пульпита временных зубов по данным Даггал М.С. и Дедеян С.А. составляет от 46% до 60% [4,5].
Сунцов В.Г., Ландинова В. Д., Скрипкина Г.И., Мацкиева О.В., Самохина В. И. предложили использовать в качестве ле-

чебной прокладки кальций-фосфат содержащий гель на полисахаридной основе с добавлением хлоргексидина (разработан на кафедре детской стоматологии ОмГМУ) для лечения хронического пульпита временных и постоянных зубов в детском возрасте. Осложнения в виде хронического гангренозного пульпита наблюдались всего в 7,8 % случаев, что гораздо ниже, чем у других препаратов, применяемых с этой целью [15, 23].

Детей для оценки эффективности лечения пульпита биологическим методом берут на диспансерное наблюдение. В тех случаях, когда корень зуба не сформирован, диспансерное наблюдение проводят до окончательного его формирования, либо в течении 1 года, когда корень сформирован. Во время контрольных посещений выясняют жалобы, проводят ЭОД, рентгенографию [21].

Биологический метод лечения позволяет сохранить витальность зуба, устранить воспалительный процесс и сохранить пульпу живой; в тканях зуба не нарушатся обменные процессы и питание/; лечение за 1-2 посещения. Однако, данный метод лечения из-за достаточного количества противопоказаний не дает возможности использовать методику более широкому кругу пациентов, метод эффективен только на начальной стадии заболевания; процедура сложна в исполнении, поскольку необходимо обеспечить полную стерильность полости рта [33, 34].

Метод витальной ампутации

Проведение метода витальной ампутации подразумевает удаление наиболее инфицированной коронковой части пульпы и сохранение корневой ее части для дальнейшего развития зуба [17].

Показания к данному методу: при незаконченном формировании корня, отсутствие свищевого хода, отсутствие воспаления в корневой пульпе, острый частичный пульпит, хронический фибринозный пульпит, при отломе коронки постоянного несформированного зуба с обнажением пульпы на значительном протяжении, если после травмы не прошло более 2-3 дней, при недавно начавшейся резорбции корней временных зубов (не более чем на 1/3), случаи, когда удаление временного зуба противопоказано при некоторых заболеваниях (например, гемофилия) [27].

Противопоказаниями к данному методу являются: вскрытая полость зуба, деструкция костной ткани в области би- и трифуркации корней, наложение девитализирующей пасты ранее, значительная резорбция корней временных зубов, зуб, не подлежащий реставрации и дети с заболеваниями сердца и ослабленным иммунитетом [20, 26].

На современном стоматологическом приеме в постоянных зубах у детей вскрывают полость зуба, затем удаляют коронковую пульпу, или же проводят глубокую ампутацию на половину или треть длины в зависимости от вида пульпита. В качестве лечебных прокладок используют кальцийсодержащие лечебные пасты, которые применяются и при биологическом методе лечения [1,18].

После проведенного лечения в зубах с несформированными корнями продолжается рост корня, а в области наложения лечебной пасты – образуется дентинный мостик.

В настоящее время для лечения пульпита во временных зубах наиболее широко применяется Формокрезол, эффективность которого доказана большим количеством исследовательских работ [3, 6]. Эффективность данного препарата варьирует от 55% до 98% благодаря его бактериостатическим свойствам. До 2005 года в нашей стране метод не применялся, т.к. отсутствовали официальные зарегистрированные препараты [29, 30, 35].

Раствор сульфата железа (Astringident, ViscoStat) не содержит формальдегида, применяется, как альтернатива формокрезолу. По данным Кисельниковой Л.П. с соавторами отмечались осложнения у 29 % пациентов в виду отягощенного соматического анамнеза, что ещё раз подтверждает важность учёта обще-

соматического статуса пациента при выборе пульптсберегающего метода лечения в детском возрасте [9, 16].

Козловская Л. В. в 2007 году для лечения пульпитов временных зубов методом витальной ампутации использовала пасту «Tempophor». Через 3 месяца результат был положительным в 100 % случаев, через год эффективность лечения составила 91%. [13].

По данным клинического исследования Чуйкина С. В. после применения препарата «Пульподент» в течение 6 месяцев диспансерного наблюдения осложнения наблюдались в 7,4 % случаев [11]. При использовании «Pulpotec», согласно сведениям Дедеян С. А., пациенты не предъявляли жалоб в сроки диспансерного наблюдения [4, 22].

Кроме того, для витальной пульпотомии во временных зубах применяют глутаральдегид, основным свойством которого является мумифицирующий эффект, однако данный препарат может вызывать аллергию, раздражение мягких тканей, повреждения, напоминающие афтозные язвы [31]. По этой причине данный препарат крайне редко используется на стоматологическом приеме у детей.

Несмотря на удаление коронковой части пульпы, зуб сохраняет свою витальность; появляется возможность на дальнейшее развитие зуба вследствие сохранения корневой части пульпы. Однако необходимо контролировать состояние вылеченного зуба каждые три месяца на протяжении года; возможен переход воспалительного процесса из коронковой пульпы в корневую [14, 32].

На основании анализа литературных источников можно сделать вывод, что на сегодняшний день нет оптимального препарата и методики, которая обеспечивала бы полное восстановление пульпы после её воспаления на фоне проведения пульпосберегающих методов лечения в клинике детской стоматологии. Дальнейшие исследования в данном направлении необходимы для повышения эффективности лечения пульпитов в детском возрасте.

Заключение.

В связи с ранее упомянутыми анатомо-физиологическими особенностями пульпы можно утверждать, что в детском возрасте пульпит будет развиваться с серьезными осложнениями и стремительнее, чем у взрослых. Необходимо понимать, что сохранение жизнеспособности пульпы обеспечивает оптимальные условия для гармоничного формирования тканей зуба и челюстно-лицевой области ребёнка в целом, защищает периодонт от инфекцирования и развития очага хрониосепсиса в детском возрасте. Таким образом, применение в детском возрасте на этапе формирования детского организма пульпосберегающих методов лечения приводит к сохранению не только стоматологического здоровья ребёнка, но и ведёт к формированию общесоматического здоровья и гармоничного развития личности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровский Е.В. Распространенность осложнений кариеса и эффективность эндодонтического лечения / Е.В. Боровский, М.Ю. Протасов//Клиническая стоматология.1998.

2. Велбери Ричард Р., Даггал Монти С., Хози Мари-Терез – Детская стоматология. Руководство. / ГЭОТАР-Медиа, 2016.

3. Выклюк М., Зорян Е., Трутень В. Детская терапевтическая стоматология. Национальное руководство.- // ГЭОТАР-Медиа,/ г. Москва, 2010.

4. Дедеян, С. А. Опыт клинического применения препарата «Пульпотек» при лечении пульпита временных и постоянных моляров методом витальной пульпотомии / С. А. Дедеян, В. Р. Дедеян // Новое в стоматологии. – 2006.

5. Детская стоматология: руководство / Р. Р. Велбери, М. С. Даггал, М. –Т. Хози; пер. с англ. под ред. Л. П. Кисельниковой. – М.: ГЭОТАР – Медиа. –2014.

6. Детская терапевтическая стоматология. Национальное руководство / под ред. В. К. Леонтьева,

Л. П. Кисельниковой. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010.
7. Елизарова В. М., Детская терапевтическая стоматология : рук. к практ. занятиям / В. М. Елизарова и др.; под общ. ред. Л. П. Кисельниковой, С. Ю. Страховой - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013.
8. Жданов, Е. В. Эндодонтическое лечение временных зубов. Обзор методов лечения / Е. В. Жданов, Р. Т. Маневич, В. М. Глухова // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2005
9. Знейбат, М. С. Лечение пульпита зубов у детей методом витальной ампутации с применением сульфата железа / М. С. Знейбат, Э. О. Саркисова // Стоматология детского возраста и профилактика стоматологических заболеваний: материалы III Российско-Европейского конгресса по детской стоматологии. – Москва. – 2013.
10. Кисельникова Л.П. Детская терапевтическая стоматология /Л.П.Кисельникова // М. 2009 – 205с.
11. Клинический опыт применения препарата «Пульподент» для лечения пульпита временных зубов методом витальной ампутации / С. В. Чуйкин, Е. Ш. Мухаметова, Г. Г. Акатьева [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактики: материалы VI научно-практической конференции смеждународным участием. – М. – СПб. – 2010.
12. Клюшникова, О. Н. Осложнения при лечении пульпита у детей / О. Н. Клюшникова, М. О. Клюшникова // Сборник научных статей межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях севера. – Якутск. – 2011.
13. Козловская, Л. В. Отдаленные результаты терапии хронического фиброзного пульпита у детей методом витальной пульпотомии с применением пасты TEMPOPHORE / Я. В. Козловская, М. Н. Ягур, Ж. М. Букак // Клиническая стоматология. – 2007.
14. Курякина, Н.В. Терапевтическая стоматология детского возраста // М. Медицинская книга. 2004
15. Ландинова, В. Д. Результаты витальной ампутации пульпы при лечении хронического фиброзного пульпита у детей с использованием кальцийфосфатсодержащего геля с хлоргексидином в ближайшие сроки / В. Д. Ландинова, О. В. Мацкиева, В. Г. Сунцов // Институт стоматологии. – 2003.
16. Лечение пульпита временных зубов методом пульпотомии с применением сульфата железа // Л. П. Кисельникова, О. С. Ковылина, А. В. Токарева [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактики. – 2009
17. Максимовский Ю.М., Терапевтическая стоматология. Кариесология и заболевания твердых тканей зубов. Эндодонтия: учеб. пособие / Ю. М. Максимовский, А. В. Митронин; под общей ред. Ю. М. Максимовского. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016.
18. Мамедов Ад.А., Пульпиты временных и постоянных несформированных зубов / под ред. Мамедова Ад.А. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020.
19. Миронова М.Л., Стоматологические заболевания: учебник / Миронова М.Л. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018.
20. Пропедевтическая стоматология : учеб. для студентов, обучающихся по специальности 060201.65 "Стоматология" / [Базикян Э. А. и др.] ; под ред. Э. А. Базикяна, О. О. Янушевича. - 2-е изд., доп. и перераб. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013.
21. Пропедевтическая стоматология: учебик / Э. А Базикян. [и др.] ; под ред. Э. А. Базикяна, О. О. Янушевича. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016.
22. Результаты применения препарата «пульпотек» для лечения пульпита молочных зубов у детей / Е. Е. Маслак, Н. В. Куюмджиди, А. А. Карасева и др. //Актуальные вопросы стоматологии. – Волгоград. – 2007
23. Самохина, В. И. Совершенствование пульпосберегающего метода лечения хронического пульпита у детей / В. И. Самохина, О. В. Мацкиева, Г.И. Скрипкина: материалы XXIV Международного юбилейного симпозиума «Инновационные технологии в стоматологии». – Омск. – 2017.
24. Сунцов В.Г., Скрипкина Г.И., Самохина В.И. Биологический метод лечения хронического пульпита во временных зубах. Современная стоматология.- 2005.
25. Таиров, В. В. Клинический опыт применения современных стоматологических препаратов для лечения пульпита методом витальной ампутации / В. В. Таиров, С. В. Мелехов // Клиническая эндодонтия. – 2008.
26. Терапевтическая стоматология детского возраста под редакцией Л.А. Хоменко. ООО «Книга плюс» 2007.
27. Терапевтическая стоматология. Кариесология и заболевания твердых тканей зубов. Эндодонтия : руководство к практ. занят. : учеб. пособие / Ю. М. Максимовский, А. В. Митронин; под общей ред. Ю. М. Максимовского. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014.
28. Янушевич О.О., Детская стоматология / под ред. О.О. Янушевича, Л.П. Кисельниковой, О.З. Топольницкого - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017.
29. Clinical and radiographic comparison of primary molars after formocresol and electrosurgical pulpotomy: a randomized clinical trial / Z. Bahrololoomi, A.Moeintaghavi, M. Emtiazi, G. Hosseini // Indian J Dent. Res. – 2008.
30. Fallahinejad Ghajari, M. M. Comparison of pulpotomy with formocresol and MTA in primary molars: a systematic review and meta-analysis / M. M. Fallahinejad Ghajari, M. Vatanpour, M. Fard // Int. endod. J. – 2008.
31. Fuks A. B. Vital Pulp Therapy with New Materials for Primary Teeth: New Directions and Treatment Perspectives / A. B. Fuks // J Endodontic. – 2008.

32. Huth K. Pulpotomy in primary teeth // Materials of the Congress of the. International Association of Paediatric Dentistry in Munich. – 2009.
33. Krol, D. M. Dental caries, oral health, and pediatricians / D. M. Krol // Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care. – 2008.
34. Vij R., Coll J.A., Shelton P., Farooq N.S. Caries control and other variables associated with success of primary molar vital pulp therapy // Paediatr. Dent. – 2004.
35. Yildez, E. Evaluation of formocresol, calcium hydroxide, ferric sulphate, and MTA primary molar pulpotomies / E. Yildez, G. Tosun, J. Eur // Dent. – 2014.

КОГНИТИВНО-ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ: ЭВОЛЮЦИЯ МЕТОДА И ОБЗОР ЭФФЕКТИВНОСТИ

Цымбал М.А.[1], Коломыцев Д.Ю.[1]

[1]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Коломыцев Дмитрий Юрьевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии, медицинской психологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, d.kolomytsev@icloud.com, +7 (913) 680-94-75

Резюме

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) на сегодняшний день является популярным направлением психотерапии, а также одним из немногих психологических вмешательств, эффективность которых подтверждена доказательными исследованиями. В данном обзоре рассматриваются общие теоретические предпосылки метода, его история (поведенческий подход, когнитивный подход, методы «третьей волны»), а также доказательства эффективности КПТ. Приведен обзор исследований эффективности КПТ для лечения различных психических расстройств: депрессии (большого депрессивного расстройства, послеродовой депрессии, депрессивных расстройств пожилого возраста), шизофрении, тревожных расстройств (генерализованного тревожного расстройства, социального тревожного расстройства, тревожных расстройств детского возраста), синдрома дефицита внимания и гиперактивности, эпилепсии.

Ключевые слова: когнитивно-поведенческая психотерапия, депрессия, тревожные расстройства, шизофрения.

Список сокращений

КПТ — когнитивно-поведенческая терапия
БДР — большое депрессивное расстройство
ПРД — послеродовая депрессия
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
ГТР — генерализованное тревожное расстройство
MBCT — mindfulness based cognitive therapy — когнитивная терапия, основанная на осознанности
СТР — социальное тревожное расстройство
СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности

Эволюция метода

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) является ограниченным по времени психотерапевтическим вмешательством, направленным на решение текущих проблем пациента, которое применяется для лечения широкого спектра расстройств. КПТ представляет из себя интеграцию двух направлений психотерапии — когнитивной терапии и поведенческой (бихевиоральной) терапии. История КПТ берет начало в 1950-60-х годах и связана с интересом к применению принципов бихевиоризма для коррекции поведения людей [38]. Суть философии бихевиоризма заключалась в стремлении превратить психологию в естественную науку, оперируя ее конструкциями лишь с точки зрения наблюдаемого поведения и проверяя ложные гипотезы с помощью воспроизводимых экспериментов [12]. На момент возникновения, бихевиоризм контрастировал с доминировавшим на тот момент фрейдистским психоанализом, который был сосредоточен на теориях ненаблюдаемых явлений (например, бессознательного, вытеснения, регрессивных процессов и т. д.) и не предполагал систематических экспериментов [5].

Идея когнитивной психологии («вторая волна» КПТ), дополнившей поведенческий подход, заключалась в том, что в основе психологических проблем лежат ошибки мышления [14]. С точки зрения когнитивистов, эмоциональное состояние человека в любой момент времени зависит не столько от событий, происходящих с ним, сколько от их интерпретации. Иными словами, эмоции вызывает не столько ситуация, сколько способ ее толкования.

В рамках когнитивной терапии рассматриваются двунаправленные связи между определенными эмоциональными состояниями и когнитивными схемами: с одной стороны достаточно выраженная эмоция приводит к актуализации определенного когнитивного стиля, а с другой — данный стиль вызывает усиление переживаемой эмоции. Задачей когнитивной психотерапии является изменение когнитивных схем, что приводит, в итоге, к облегчению симптомов, связанных с эмоциями. Хорошо известны и описаны когнитивные особенности больных с депрессией, тревогой, рядом личностных расстройств, что находит свое применение в техниках психотерапии [1].

Переосмысление классических положений КПТ (КПТ «третьей волны», майндфулнесс-терапия) началось в 1990-е годы и представляло собой интеграцию принципов принятия, осознанности и безоценочного суждения в традиционные подходы КПТ [30]. Известно, что одним из наиболее значимых механизмов эффективности КПТ является повышение когнитивной дифференцированности пациента и развитие его способности к вовлечению в конструктивную деятельность несмотря на неприятные переживания [24], что закономерно привело современных терапевтов к такой работе с когнитивными схемами, которая подразумевает не их прямое изменение, а ско-

рее развитие у клиента навыков рефлективности и осознанности (майндфулнесс) [4].

Практики и отдельные теоретические построения майндфулнесс можно проследить в буддизме и других духовных традициях с многовековой историей, которые учат осознанности и наблюдению за мыслями, а не погружению в них [31]. В настоящее время нет общепризнанного определения «майндфулнесс»; наиболее часто цитируемым является определение Кабата-Зинна: это «внимание, намеренно направленное на текущий момент, без его последующей оценки» [27, 36]. Идея майндфулнесс не является принципиально новой в истории психотерапии: начиная от Фрейда и вплоть до гуманистической традиции хорошо известен принцип принятия, который напоминает принцип осознанности [71]. Некоторые исследователи раскритиковали идею осознанности и предположили, что элементы «третьей волны» нерадикально отличаются от элементов традиционной КПТ. Тем не менее, популярность майндфулнесс-терапии растет [32].

Когнитивно-поведенческая психотерапия может применяться не только в формате очных консультаций. Существует множество исследований эффективности и возможности применения в клинической практике так называемой internet delivered CBT – интернет-опосредованной КПТ. Ее сущность заключается в возможности ведения и лечения пациента с использованием различных дистанционных форм терапии: от автоматизированных руководств для самопомощи до онлайн переписки с режимом видеоконференции. Интернет-опосредованная КПТ имеет ряд преимуществ перед очными сессиями: меньшая стоимость, территориальная доступность, отсутствие необходимости в предварительной записи и меньшие эмоциональные вложения со стороны психотерапевта [9].

В период пандемии COVID-19 использование удаленных и «гибридных» форм психотерапии стало еще более актуальным, как в связи с негативным влиянием пандемии на психическое здоровье [39], так и с вводимыми эпидемическими ограничениями. Исследователями адаптируются к удаленному формату различные формы КПТ, в том числе КПТ психозов [40]. Имеются данные о том, что дистанционная КПТ психозов может быть даже более эффективной, чем обычная [48].

В настоящее время разработаны и внедрены в практику протоколы применения КПТ при различных психических расстройствах и ряде соматических заболеваний, проблемном поведении (в т.ч. агрессивном и суицидальном). Сохраняющийся интерес к изучению возможностей КПТ стимулирует проведение исследований, направленных на поиск новых показаний для применения данного метода.

КПТ депрессивных расстройств

Депрессивные расстройства являются одним из наиболее значительных вызовов современной психиатрии. Риск возникновения развернутого депрессивного эпизода в течение жизни составляет 15-18% [18], при этом депрессия значительно влияет на социальное функционирование и ухудшает качество жизни пациентов, а также связана с высоким суицидальным риском [70]. Современные исследования в области лечения большого депрессивного расстройства (БДР) сосредоточены на поиске наиболее эффективных и патогенетически обоснованных методов, что в практическом аспекте направлено на достижение у пациентов не только ответа на терапию, но и качественной и продолжительной ремиссии [44]. Хорошо известно, что многие люди, страдающие депрессией, часто предпочитают психотерапию медикаментам [54], однако психотерапия в качестве единственного метода лечения показывает свою эффективность только при легкой депрессии [69]. Наиболее оптимальной стратегией лечения БДР в настоящее

время считается сочетание антидепрессантов и психотерапии [22], в том числе и для преодоления терапевтической резистентности [51]. Ряд психотерапевтических вмешательств показывает свою эффективность в лечении депрессии, незначимо различаясь между собой [67], несмотря на то, что адресованы различным «мишеням» в психическом функционировании пациентов.

Когнитивно-поведенческий подход рассматривает особенности восприятия и мышления депрессивных пациентов не только как следствие депрессии, но и как ее причину [3]. Когнитивная составляющая депрессии (когнитивная депрессивная триада) проявляется в идеях собственной ущербности, обесценивании прошлого личного опыта и негативных мыслях о будущем. Данные проявления реализуются в виде «автоматического мышления», которое не осознается пациентом и приводит к возникновению когнитивных искажений [13]. Известно, что когнитивная составляющая депрессии является наиболее значимым предиктором суицидального риска [2, 11].

К настоящему моменту выполнено достаточно большое количество исследований, подтверждающих эффективность КПТ в лечении депрессивных расстройств. Так, в исследовании, посвященном терапии большого депрессивного расстройства (БДР), 180 пациентам с тремя или более эпизодами расстройств настроения в анамнезе были назначены поддерживающая КПТ или руководство по самопомощи. Анализ показал, что поддерживающая когнитивно-поведенческая терапия была значительно более эффективной, чем самопомощь у пациентов с пятью или более предыдущими депрессивными эпизодами [59].

В другом исследовании пациенты с БДР (n=60) были случайным образом распределены либо в группу КПТ, либо в контрольную группу. Исследование подтвердило, что КПТ была эффективна для изменения депрессивного мышления, что приводило к уменьшению выраженности резидуальных симптомов депрессии, а также снижению риска рецидивов: только у одного человека (3,2%) рецидив развился в течение первых 6 месяцев, а у восьми (25,8%) – в течение первого года [62].

В метаанализе, посвященном оценке эффективности КПТ у женщин с послеродовой депрессией (ПРД), включившем в себя 40 рандомизированных и квазирандомизированных контролируемых исследований, было показано, что психотерапевтическое вмешательство приводило к более значительному уменьшению тяжести депрессивных симптомов по сравнению с контрольными группами [8, 58]. Исследование эффективности КПТ в качестве метода профилактики послеродовых депрессий показало, что применение данного вмешательства приводит к значительному снижению частоты депрессивных эпизодов у женщин после родов [21]. Однако терапия, начатая в послеродовом периоде, оказалась более эффективной, чем антенатальные вмешательства, как при лечении, так и для профилактики депрессии [10]. Способность КПТ предотвращать развитие депрессивного эпизода была более выраженной при индивидуальной форме терапии, чем при групповой [16]. В недавно выполненном метаанализе 13 РКИ, в которые были включены 966 участниц, также была продемонстрирована значимая эффективность КПТ в редукции симптомов депрессии у беременных женщин и в послеродовом периоде до 4 месяцев [42].

Депрессии у людей пожилого возраста связаны с повышенной смертностью как в результате суицидов, так и вследствие соматических заболеваний, течение которых они осложняют. Известно, что депрессии у пожилых отличаются склонностью к затяжному течению и худшим ответом на терапию [19]. Применение антидепрессантов у данной группы пациентов

связано с повышенным риском нежелательных эффектов в силу сопутствующих заболеваний и неблагоприятных межлекарственных взаимодействий, в связи с чем существует потребность в разработке научно-обоснованных нефармакологических подходов к лечению депрессий позднего возраста [63].

Эффективность психотерапии депрессии у пожилых людей была оценена в метаанализе, в который были включены РКИ, оценивающие терапию решения проблем (problem solving therapy — разновидность КПТ), другие формы КПТ и терапию воспоминания

КПТ тревожных расстройств

Тревожные расстройства являются самыми распространенными психическими расстройствами, а повышенная тревожность — частым проявлением большинства других психических расстройств. Эффективность КПТ и психофармакотерапии в лечении тревожных расстройств сопоставимы [55]. Современные классификации тревожных расстройств, например, DSM-V, все больше основываются на парадигме КПТ, которая является не просто «набором инструментов», а способом понимания психологических механизмов патологической тревоги [17].

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) является распространенным состоянием (встречаемость в течение жизни от 2,8 до 5,0%), при котором люди страдают от чрезмерного беспокойства или тревоги по поводу повседневных событий и проблем [37, 56]. КПТ учит пациентов перестраивать паттерны психических процессов, которые приводят к тревожности и чрезмерной оценке угрозы, и изменять катастрофичный стиль мышления. Результаты метаанализа, в который были включены 41 исследование (2132 пациента), показали, что применение КПТ ассоциируется с лучшим долгосрочным прогнозом у пациентов с ГТР, чем прикладная релаксация [22]. Метаанализ шести исследований эффективности майндфулнесс терапии (mindfulness based cognitive therapy — MBCT), которая проводилась пациентам с ГТР в возрасте 18 лет и старше, показал, что в сравнении с контрольной группой MBCT значительно улучшала исход лечения ГТР [28].

Социальное тревожное расстройство (СТР) характеризуется страхом ситуаций социального взаимодействия, когда поведение человека (в том числе обусловленное тревогой) может быть критически воспринято окружающими [7]. Эффективность психотерапии (в частности КПТ) у взрослых с СТР была неоднократно доказана в рандомизированных исследованиях и метаанализе. При совокупном анализе результатов 29 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований КПТ показала большие значения величины эффекта, чем плацебо, но значимой разницы между различными подходами КПТ обнаружено не было [6].

Другое исследование показало неодинаковую эффективность разных видов лечения СТР (в том числе фармакологического). Крупный сетевой мета-анализ 101 РКИ (n=13164), в которых изучалась эффективность 41 вида психотерапии и фармакотерапии, показал, что индивидуальная КПТ основанная на модели Кларка и Уэллса превосходит психологическое и лекарственное плацебо, в то время как экспозиционная терапия, тренировка социальных навыков или групповая КПТ незначительно отличались от плацебо по способности редуцировать

симптоматику СТР. Более того, индивидуальная КПТ имела лучший эффект по сравнению с психодинамической терапией, межличностной психотерапией, майндфулнесс-медитациями и самопомощью. Также не было обнаружено значительной разницы в эффективности СИОЗС (которые также были более эффективны, чем плацебо) и индивидуальной КПТ. Комбинированная фармако- и психотерапия также отличалась значительной эффективностью, но не было обнаружено никаких доказательств ее преимущества перед монотерапией [46]. Основываясь на этих результатах, Британский Национальный Институт клинического мастерства (NICE – National Institute of Clinical Excellence) рекомендовал индивидуальную КПТ как терапию первого выбора при СТР, в то время как СИОЗС, имеющие значимые побочные эффекты и недостаточную эффективность в долгосрочной перспективе, как терапию второго выбора [53].

Тревожные расстройства являются одной из наиболее распространенных форм психической патологии и в детском возрасте (15-20%). Для их лечения используются психотерапия, фармакотерапия, а также комбинация двух названных подходов [68], причем клинические руководства рекомендуют когнитивно-поведенческую терапию и СИОЗС в качестве вмешательств первого выбора [57]. В метаанализе 115 исследований (в 70 исследований были включены пациенты с тревожным расстройством, вызванным разлукой, в 72 — с ГТР, в 82 — с СТР, в 52 — с фобиями и 36 — с паническим расстройством), в которых участвовали 7719 детей в возрасте от 5,4 до 16,1 лет, КПТ продемонстрировала превосходство в эффективности по сравнению с контрольными группами (отсутствие лечения либо плацебо-терапия). Комбинированное применение сертралина и КПТ ассоциировалось с выраженным снижением первичных симптомов тревожности [52]. В свою очередь, КПТ в нескольких исследованиях показала большую эффективность в сравнении с флуоксетином, более значимо уменьшая симптомы тревожности, и с сертралином, значительно увеличивая длительность ремиссии. Кроме того, КПТ в нескольких исследованиях показала превосходство над флуоксетином, приводя к более значимому уменьшению симптомов тревоги, и над сертралином, значительно увеличивая длительность ремиссии [29]. Долгосрочные исследования показали, что успешная КПТ тревожных расстройств в детском и подростковом возрасте способствует снижению суицидального риска в будущем (через 7-19 лет) [72].

КПТ шизофрении

Шизофрения является многофакторным заболеванием, патогенез которого связан, в первую очередь, с нейробиологическими факторами, а краеугольным камнем ее лечения является фармакотерапия антипсихотиками [47]. Тем не менее исследователи сходятся во мнении, что эффективное лечение шизофрении подразумевает дополнение фармакотерапии методами психологической и социальной поддержки пациентов. КПТ находит свое место в комплексной помощи больным шизофренией и в ряде стран включена в стандарты лечения шизофрении [50].

В метаанализе 50 исследований, среди которых 35 оценивали классические вмешательства КПТ, и 15 – подходы «третьей волны», было показано, что традиционные сеансы КПТ демонстрировали эффективность в отношении большего числа симптомов заболевания, чем подходы «третьей волны», и в основном фокусировались на психических нарушениях, отражающих психопатологию шизофрении [49].

Первые попытки применения КПТ при шизофрении была направлены на редукцию продуктивных симптомов, однако впоследствии выяснилось, что ее влияние на психотическую симптоматику невелико [34]. Результаты проведенного метаанализа свидетельствуют об относи-

тельно скромной эффективности индивидуальной КПТ в отношении слуховых галлюцинаций и еще меньшей для бреда [65]. Крупное исследование не выявило влияния КПТ на частоту возникновения вербальных галлюцинаций и связанный с ними дистресс [15]. В большом числе публикаций авторы однозначно указывают на неэффективность КПТ в отношении негативных симптомов [66]. Кроме того, применение КПТ не влияет на риск развития рецидивов заболевания [26]. Судя по всему, КПТ может более успешно применяться для прицельного воздействия на некоторые симптомы шизофрении, не поддающиеся коррекции антипсихотическими препаратами: например, психотическую тревогу или подчинение императивным вербальным галлюцинациям [25].

КПТ синдрома дефицита внимания и гиперактивности

Распространенность синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) составляет 3-7% молодого населения [64]. СДВГ может плохо поддаваться лекарственной терапии, что является одной из причин стабильного интереса к КПТ как методу коррекции проявлений СДВГ. По результатам проведенного сетевого метаанализа, включавшего 190 РКИ с общим числом участников, составляющим 26114 человек, КПТ, как в виде монотерапии, так и в комбинации с психостимуляторами, показала значимое преимущество над группой плацебо в купировании симптомов СДВГ. Кроме того, в данном исследовании монотерапия психостимуляторами показала свое преимущество над монотерапией КПТ, а комбинация психостимуляторов и КПТ над монотерапией психостимуляторами [20].

Систематический обзор исследований эффективности монотерапии КПТ и ее комбинации с фармакотерапией у 700 взрослых с СДВГ продемонстрировал значимое уменьшение выраженности основных симптомов заболевания в обеих группах пациентах, при этом межгрупповые различия не достигли степени статистической значимости. На фоне проводимой КПТ также отмечалось уменьшение тяжести депрессии и тревоги, вторичных к СДВГ. Тем не менее, недостаточные данные об эффективности длительного применения КПТ при СДВГ, неоднородный характер полученных результатов ограничивают возможность интерпретации этих данных. Ни в одном из включенных в обзор исследований не сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, но пять участников, получавших различные виды КПТ, сообщили об ухудшении состояния. Авторы делают вывод о том, что на сегодняшний день применение КПТ в терапии СДВГ обосновано только в качестве краткосрочного вмешательства [43].

КПТ эпилепсии

В недавнем исследовании когнитивные и поведенческие методы использовались в терапии эпилепсии отдельно и в комбинации между собой, а также в дополнение к противосудорожным препаратам. Механизм снижения частоты приступов, обнаруженный в исследовании, остался неясен, но он может быть объяснен уменьшением тяжести переживаемого стресса, уменьшением выраженности сопутствующих тревоги и депрессии, повышением осознанности. Кроме того, эффективность КПТ при эпилепсии может быть связана с изменением образа жизни пациентов, что позволяет уменьшить влияние триггеров приступов и улучшает приверженность пациентов лечению [41].

Исследователи выяснили, что решение пациентами с эпилепсией определенных когнитивных задач (чтение, речевые задания, письмо, вычисления и пространственный синтез) способствовало подавлению эпилептиформных ЭЭГ-разрядов у 64% обследованных, а их провокация отмечалась у 7,9% участников [45]. Полученные результаты позволяют предположить, что когнитивные задачи могут быть разработаны таким образом, чтобы снижать эпилептиформную активность.

Биологическим субстратом, объясняющим эффективность когнитивных стратегий в сокращении количества пароксизмов, является изменение нейронных сетей, приводящее к снижению судорожной готовности [61].

Данные об эффективности КПТ для контроля эпилептических пароксизмов являются неоднозначными. Результаты проведенного РКИ свидетельствуют об улучшении психологической адаптации пациентов с эпилепсией, получавших КПТ, однако значимых изменений частоты приступов или приверженности лечению у участников исследования не наблюдалось [60].

Заключение

КПТ эффективна в лечении широкого спектра психических расстройств, в том числе с позиций доказательной медицины, при этом наибольшая доказательная база имеется в отношении депрессивных и тревожных расстройств. Возникшие в последнее время методы КПТ «третьей волны» также являются многообещающими, однако пока не столь эффективными и хорошо разработанными как традиционные подходы. Методология КПТ обеспечивает врача не только набором инструментов терапии, но и создает объяснительные модели психических расстройств, не вступая в противоречие с биологическими концепциями в психиатрии, а дополняя их.

Существенным преимуществом КПТ над другими направлениями психотерапии является ее нацеленность на измеряемые показатели психологического функционирования и относительно высокая верифицирумость результатов, что позволяет проводить корректные исследования ее эффективности, а также оценивать результаты лечения у конкретного пациента. КПТ демонстрирует свою эффективность как в сочетании с медикаментозной терапией, так и без нее. Однако ее возможности ограничены в первую очередь природой психических расстройств: КПТ не оказывает значимого влияния на те симптомы, которые в наибольшей степени связаны с грубыми нейробиологическими нарушениями (такие как эпилептические пароксизмы или негативная симптоматика при шизофрении). В связи с этим в клинической практике применение КПТ представляется наиболее оправданным в комплексе лечебно-профилактических мероприятий, наряду с биологическими методами терапии и мерами социальной поддержки.

Благодарности:

Авторы выражают благодарность заведующему кафедрой психиатрии, медицинской психологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, доценту, докт.мед.наук Г.М. Усову за помощь в редактировании статьи

ЛИТЕРАТУРА

1. Bek Dzh. S. Kognitivnaja terapija. Polnoe rukovodstvo. M.: Vil'jams; 2016. Russian (Бек Дж. С. Когнитивная терапия. Полное руководство. М.: Вильямс; 2016).
2. Ljubov E.B, Cuprun V.E. Suicidal'noe povedenie i shizofrenija: biopsihosocial'nyj podhod v diagnostike, lechenii i profilaktike. Suicidologija 2013; 4(3): 3-16. Russian (Любов Е.Б, Цупрун В.Е. Суицидальное поведение и шизофрения: биопсихосоциальный подход в диагностике, лечении и профилактике. Суицидология 2013; 4(3): 3-16).
3. Sychev O. A., Gordeeva T. O. Programmy psihologicheskoj profilaktiki depressii u podrostkov. Konsul'tativnaja psihologija i psihoterapija 2014; 3: 141-157. Russian (Сычев О. А., Гордеева Т. О. Программы психологической профилактики депрессии у подростков. Консультативная психология и психотерапия 2014; 3: 141-157)

4. Holmogorova A.B. Kognitivno-bihevioral'naja terapija «na grebne tret'ej volny»: revoljucionnyj povorot ili novye akcenty? Sovremennaja terapija psihicheskih rasstrojstv 2016; 2:16-21. Russian (Холмогорова А.Б. Когнитивно-бихевиоральная терапия «на гребне третьей волны»: революционный поворот или новые акценты? Современная терапия психических расстройств 2016; 2:16-21)
5. H'ell L., Zigler D. Teorii lichnosti. 3-e izd. SPb.: Piter; 2016. Russian (Хьелл Л., Зиглер Д. Теории личности. 3-е изд. СПб.: Питер; 2016).
6. Acarturk C, Cuijpers P, van Straten A, de Graaf R. Psychological treatment of social anxiety disorder: a meta-analysis. Psychol Med. 2009 Feb; 39(2):241-54. doi: 10.1017/S0033291708003590. Epub 2008 May 28. PMID: 18507874.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual for mental disorders, 5th edition (DSM-5) Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013
8. Ammerman RT, Putnam FW, Altaye M, Stevens J, Teeters AR, Van Ginkel JB. A clinical trial of in-home CBT for depressed mothers in home visitation. Behav Ther. 2013 Sep;44(3):359-72. doi: 10.1016/j.beth.2013.01.002. Epub 2013 Feb 4. PMID: 23768664; PMCID: PMC3693767.
9. Andersson G, Topooco N, Havik O, Nordgreen T. Internet-supported versus face-to-face cognitive behavior therapy for depression. Expert Rev Neurother. 2016;16(1):55-60. doi: 10.1586/14737175.2015.1125783. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26610160.
10. Austin MP, Frilingos M, Lumley J, Hadzi-Pavlovic D, Roncolato W, Acland S, Saint K, Segal N, Parker G. Brief antenatal cognitive behaviour therapy group intervention for the prevention of postnatal depression and anxiety: a randomised controlled trial. J Affect Disord. 2008 Jan;105(1-3):35-44. doi: 10.1016/j.jad.2007.04.001. Epub 2007 May 8. PMID: 17490753.
11. Bateman K, Hansen L, Turkington D, Kingdon D. Cognitive behavioral therapy reduces suicidal ideation in schizophrenia: results from a randomized controlled trial. Suicide Life Threat Behav. 2007 Jun;37(3):284-90. doi: 10.1521/suli.2007.37.3.284. PMID: 17579541.
12. Baum W.M. Understanding behaviorism: Behavior, culture, and evolution (2nd ed.) Malden, MA: Blackwell; 2005.
13. Beck A.T., Rush A.J., Shaw B.F., Emery G. Cognitive Therapy of Depression. New York: The Guilford Press;1987
14. Beck, A. T., & Weishaar, M. (2005). Cognitive therapy. In R. J. Corsini & D. Wedding (Eds.), Current psychotherapies (p. 238–268). Thomson Brooks/Cole Publishing Co.
15. Birchwood M, Michail M, Meaden A, Tarrier N, Lewis S, Wykes T, Davies L, Dunn G, Peters E. Cognitive behaviour therapy to prevent harmful compliance with command hallucinations (COMMAND): a randomised controlled trial. Lancet Psychiatry. 2014 Jun;1(1):23-33. doi: 10.1016/S2215-0366(14)70247-0. Epub 2014 Jun 4. PMID: 26360400.
16. Bittner A, Peukert J, Zimmermann C, Junge-Hoffmeister J, Parker LS, Stöbel-Richter Y, Weidner K. Early intervention in pregnant women with elevated anxiety and depressive symptoms: efficacy of a cognitive-behavioral group program. J Perinat Neonatal Nurs. 2014 Jul-Sep;28(3):185-95. doi: 10.1097/JPN.0000000000000027. PMID: 25062520.
17. Borza L. Cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety. Dialogues Clin Neurosci. 2017 Jun;19(2):203-208. doi: 10.31887/DCNS.2017.19.2/lborza. PMID: 28867944; PMCID: PMC5573564.
18. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, de Graaf R, Demyttenaere K, Hu C, Iwata N, Karam AN, Kaur J, Kostyuchenko S, Lépine JP, Levinson D, Matschinger H, Mora ME, Browne MO, Posada-Villa J, Viana MC, Williams DR, Kessler RC. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. BMC Med. 2011 Jul 26;9:90. doi: 10.1186/1741-7015-9-90. PMID: 21791035; PMCID: PMC3163615.
19. Casey DA. Depression in Older Adults: A Treatable Medical Condition. Prim Care. 2017 Sep;44(3):499-510. doi: 10.1016/j.pop.2017.04.007. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28797375.
20. Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, Page MJ, Ridao M, Macías Saint-Gerons D, Catalá MA, Tabarés-Seisdedos R, Moher D. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. PLoS One. 2017 Jul 12;12(7):e0180355. doi: 10.1371/journal.pone.0180355. PMID: 28700715; PMCID: PMC5507500.
21. Chabrol H, Teissedre F, Saint-Jean M, Teisseyre N, Rogé B, Mullet E. Prevention and treatment of post-partum depression: a controlled randomized study on women at risk. Psychol Med. 2002 Aug;32(6):1039-47. doi: 10.1017/s0033291702006062. PMID: 12214785.
22. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole S, Huibers M, Berking M, Andersson G. Psychological treatment of generalized anxiety disorder: a meta-analysis. Clin Psychol Rev. 2014 Mar;34(2):130-40. doi: 10.1016/j.cpr.2014.01.002. Epub 2014 Jan 10. PMID: 24487344.
23. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF 3rd. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. World Psychiatry. 2014 Feb;13(1):56-67. doi: 10.1002/wps.20089. PMID: 24497254; PMCID: PMC3918025.
24. Forman EM, Chapman JE, Herbert JD, Goetter EM, Yuen EK, Moitra E. Using session-by-

session measurement to compare mechanisms of action for acceptance and commitment therapy and cognitive therapy. Behav Ther. 2012 Jun;43(2):341-54. doi: 10.1016/j.beth.2011.07.004. Epub 2011 Aug 7. PMID: 22440070.
25. Freeman D, Dunn G, Startup H, Pugh K, Cordwell J, Mander H, Černis E, Wingham G, Shirvell K, Kingdon D. Effects of cognitive behaviour therapy for worry on persecutory delusions in patients with psychosis (WIT): a parallel, single-blind, randomised controlled trial with a mediation analysis. Lancet Psychiatry. 2015 Apr;2(4):305-13. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00039-5. Epub 2015 Mar 31. PMID: 26360083; PMCID: PMC4698664.
26. Garety PA, Fowler DG, Freeman D, Bebbington P, Dunn G, Kuipers E. Cognitive--behavioural therapy and family intervention for relapse prevention and symptom reduction in psychosis: randomised controlled trial. Br J Psychiatry. 2008 Jun;192(6):412-23. doi: 10.1192/bjp.bp.107.043570. PMID: 18515890.
27. Germer, C. K., & Chan, C. S. Working with emotion in cognitive behavioral therapy: Techniques for clinical practice. New York: Guilford; 2014.
28. Ghahari S, Mohammadi-Hasel K, Malakouti SK, Roshanpajouh M. Mindfulness-based Cognitive Therapy for Generalised Anxiety Disorder: a Systematic Review and Meta-analysis. East Asian Arch Psychiatry. 2020 Jun;30(2):52-56. doi: 10.12809/eaap1885. PMID: 32611828.
29. Ginsburg GS, Kendall PC, Sakolsky D, Compton SN, Piacentini J, Albano AM, Walkup JT, Sherrill J, Coffey KA, Rynn MA, Keeton CP, McCracken JT, Bergman L, Iyengar S, Birmaher B, March J. Remission after acute treatment in children and adolescents with anxiety disorders: findings from the CAMS. J Consult Clin Psychol. 2011 Dec;79(6):806-13. doi: 10.1037/a0025933. PMID: 22122292; PMCID: PMC3371083.
30. Hayes SC. Acceptance and Commitment Therapy, Relational Frame Theory, and the Third Wave of Behavioral and Cognitive Therapies - Republished Article. Behav Ther. 2016 Nov;47(6):869-885. doi: 10.1016/j.beth.2016.11.006. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27993338.
31. Herbert, J. D., & Forman, E. M. (Eds.). (2011). *The evolution of cognitive behavior therapy: The rise of psychological acceptance and mindfulness.* In J. D. Herbert & E. M. Forman (Eds.), *Acceptance and mindfulness in cognitive behavior therapy: Understanding and applying the new therapies* (p. 3–25). John Wiley & Sons Inc.
32. Hofmann SG, Asmundson GJG. Acceptance and mindfulness-based therapy: new wave or old hat? Clin Psychol Rev. 2008 Jan;28(1):1-16. doi: 10.1016/j.cpr.2007.09.003. Epub 2007 Sep 18. PMID: 17904260.
33. Jakovljevic M, Bjedov S, Jaksic N, Jakovljevic I. COVID-19 Pandemia and Public and Global Mental Health from the Perspective of Global Health Securit. Psychiatr Danub. 2020 Spring;32(1):6-14. doi: 10.24869/psyd.2020.6. PMID: 32303023.
34. Jauhar S, Laws KR, McKenna PJ. CBT for schizophrenia: a critical viewpoint. Psychol Med. 2019 Jun;49(8):1233-1236. doi: 10.1017/S0033291718004166. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30757979.
35. Jonsson U, Bertilsson G, Allard P, Gyllensvärd H, Söderlund A, Tham A, Andersson G. Psychological Treatment of Depression in People Aged 65 Years and Over: A Systematic Review of Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness. PLoS One. 2016 Aug 18;11(8):e0160859. doi: 10.1371/journal.pone.0160859. PMID: 27537217; PMCID: PMC4990289.
36. Kabat-Zinn, J. Wherever you go, there you are: Mindfulness meditation in everyday life. New York: Hyperion; 1994.
37. Kaczkurkin AN, Foa EB. Cognitive-behavioral therapy for anxiety disorders: an update on the empirical evidence. Dialogues Clin Neurosci. 2015 Sep;17(3):337-46. doi: 10.31887/DCNS.2015.17.3/akaczkurkin. PMID: 26487814; PMCID: PMC4610618.
38. Kazdin, A. E., & Wilson, G. T. Evaluation of behavior therapy: Issues, evidence, and research strategies. Ballinger; 1978
39. Kopelovich SL, Turkington D. Remote CBT for Psychosis During the COVID-19 Pandemic: Challenges and Opportunities. Community Ment Health J. 2021 Jan;57(1):30-34. doi: 10.1007/s10597-020-00718-0. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33001323; PMCID: PMC7528451.
40. Leeman-Markowski BA, Schachter SC. Cognitive and Behavioral Interventions in Epilepsy. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017 May;17(5):42. doi: 10.1007/s11910-017-0752-z. PMID: 28382495; PMCID: PMC6094950.
41. Li, Z., Liu, Y., Wang, J., Liu, J., Zhang, C., & Liu, Y. (2020). Effectiveness of cognitive behavioural therapy for perinatal depression: A systematic review and meta-analysis. // Journal of clinical nursing, 29(17-18): 3170–3182
42. Lopez PL, Torrente FM, Ciapponi A, Lischinsky AG, Cetkovich-Bakmas M, Rojas JI, Romano M, Manes FF. Cognitive-behavioural interventions for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Mar 23;3(3):CD010840. doi: 10.1002/14651858.CD010840.pub2. PMID: 29566425; PMCID: PMC6494390.
43. Malhi GS, Mann JJ. Depression. Lancet. 2018 Nov 24;392(10161):2299-2312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30396512.
44. Matsuoka H, Nakamura M, Ohno T, Shimabukuro J, Suzuki T, Numachi Y, Awata S. The role of cognitive-motor function in precipitation and inhibition of epileptic seizures. Epilepsia. 2005;46 Suppl 1:17-20. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.461006.x. PMID: 15816973.

45. Mayo-Wilson E, Dias S, Mavranezouli I, Kew K, Clark DM, Ades AE, Pilling S. Psychological and pharmacological interventions for social anxiety disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2014 Oct;1(5):368-76. doi: 10.1016/S2215-0366(14)70329-3. Epub 2014 Oct 7. PMID: 26361000; PMCID: PMC4287862.
46. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia-An Overview. JAMA Psychiatry. 2020 Feb 1;77(2):201-210. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3360. PMID: 31664453.
47. Naeem, F., Khoury, B., Munshi, T., Ayub, M., Lecomte, T., Kingdon, D., & Farooq, S. (2016). Brief cognitive behavioral therapy for psychosis (CBTp) for schizophrenia: Literature review and meta-analysis. *International Journal of Cognitive Therapy, 9*(1): 73–86. https://doi.org/10.1521/ijct_2016_09_04
48. Nowak I, Sabariego C, Świtaj P, Anczewska M. Disability and recovery in schizophrenia: a systematic review of cognitive behavioral therapy interventions. BMC Psychiatry. 2016 Jul 11;16:228. doi: 10.1186/s12888-016-0912-8. PMID: 27400680; PMCID: PMC4940955.
49. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. Lancet. 2016 Jul 2;388(10039):86-97. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6. Epub 2016 Jan 15. PMID: 26777917; PMCID: PMC4940219.
50. Pandarakalam JP. Challenges of Treatment-resistant Depression. Psychiatr Danub. 2018 Sep;30(3):273-284. doi: 10.24869/psyd.2018.273. PMID: 30267518.
51. Piacentini J, Bennett S, Compton SN, Kendall PC, Birmaher B, Albano AM, March J, Sherrill J, Sakolsky D, Ginsburg G, Rynn M, Bergman RL, Gosch E, Waslick B, Iyengar S, McCracken J, Walkup J. 24- and 36-week outcomes for the Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study (CAMS). J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2014 Mar;53(3):297-310. doi: 10.1016/j.jaac.2013.11.010. Epub 2013 Nov 28. PMID: 24565357; PMCID: PMC3982864.
52. Pilling S, Mayo-Wilson E, Mavranezouli I, Kew K, Taylor C, Clark DM; Guideline Development Group. Recognition, assessment and treatment of social anxiety disorder: summary of NICE guidance. BMJ. 2013 May 22;346:f2541. doi: 10.1136/bmj.f2541. PMID: 23697669.
53. Prins MA, Verhaak PF, van der Meer K, Penninx BW, Bensing JM. Primary care patients with anxiety and depression: need for care from the patient's perspective. J Affect Disord. 2009 Dec;119(1-3):163-71. doi: 10.1016/j.jad.2009.03.019. Epub 2009 May 5. PMID: 19419771.
54. Robinson OJ, Pike AC, Cornwell B, Grillon C. The translational neural circuitry of anxiety. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 Dec;90(12):1353-1360. doi: 10.1136/jnnp-2019-321400. Epub 2019 Jun 29. PMID: 31256001.
55. Ruscio AM, Hallion LS, Lim CCW, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Andrade LH, Borges G, Bromet EJ, Bunting B, Caldas de Almeida JM, Demyttenaere K, Florescu S, de Girolamo G, Gureje O, Haro JM, He Y, Hinkov H, Hu C, de Jonge P, Karam EG, Lee S, Lepine JP, Levinson D, Mneimneh Z, Navarro-Mateu F, Posada-Villa J, Slade T, Stein DJ, Torres Y, Uda H, Wojtyniak B, Kessler RC, Chatterji S, Scott KM. Cross-sectional Comparison of the Epidemiology of DSM-5 Generalized Anxiety Disorder Across the Globe. JAMA Psychiatry. 2017 May 1;74(5):465-475. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0056. PMID: 28297020; PMCID: PMC5594751
56. Rynn MA, Walkup JT, Compton SN, Sakolsky DJ, Sherrill JT, Shen S, Kendall PC, McCracken J, Albano AM, Piacentini J, Riddle MA, Keeton C, Waslick B, Chrisman A, Iyengar S, March JS, Birmaher B. Child/Adolescent anxiety multimodal study: evaluating safety. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2015 Mar;54(3):180-90. doi: 10.1016/j.jaac.2014.12.015. Epub 2014 Dec 31. PMID: 25721183; PMCID: PMC4362776.
57. Sockol LE. A systematic review of the efficacy of cognitive behavioral therapy for treating and preventing perinatal depression. J Affect Disord. 2015 May 15;177:7-21. doi: 10.1016/j.jad.2015.01.052. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25743368.
58. Stangier U, Hilling C, Heidenreich T, Risch AK, Barocka A, Schlösser R, Kronfeld K, Ruckes C, Berger H, Röschke J, Weck F, Volk S, Hambrecht M, Serfling R, Erkwoh R, Stirn A, Sobanski T, Hautzinger M. Maintenance cognitive-behavioral therapy and manualized psychoeducation in the treatment of recurrent depression: a multicenter prospective randomized controlled trial. Am J Psychiatry. 2013 Jun;170(6):624-32. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12060734. PMID: 23732968.
59. Tan SY, Bruni J. Cognitive-behavior therapy with adult patients with epilepsy: a controlled outcome study. Epilepsia. 1986 May-Jun;27(3):225-33. doi: 10.1111/j.1528-1157.1986.tb03533.x. PMID: 3516668.
60. Tang V, Michaelis R, Kwan P. Psychobehavioral therapy for epilepsy. Epilepsy Behav. 2014 Mar;32:147-55. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.12.004. Epub 2014 Jan 10. PMID: 24418662.
61. Teismann, T., von Brachel, R., Hanning, S., Grillenberger, M., Hebermehl, L., Hornstein, I., & Willutzki, U. (2014). A randomized controlled trial on the effectiveness of a rumination-focused group treatment for residual depression. *Psychotherapy Research, 24*(1), 80–90. https://doi.org/10.1080/10503307.2013.821636
62. Tham A, Jonsson U, Andersson G, Söderlund A, Allard P, Bertilsson G. Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder - A systematic review and a meta-analysis. J Affect Disord. 2016 Nov 15;205:1-12. doi: 10.1016/j.jad.2016.06.013. Epub 2016 Jun 18. PMID: 27389296.

63. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2015 Apr;135(4):e994-1001. doi: 10.1542/peds.2014-3482. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25733754.
64. van der Gaag M, Valmaggia LR, Smit F. The effects of individually tailored formulation-based cognitive behavioural therapy in auditory hallucinations and delusions: a meta-analysis. Schizophr Res. 2014 Jun;156(1):30-7. doi: 10.1016/j.schres.2014.03.016. Epub 2014 Apr 14. PMID: 24731619.
65. Velthorst E, Koeter M, van der Gaag M, Nieman DH, Fett AK, Smit F, Staring AB, Meijer C, de Haan L. Adapted cognitive-behavioural therapy required for targeting negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis and meta-regression. Psychol Med. 2015 Feb;45(3):453-65. doi: 10.1017/S0033291714001147. Epub 2014 May 22. PMID: 24993642.
66. Wampold BE. How important are the common factors in psychotherapy? An update. World Psychiatry. 2015 Oct;14(3):270-7. doi: 10.1002/wps.20238. PMID: 26407772; PMCID: PMC4592639.
67. Wang Z, Whiteside SPH, Sim L, Farah W, Morrow AS, Alsawas M, Barrionuevo P, Tello M, Asi N, Beuschel B, Daraz L, Almasri J, Zaiem F, Larrea-Mantilla L, Ponce OJ, LeBlanc A, Prokop LJ, Murad MH. Comparative Effectiveness and Safety of Cognitive Behavioral Therapy and Pharmacotherapy for Childhood Anxiety Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Pediatr. 2017 Nov 1;171(11):1049-1056. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.3036. Erratum in: JAMA Pediatr. 2018 Oct 1;172(10):992. PMID: 28859190; PMCID: PMC5710373.
68. Weitz ES, Hollon SD, Twisk J, van Straten A, Huibers MJ, David D, DeRubeis RJ, Dimidjian S, Dunlop BW, Cristea IA, Faramarzi M, Hegerl U, Jarrett RB, Kheirkhah F, Kennedy SH, Mergl R, Miranda J, Mohr DC, Rush AJ, Segal ZV, Siddique J, Simons AD, Vittengl JR, Cuijpers P. Baseline Depression Severity as Moderator of Depression Outcomes Between Cognitive Behavioral Therapy vs Pharmacotherapy: An Individual Patient Data Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2015 Nov;72(11):1102-9. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.1516. PMID: 26397232.
69. WHO. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization; 2017
70. Williams, John C., and Steven Jay Lynn. “Acceptance: An Historical and Conceptual Review.” Imagination, Cognition and Personality, vol. 30, no. 1, Sept. 2010, pp. 5–56, doi:10.2190/IC.30.1.c.
71. Wolk CB, Kendall PC, Beidas RS. Cognitive-behavioral therapy for child anxiety confers long-term protection from suicidality. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2015 Mar;54(3):175-9. doi: 10.1016/j.jaac.2014.12.004. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25721182; PMCID: PMC4344955.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МУЛЬТИМЕДИЙНОЙ АНИМИРОВАННОЙ ПРЕЗЕНТАЦИИ КАК ФОРМЫ ЭЛЕКТРОННОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО РЕСУРСА ПРИ ИЗУЧЕНИИ ДИСЦИПЛИНЫ «ФАРМАКОЛОГИЯ» СТУДЕНТАМИ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

Фоминых С.Г.[1], Разумовская А.А.[1], Гонношенко В.Н.[1], Кальченко Е.В.[1]

[1]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автор, ответственный за переписку:

Разумовская Анастасия Анатольевна, старший преподаватель кафедры фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, alyona.petrova-nika@yandex.ru.

Резюме

Цель. Разработка мультимедийной анимированной презентации учебного материала темы практического занятия «Средства, влияющие на эфферентную иннервацию. Адренергические средства» для студентов 3-х курсов лечебного, педиатрического, медико-профилактического, стоматологического, фармацевтического факультетов Омского государственного медицинского университета дисциплины «Фармакология».

Материал и методы. Анимированная презентация выполнена на базе программы Microsoft Power Point 2016. Исходной информацией послужили данные профильных учебных изданий, научные статьи отечественных авторов, учебно-методическое пособие, созданное сотрудниками кафедры фармакологии, клинической фармакологии ОмГМУ. Целесообразность использования определялась методом анкетирования студентов 3 курсов лечебного, педиатрического, медико-профилактического, стоматологического, фармацевтического факультетов Омского государственного медицинского университета. Апробация презентации проводилась путем её внедрения в учебный процесс.

Результаты. Положительную оценку при апробации анимированной презентации дали 97% участвовавших в анкетировании студентов 3 курса лечебного,

педиатрического, медико-профилактического, стоматологического, фармацевтического факультетов. Обучающиеся указали на возможность использования презентации в виде источника для изучения нового материла, его повторения и закрепления, как средство для самостоятельной подготовки к практическим занятиям и промежуточной аттестации. В качестве достоинств большинство опрошенных отметили: простоту восприятия, красочность оформления, доступность, лаконичность и наглядность представленной учебной информации.

Заключение. При анализе полученных результатов опроса сделано заключение, что благодаря структурированности и наглядности, анимированная презентация может использоваться как на занятии, так и в рамках самостоятельной подготовки студентов к практическому занятию и в период промежуточной аттестации для улучшения восприятия новых знаний и повышения качества обучения.

Ключевые слова: электронный образовательный ресурс, анимированная презентация, инфографика, адренергические средства.

Введение

Компьютерные технологии предоставляют новые возможности в развитии образования: совершенствование подачи материала современными объёмными способами визуализации, в том числе с эффектами анимации, развивает познавательную активность студента и делает обучения более привлекательным. В совокупности это обеспечивает более высокую эффективность обучения, что в итоге и является главной целью любого образовательного процесса. Благодаря активному развитию информационной образовательной среды в современной практике высших учебных заведений, широкое распространение получили электронные образовательные ресурсы. К электронно-образовательным ресурсам можно отнести: электронные учебники, электронные учебно-методические пособия, учебные видео-и аудиофильмы, компьютерные обучающие программы, мультимедиа презентации [2]. Подготовка учебно-методического обеспечения дисциплины, в том числе в электронном виде, в настоящее время является ключевым видом учебно-методической работы преподавателя.

В медицинском вузе одним из значительных затруднений у студентов является необходимость запоминания большого объёма информации, в том числе и в рамках освоения дисциплины «Фармакология». На ряду с другими дисциплинами Фармакология является не только важной, но и достаточно объёмной дисциплиной, во время обучения которой, студентам необходимо запоминать большое количество наименований лекарственных препаратов, классификаций, а также обладать знаниями других дисциплин для понимая механизмов действия и эффектов лекарственных средств. Все это делает обучение достаточно трудоемким процессом.

Учитывая эти моменты, целью данного исследования является разработка и внедрение анимированных презентаций в процесс обучения студентов для систематизации образовательного процесса и подготовки к занятиям, промежуточной и государственной итоговой аттестациям.

Материал и методы

Анимированная презентация учебного материала выполнена на базе программы Microsoft Power Point 2016.

Исходной информацией послужили данные профильных учебных изданий, научные статьи отечественных авторов, учебно-методическое пособие, созданное сотрудниками кафедры фармакологии, клинической фармакологии ОмГМУ [7-9].

Апробация разработанной анимированной презентации проводилась путем её внедрения в учебный процесс, целесообразность использования определялась методом анкетирования 428 студентов 3 курсов лечебного, педиатрического, медико-фармацевтического, стоматологического, фармацевтического факультетов Омского государственного медицинского университета.

Результаты исследования и их обсуждение

Первый этап – подготовка. На первом этапе определялась необходимость проектирования мультимедийной анимированной презентации путем анализа текущей потребности и состояния обеспеченности учебно-методического комплекса дисциплины. Изучались научные публикации о перспективах и роли электронных образовательных ресурсов в структуре учебного процесса медицинского вуза. При этом учитывался успешный опыт коллег в практическом применения визуализированных блок-схем учебных фармакопейных статей на фармацевтические субстанции на кафедре фармацевтической и аналитической химии Омского государственного медицинского университета [4,5,10].

Второй этап – проектирование. Осуществлялся отбор учебного материала, планирование объема, содержания и основных разделов, выбор дизайна, создание макетов графических рисунков, разработка сценария анимации, определялись места расположения активных гиперссылок. Выбранный материал – дополнение к утвержденному учебно-методическому комплексу дисциплины, не имеет с ним противоречий и соответствует утвержденному учебному плану.

Третий этап – конструирование: непосредственное создание презентации. Учебный материал был разделен на следующие блоки:

1. Основные вопросы физиологии периферической нервной системы, поясняющие механизм передачи импульса в адренергическом синапсе, эффекты активации парасимпатических и симпатических нервов, локализацию адренорецепторов с целью повышения доступности понимания механизмов действия лекарственных средств.
2. Классификация адренергических средств с указанием наименований основных групп, подгрупп и конкретных лекарственных препаратов, с описаниями основных фармакологических и нежелательных эффектов и показаний к применению.

Основой создания презентации был выбран один из современных и активно применяемых в учебном процессе, в том числе и в высшей школе, способов представления информации в виде графики и текста, а именно инфографика [1]. В частности, один из использованных графических типов – интерактивная инфографика, содержащая анимированные фрагменты, и помогающая представить большой массив сложной для понимания информации в лаконичной визуальной форме, легкой к усвоению и запоминанию. При формировании графических изображений были соблюдены основные принципы инфографики: лаконичность, наглядность, доступность, структурированность и логичность организации информации, образность, эстетическая привлекательность [3,6].

Примеры графического дизайна слайдов анимированной презентации по теме «Средства, влияющие на эфферентную иннервацию. Адренергические средства»

(рис.1, 2, 3).

Четвертый этап – апробация. Апробация анимированной презентации проводилась путем её внедрения в учебный процесс. Целесообразность использования определялась методом анкетирования студентов 3 курсов лечебного, педагогического, медико-фармацевтического, стоматологического, фармацевтического факультетов Омского государственного медицинского университета.

Положительную оценку анимированной презентации дали 97%, из 428 участвовавших в анкетировании студентов 3 курса лечебного, педиатрического, медико-профилактического, стоматологического, фармацевтического факультетов. Опрос показал, что наиболее востребованными студентами средствами обучения при подготовке к практическим занятиям и экзаменам являются: печатные лекции (90%), учебные презентации (86,7%), Интернет-ресурсы (43,3%), учебники (20%) (рис.4). При этом статьи в научных журналах и электронные библиотеки, как средства подготовки опрашиваемыми студентами отмечены не были. Обучающиеся указали на возможность использования презентации в виде источника для изучения нового материла, повторения и закрепления пройденного, как средство для самостоятельной подготовки к практическим занятиям и промежуточной аттестации. Как неоспоримое достоинство, большинство опрошенных отметили: простоту восприятия, красочность оформления, доступность, лаконичность и наглядность представленной учебной информации. Желание применять разработанную анимированную презентацию для дальнейшего обучения выразили 97% участников опроса. 94% респондентов отметили весомый вклад разработанной мультимедийной анимированной презентации в общий уровень профессиональной подготовки.

Заключение

1. Разработана мультимедийная анимированная презентация учебного материала темы практического занятия «Средства, влияющие на эфферентную иннервацию. Адренергические средства». Структурирована информация, подобран дизайн, создано графическое оформление и анимация.
2. Положительную оценку при апробации разработанной мультимедийной анимированной презентации дали 97% участвовавших в анкетировании студентов 3 курсов лечебного, педиатрического, медико-профилактического, стоматологического, фармацевтического факультетов.
3. Анимированная презентация может быть использована студентами 3 курсов лечебного, педиатрического, медико-профилактического, стоматологического, фармацевтического факультетов на занятии и рамках подготовки к промежуточной и итоговой государственной аттестации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ваткова О.А. Инфографика как средство формирования визуальной компетентности студента педагогического вуза // электронный научный журнал «apriori. серия: гуманитарные науки» www.apriori-journal.ru. – 2015. – №6. – С. 1–11. – URL: https://cyberleninka.ru (дата обращения: 03.04.2021).

2. Забродина, Е. В. Электронные образовательные ресурсы как неотъемлемая составляющая процесса обучения в высшей школе / Е. В. Забродина. — Текст: непосредственный // Молодой ученый. — 2019. — № 2 (240). — С. 343-348. — URL: https://moluch.ru/archive/240/55504 (дата обращения: 05.04.2021).

3. Ермолаева Ж.Е., Лапухова О.В., Герасимова И.Н. Инфографика как способ визуальной учебной информации // Концепт. – 2014. - №11 (ноябрь). – ART 14302. - URL: https://e-concept.ru/2014/14302.htm (дата обращения: 05.04.2021).

4. Лукша Е.А., Корнеева И.Н., Савченко И.А., Подгурская В.В., Гущина Е.С. Графическое структурирование фармакопейных статей: пример раз-

работки и внедрения в практику фармацевтического анализа // "Медико-фармацевтический журнал "Пульс". – 2019. - Vol. 21. №11 – С. 6-12. - URL: http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-11-6-12 (дата обращения: 07.04.2021).
5. Мальцева А.Н. Современные методы в учебном процессе медицинского вуза // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 4.; URL: http://science-educatio.n.ru/ru/article/view?id=29040 (дата обращения: 07.04.2021).
6. Соколова Ю.В. Инфографика как продукт графического дизайна: проблема определения понятия / Ю. В. Соколова // Культурологические чтения – 2016: материалы международных научно-практических конференций (Екатеринбург, УрФУ, 16–19 марта). — Екатеринбург: УрФУ, 2016. — С. 254-261. - URL: https://elar.urfu.ru/handle/10995/43352 (дата обращения: 10.04.2021).
7. Рабочая лекционная тетрадь по базовой фармакологии: учебное пособие / Скальский С.В, Чернышев Г.П.; Омский государственный медицинский университет. – Омск, 2019.
8. Фармакология. Иллюстрированный учебник / под ред. Р.Н. Аляутдин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 352 с. - ISBN 978-5-9704-4939-4.
9. Фармакология: учебник / Харкевич Д.А. – 10 изд., испр., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 752 с. - ISBN 978-5-9704-0850-6.
10. Ходырева Т.С., Ополонская П.Е. К проблеме разработки и использования электронных образовательных ресурсов в медицинском вузе // Scientific dialog: психология, педагогика, социальные технологии. – 2018. – № 4; URL: scidial.esrae.ru/13-53 (дата обращения: 10.04.2021).

Рис. 1. Графический дизайн моделирования эффектов активации парасимпатической и симпатической иннервации с использованием анимации

Рис. 2. Графический дизайн схемы адренергического синапса с использованием анимации

Рис. 3. Графический дизайн локализации адренорецепторов

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОБУЧЕНИЯ НАВЫКАМ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОЙ РЕАНИМАЦИИ УЧАЩИХСЯ СТРАШЕЙ ШКОЛЫ

Горбенко А.В.[1], Андреев К.А. [1], Кашева К.А. [1], Андреева Е.К. [1], Захарова Т.Д. [1], Локтев А.П. [1], Екимов И.Н. [1]

[1]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Горбенко Александр Васильевич, инспектор управления по развитию регионального здравоохранения и медицинской деятельности ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, prime.dr.alex@gmail.com

Резюме

Представлены результаты исследования, проведенного в рамках акции «Спасти жизнь может каждый» по обучению школьников г. Омска навыкам оказания первой помощи при внезапной остановке кровообращения. В исследовании приняло участие 647 обучающихся 10-11 классов из 5 средних общеобразовательных школ. Из результатов входного тестирования старшеклассников на знание алгоритма базовой сердечно-легочной реанимации следует, что теоретическая подготовка по данному вопросу находится на низком уровне. Средний результат по итогам выходного тестирования кратно превосходит стартовый уровень. Имеющаяся разница в уровне знания алгоритма СЛР на старте нивелировалась после прохождения мастер класса, и стала не такой ощутимой, как при оценке результатов входного тестирования.

Ключевые слова: сердечно-легочная реанимация, СЛР, школьники, первая помощь.

Введение

Проблема внезапной смерти является одним из глобальных вызовов современному обществу. Данное явление, более 90% случаев которого обусловлено внезапной остановкой кровообращения (ВОК), требует оказания квалифицированной помощи людьми, оказавшимися рядом с пострадавшим в момент происшествия. ВОК остается лидирующей причиной смерти среди молодого населения в мире [5]. Причинами внезапной остановки кровообращения могут быть как проблемы со стороны сердечно-сосудистой системы, так и со стороны органов дыхания (например, вследствие обструкции верхних дыхательных путей). Ежегодно по всему миру регистрируется около 3 млн. случаев ВОК. В России по расчетным данным частота ВОК соответствует 450-600 тыс. случаев в год, что соответствует 2 случаям на 1000 населения [1].

В ходе анкетирования осенью 2019 года первокурсников из 9 вузов города Омска, был выявлен крайне низкий уровень осведомленности об алгоритме действий при ВОК. Лишь 3% из 379 респондентов знают в теории как проводится СЛР. Однако при проведении очного пилотного обучающего мастер-класса 30 студентам первого года обучения, выяснилось, что ни один из студентов не смог качественно и эффективно оказать помощь пострадавшему. По результатам выходного и динамического контроля в ходе мастер-класса, абсолютно все участники показали положительную динамику и качественное освоение образовательной программы. Кроме этого, респонденты первого курса отметили, что проведение таких мастер-классов эффективно и необходимо в период обучения в школе, так как имеющихся ресурсов и теоретической базы по основам сердечно-легочной реанимации в средних общеобразовательных учреждениях недостаточно [7]. Администрация школ также выразила положительное отношение к возможности организации квалифицированными специалистами мастер-классов по оказанию первой помощи при ВОК. В критической ситуации, когда на счету жизнь и здоровье человека, люди склонны поддаваться панике, тогда как самым главным в спасении пострадавшего является немедленное начало базовых реанимационных мероприятий. Люди, обученные алгоритмам и навыкам первой помощи, имеют высокий уровень социальной ответственности и уверены в собственных силах. Вероятность, что такой человек придет на помощь выше, а это значимо повышает как эффективность реанимационных мероприятий, так и уровень безопасности самого спасателя [6]. Время для успешной реанимации человека с остановкой кровообращения крайне ограничено – 3 – 5 минут от момента остановки кровообращения. В среднем каждую минуту шансы на спасение уменьшаются на 10% [3]. Данные современных исследований говорят, что только около 4% молодых людей, не имеющих медицинское образование, владеют навыками сердечно-легочной реанимации (СЛР). При этом статистика не учитывает владение навыками использования автоматического наружного дефибриллятора (АНД), которыми в последнее время оборудуют места массового скопления людей. По статистике 1,5% всех случаев проведения СЛР оказывались успешными, однако при использовании АНД это показатель увеличивается до 60% [9]. Дети школьного возраста привыкли получать новые знания и навыки, а также учатся быстрее взрослых. Поскольку они молоды и основная часть жизни у них впереди, они остаются потенциальными спасателями в течение длительного времени. Около 80% случаев, при которых возникает необходимость проведения СЛР, происходят вне лечебного учреждения (на улице, дома, в среднем или высшем образовательном

учреждении, в местах большого скопления людей). Молодые группы населения социально активны и составляют основной контингент в общественных местах [2]. Данные факты свидетельствуют о необходимости обучения населения, а в первую очередь молодых людей, навыкам оказания первой помощи при внезапной остановке кровообращения. Согласно Федеральному Государственному Образовательному Стандарту (ФГОС) среднего общего образования №1645 от 29.12.2014, требования к предметному освоению базового курса основ безопасности жизнедеятельности (ОБЖ) включает в себя в том числе владение основными медицинскими знаниями и навыками оказания первой помощи пострадавшим [8]. Из чего следует, что помимо решения острой социальной проблемы, наш проект направлен на реализацию образовательного стандарта, в рамках освоения дисциплины ОБЖ. Средние образовательные организации не владеют такой ресурсной базой, как в отношении технического оснащения, так и в отношении компетентных сертифицированных кадров. В соответствии с частью 1 статьи 31 ФЗ №323 оказывать первую помощь пострадавшим в праве все лица, имеющие необходимые знания и навыки. Очень важно, чтобы как можно больше граждан умело оказать качественную и эффективную первую помощь. Человек, живущий в гражданском обществе, должен быть спокоен и уверен, что ему сможет помочь каждый прохожий [4].

Материал и методы

В нашем открытом исследовании приняло участие 647 человек. Все они являются обучающимися старших классов школ города Омска, принимающих участие в реализации проекта «Спасти жизнь может каждый!», направленного на обучение старшеклассников навыкам базовой сердечно-легочной реанимации. Набор материала проводился методом входного и выходного тестирования на знание алгоритма первой помощи при внезапной остановке кровообращения. Старшеклассники проходили входное тестирование, состоящее из 5 закрытых вопросов с 4 вариантами ответов. После чего их ждал мастер-класс, включающий в себя вводную лекцию, демонстрацию алгоритма и отработку навыка проведения базовой сердечно-легочной реанимации на тренировочном манекене. Мастер класс длился 2 академических часа (90минут), с перерывом на перемену после первого академического часа. По завершении практического мастер-класса участники проходили выходное тестирование, включающее в себя 5 открытых вопросов на знание алгоритма проведения базовой сердечно-легочной реанимации. Каждый правильный ответ входного и выходного тестирований оценивался в 1 балл. Тестирование проводилось при помощи Google forms. Результат за входное тестирование определял стартовый уровень знания алгоритма базовой сердечно-легочной реанимации среди старшеклассников. Результат за выходное тестирование оценивался в качестве показателя полученных в ходе практического мастер-класса уровня знаний.

Набор материала проводился на базе 5 школ города Омска: БОУ ОО МОЦРО №117, БОУ г. Омска «Лицей №64», БОУ г. Омска «Лицей №66», БОУ г. Омска «Гимназия №85», БОУ г. Омска «Школа №24». Для удобства представления данных все средние образовательные учреждения, участвующие в исследовании, будут обозначаться номерами от 1 до 5. Все участники дали свое согласие на участие в исследовании.

Из 647 участников исследования 227 (35,1%) мужчин и 420 (64,9%) женщин в возрасте от 16 до 17 лет. Средний возраст старшеклассников 16,5±0,5 лет. В 10 и 11 классе обучались по 319 (49,3%) и 328 (50,7%) старшеклассников соответственно. Распределение участников исследования по образовательным учреждениям представлено в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика участников исследования

Участники исследования		Средний возраст (M ± sd)	Количество участников (N = 647)	Среди них мужчин (N = 227)
1 Школа	Всего участников	16,5±0,5	204	92 (45,1%)
	- 10 класс	16,2±0,4	81	31 (38,3%)
	- 11 класс	16,7±0,5	123	61 (49,6%)
2 Школа	Всего участников	16,4±0,5	94	23 (24,5%)
	- 10 класс	16,2±0,4	59	14 (23,7%)
	- 11 класс	16,7±0,4	35	9 (25,7%)
3 Школа	Всего участников	16,5±0,5	101	45 (45,6%)
	- 10 класс	16,3±0,5	50	21 (42%)
	- 11 класс	16,7±0,5	51	24 (47,1%)
4 Школа	Всего участников	16,5±0,5	149	39 (26,2%)
	- 10 класс	16,3±0,5	64	18 (28,1%)
	- 11 класс	16,7±0,4	85	21 (24,7%)
5 Школа	Всего участников	16,4±0,5	99	28 (28,3%)
	- 10 класс	16,2±0,4	65	21 (32,3%)
	- 11 класс	16,7±0,4	34	7 (20,6%)

Работа с данными исследования осуществлялась с помощью программного пакета Microsoft office 2019 и Statistika 13 от StatSoft На всех этапах статистического анализа нулевая гипотеза отвергалась при значениях $p \leq 0,05$. При статистическом анализе использовались непараметрические методы исследования: критерий Mann-Withney, Wald-Wolfowitz, Kolmogorov-Smirnov, Kruskal-Wallis, Wilcoxon Matched Pairs Test.

Результаты исследования

После прохождения входного тестирования участниками исследования стартовый уровень знания алгоритма первой помощи при внезапной остановке кровообращения был равен 1,6±1,3 баллов из 5 возможных. При разделении всех участников по ступени обучения были выявлены статистически значимые различия. Достоверно, базовый уровень владения знанием алгоритма СЛР выше среди учеников 11 классов, в сравнении с обучающимися 10 классов (1,6±1,3 и 1,5±1,3 баллов соответственно, $p < 0,05$,Kolmogorov-Smirnov и Mann-Whitney).

При анализе результатов входного тестирования старшеклассников из разных школ были выявлены достоверные различия в уровне стартовых знаний алгоритма СЛР ($p < 0,05$, Kruskal-Wallis). Наивысший результат за входное тестирование продемонстрировали обучающиеся 1 школы (2,4±1,3 балла), а наименьший 3 школы (1,1±1,1 балла). При этом если результаты 2, 3, 4, и 5 школ примерно равны, то результат старшеклассников 1 школы вдвое превосходит результаты остальных школ.

Таблица 2 – Распределение результатов входного тестирования старшеклассников

Участники исследования		Результаты входного тестирования (M±sd)
1 Школа	Все обучающиеся	2,4±1,3
	- 10 класс	*2,6±1,3*
	- 11 класс	*2,4±1,3*
2 Школа	Все обучающиеся	1,2±1,2
	- 10 класс	*1,2±1,2*
	- 11 класс	*1,3±1,2*
3 Школа	Все обучающиеся	1,1±1,1
	- 10 класс	*0,9±0,9*
	- 11 класс	*1,2±1,2*
4 Школа	Все обучающиеся	1,2±1,1
	- 10 класс	*1±1,2*
	- 11 класс	*1,2±1,1*
5 Школа	Все обучающиеся	1,3±1,2
	- 10 класс	*1,4±1,3*
	- 11 класс	*1,1±0,9*

По результатам выходного тестирования старшеклассников средний уровень знания алгоритма базовой СЛР после практического мастер-класса составляет 4,7±0,7 баллов из 5 возможных. При этом старшеклассники из 11 классов продемонстрировали достоверно лучший результат в сравнении с обучающимися 10 классов (4,7±0,6 и 4,6±0,6 баллов соответственно, $p < 0,05$, Kolmogorov-Smirnov).

При сравнении результатов выходного тестирования между старшеклассниками разных школ, выявлены достоверные различия во всех случаях ($p < 0,05$, Kruskal-Wallis) (таблица 3). Наилучший результат продемонстрировали обучающиеся 5 школы (4,7±0,6 баллов), а наименьший 4 школы (4,4±0,7 балла). Однако обучающиеся всех школ продемонстрировали достаточно близкие результаты за выходное тестирование.

Таблица 3 – Распределение результатов выходного тестирования старшеклассников

Участники исследования		Результаты выходного тестирования (M±sd)
1 Школа	Все обучающиеся	4,9±0,3
	- 10 класс	*4,9±0,3*
	- 11 класс	*4,9±0,3*
2 Школа	Все обучающиеся	4,5±0,7
	- 10 класс	*4,5±0,7*
	- 11 класс	*4,5±0,7*
3 Школа	Все обучающиеся	4,5±0,7
	- 10 класс	*4,5±0,6*
	- 11 класс	*4,5±0,8*
4 Школа	Все обучающиеся	4,4±0,7
	- 10 класс	*4,4±0,7*
	- 11 класс	*4,4±0,8*
5 Школа	Все обучающиеся	4,7±0,6
	- 10 класс	*4,6±0,6*
	- 11 класс	*4,7±0,6*

При сравнении результатов входного и выходного тестирования старшеклассников на знание алгоритма базовой сердечно-легочной реанимации были выявлены достоверные различия (1,6±1,3 и 4,7±0,7 баллов соответственно, $p < 0,05$, Wilcoxon Matched Pairs Test). Различия были выявлены также при сравнении результатов среди обучающихся 10 (1,5±1,3 и 4,6±0,6 баллов соответственно) и 11 (1,6±1,3 и 4,7±0,6 баллов соответственно) классов ($p < 0,05$, Wilcoxon Matched Pairs Test).

Внутригрупповой анализ среди обучающихся каждой из школ также продемонстрировал наличие статистически значимых различий между результатами входного и выходного тестирования ($p < 0,05$, p, Wilcoxon Matched Pairs Test). Результаты входного и выходного тестирований по школам представлены на рисунке 1. Абсолютно все участники исследования написали выходное тестирование лучше, чем входное. Среди 647 старшеклассников абсолютно никто не написал на 100% входное тестирование, при этом 471 обучающийся написали выходное тестирование на 100% (5 баллов из 5 возможных).

Рисунок 1 – Распределение результатов входного и выходного тестирований по школам

Обсуждения

Из результатов входного тестирования старшеклассников на знание алгоритма базовой сердечно-легочной реанимации следует, что никто не продемонстрировал знание алгоритма. Абсолютно никто из участников перед проведением практического мастер-класса не дал 100% правильных ответов на входной тестовый контроль, а, следовательно, никто из участников на стартовом уровне не владел алгоритмом первой помощи при внезапной остановке кровообращения.

Выявлены достоверные различия между результатами входного контроля среди обучающихся разных школ. Данный факт может быть продиктован как различным профилем подготовки старшеклассников, с наличием медико-социального ориентирования в образовательной программе, так и может быть связан с различным уровнем квалификации кадров в отношении обучения по данному вопросу и наличием или качеством используемого оборудования. Информация по данным аспектам не учитывалась при наборе материала, его оценке и сравнении. Однако следует отметить, что несмотря даже на двукратное различие в результатах входного тестирования между 1 и 3 школами, стартовый уровень знания алгоритма находится на низком уровне.

Средний результат по итогам выходного тестирования кратно превосходит стартовый уровень. Имеющаяся разница в уровне знания алгоритма СЛР на старте нивелировалась после прохождения мастер класса, и стала не такой ощутимой, как при оценке результатов входного тестирования.

Абсолютно все старшеклассники, прошедшие практический мастер-класс улучшили свой стартовый уровень в знании алгоритма СЛР. При этом 471 (72,8%) участник исследования продемонстрировал владение алгоритмом базовой СЛР, ответив правильно на 100% вопросов выходного тестового контроля (5 баллов из 5 возможных).

В качестве ограничения можно отметить малое количество вопросов в тестовом

контроле, что повышает стоимость каждого отдельного вопроса в оценке результата тестирования, а также, вероятно, не раскрывает широко вопросы владения алгоритмом первой помощи при ВОК.

В качестве перспективного вопроса для изучения можно выделить длительность сохранения положительного эффекта от пройденного мастер-класса.

Выводы

Стартовый уровень владения алгоритмом базовой сердечно-легочной реанимации среди обучающихся 10 и 11 классов находится на низком уровне. Проведение практического мастер-класса по базовой сердечно-легочной реанимации значимо повышает уровень владения алгоритмом первой помощи среди его участников.

БЛАГОДАРНОСТИ

Публикация подготовлена при поддержке федерального агентства по делам молодежи (Росмолодежь) в рамках Всероссийского конкурса молодежных проектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chugh S. S. et al. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications //Progress in cardiovascular diseases. – 2008. – Т. 51. – №. 3. – С. 213-228.
2. Kramer-Johansen J. et al. Uniform reporting of measured quality of cardiopulmonary resuscitation (CPR) //Resuscitation. – 2007. – Т. 74. – №. 3. – С. 406-417.
3. Ouellette L. et al. Public knowledge and perceptions about cardiopulmonary resuscitation (CPR): results of a multicenter survey //The American journal of emergency medicine. – 2018. – Т. 36. – №. 10. – С. 1900-1901.
4. Riggs M., Franklin R., Saylany L. Associations between cardiopulmonary resuscitation (CPR) knowledge, self-efficacy, training history and willingness to perform CPR and CPR psychomotor skills: a systematic review //Resuscitation. – 2019. – Т. 138. – С. 259-272.
5. Rubart M. et al. Mechanisms of sudden cardiac death //The Journal of clinical investigation. – 2005. – Т. 115. – №. 9. – С. 2305-2315.
6. Базанов С. В., Потапенко Л. В., Шарабанова И. Ю. Скорость угасания теоретических знаний по сердечно-легочной реанимации у курсантов немедицинского профиля //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №. 2-3. – С. 367-367.
7. Ливзан М. А. и др. Пищевое поведение в студенческой среде //Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2019. – №. 2. – С. 13-16.
8. Приказ Министерства образования и науки Российской Федерации от 29 декабря 2014 г. N 1645 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта среднего (полного) общего образования»
9. Усенко Л. В., Царев А. В., Кобеляцкий Ю. Ю. Сердечно-легочная и церебральная реанимация: новые рекомендации Европейского совета по реанимации 2015 г //Медицина неотложных состояний. – 2016. – №. 4 (75).

ГЕРОИЗМ СТУДЕНТОВ ОМСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА В ГОДЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ СКВОЗЬ ПРИЗМУ ФОРМИРОВАНИЯ ИСТОРИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ У СОВРЕМЕННОЙ МОЛОДЕЖИ

Брицкая А.Л.[1], Белова Т.А.[1]

[1]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Белова Татьяна Анатольевна, доцент кафедры философии и социально-гуманитарных наук ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

644099, г. Омск, ул. Ленина 12, belova.t.a@mail.ru, 8-908-314-79-93

Резюме

Проблема исторической памяти объединяет вокруг себя множество наук: философию, психологию, этнографию, историю и социологию. Все они едины во мнении, что восприятие событий настоящего времени напрямую зависит от знаний и оценки событий прошлого. Источники формирования исторической памяти весьма многообразны, они включают в себя историографию, широкий круг нарративных источников, монументальную традицию, аудиовизуальные источники разных типов. Особое значение в формировании исторической памяти у современной молодежи имеет Великая Отечественная война и память о подвиге советского народа, в целом, и советских медиков, в частности. По всей стране, охваченной войной, распределились студенты-медики. Кто-то спасал солдатские жизни в полевых условиях, кто-то работал в госпиталях и лазаретах, кто-то был санинструктором. Но всех их объединяет одно: в тяжёлое для страны в целом и для нашего университета время, они внесли огромный вклад в победу Красной Армии. Формирование исторической памяти призвано стать неотъемлемой частью системы высшего медицинского образования. Отметим, что особая роль в формировании личностных качеств врача в духе патриотизма принадлежит дисциплинам «История» и «История медицины». Сегодняшняя тенденция к переписыванию исторических событий должна определенно насторожить всех мыслящих

людей. Сохранение исторической памяти – это главная задача большей части общества, которая не принимает искажение событий истории своего народа. Ведь историческая память, воспоминания о героях, о знаковых событиях объединяет людей, формирует чувство сопричастности к истории своего народа, способствует сохранению связей между поколениями.

Ключевые слова: идеология, историческая память, подвиг, студенты

Важную роль в формировании гражданского самосознания играет сохранение исторической памяти поколений. Историческая память, как отмечал Д. С. Лихачев, – это необходимое условие нравственной жизни, духовной оседлости, национальной идентичности, привязанности к родным местам и патриотизма [2, С.43].

Проблема исторической памяти объединяет вокруг себя множество наук: философию, психологию, этнографию, историю и социологию. Все они едины во мнении, что восприятие событий настоящего времени напрямую зависит от знаний и оценки событий прошлого. Источники формирования исторической памяти весьма многообразны, они включают в себя историографию, широкий круг нарративных источников, (например, мемуары, материалы архивов), монументальную традицию, аудиовизуальные источники разных типов (кино-, теле-, аудиоисточники, Интернет).

Перспективы развития общества в большой степени связаны с молодежью. Многие политические партии и движения традиционно стремятся сделать своим союзником молодежь. Формирование политической культуры и исторической памяти у студентов представляет собой сложный и многогранный процесс. Среди факторов, влияющих на формирование исторической памяти, следует отметить: социально-экономические условия развития общества, идеологические установки, уровень образования и т.д. Начиная с XX века, особое место в процессе формирования исторической памяти начинают занимать средства массовой информации и Интернет, которые сегодня становятся не просто хранилищем информации, они сегодня все больше и больше выступают в роли инстанции, которая формирует общественное мнение, отношение к прошлой и современной истории. Именно от презентации события в средствах СМИ зависит репрезентация его в памяти людей. Средства массовой информации способствуют созданию и распространению исторических мифов и исторических штампов. В частности, современные молодые люди, видя на книге, статье или фильме отметку «исторический», автоматически соотносят представленные данные с исторической реальностью, воспринимая предложенную картину как происшедшую в действительности. Отметим, что у молодежи не сформированы качества, которые способствовали бы развитию критического мышления в оценке исторических данных, определению составляющих, позволяющих отличить режиссерский вымысел от исторического факта. В этой связи в современном обществе важным становится сохранение в общественном сознании памяти о значимых исторических событиях на основе документально подтвержденных исторических фактов.

Особое значение в формировании исторической памяти у современной молодежи имеет Великая Отечественная война и память о подвиге советского народа, в целом, и советских медиков, в частности. Вторая мировая война унесла сотни тысяч жизней, была невероятно жестока и отразилась на всей мировой истории, став одним из самых крупных военных конфликтов. В ней принимали участие не только жители нашей страны, но и всего мира, не только солдаты и офицеры, но и военные врачи. Война, обезоружившая людей своей внезапностью и неотвратимостью, кардинально изменила уклад жизни, мечты и планы людей. Никто не избежал перемен, и даже ещё недавно сидевшим за скамьями в аудиториях студентам пришлось встать на защиту своей Родины.

Множество студентов Омского государственного медицинского университета (в то время – ещё института) попали на фронт. В 1941 году состоялось три выпуска специалистов. Первый выпуск соответствовал плану мирного времени, два других шли по программе ускоренной подготовки. Так, в июле 1941 года было освобождено 390 человек (из них - 238 на медицинском факультете и 152 на педиатрическом). В августе 1941 года

было освобождено 98 человек, а в декабре 1941 года – 323 (из них 149 – на медицинском факультете и 174 человека - на педагогическом факультете) [1]. Половина выпускников была мобилизована в Красную Армию. Еще 800 студентов и преподавателей попросили зачислить их в добровольческую бригаду омичей-сибиряков.

Студенты-медики были рассеяны по всей охваченной войной стране. Кто-то спасал солдатские жизни в полевых условиях, кто-то работал в больницах и лазаретах, кто-то был медицинским инструктором. Но всех их объединяет одно: в трудное время для страны и для нашего университета они внесли огромный вклад в победу Красной Армии. Отметим, что 116 тысяч врачей были награждены орденами и медалями, 47 из них стали Героями Советского Союза, 17 из них были женщинами [6]. Особенно тяжело пришлось медицинскому персоналу в 1941 году, когда Советская армия понесла наибольшие потери в годы Великой Отечественной войны. В то время огромное количество врачей и представителей младшего медицинского персонала имели весьма смутное представление о том, как быстро и эффективно решать проблемы спасения, лечения и восстановления солдат в рядах Красной Армии. Снабжение врачей необходимыми инструментами, медикаментами, оборудованием и униформой было очень низким. Многие медсестры добровольно сдавали собственную кровь, спасая сотни жизней. Нами была предпринята попытка проследить боевой путь студентов лечебного факультета Омского государственного медицинского института на основе архивных документов, а именно: личных дел, характеристик, наградных листов, биографий и писем, которые хранятся в архивах музея Омского государственного медицинского университета.

И вот один из них – Дмитрий Петрович Перегудин. Родился он в 1919 году в селе Павлоградка Омской области. В окрестностях села Незалежное Днепропетровской области с 15 по 20 октября 1943 года, во время прорыва обороны противника, Дмитрий Петрович оказал квалифицированную медицинскую помощь под сильным артиллерийским огнем более 150 раненым. Он выполнил сложное шинирование переломов костей, наложив 150 шин Дитерихса и 80 шин Крамера, без единого несчастного случая со смертельным исходом во время эвакуации, за что в ноябре 1943 года был награжден медалью «За отвагу». Дмитрий Петрович получил вторую награду ордена Красной Звезды в мае 1945 года за возвращение более 150 человек на службу во время продвижения из Харькова в Прагу, оказание хирургической помощи раненым и медицинской помощи больным солдатам. Он получил третий орден Красной Звезды в сентябре 1945 года за то, что, совершая марш через Монголию и Маньчжурию в условиях безводной пустыни при пересечении Большого хребта Хинган, самоотверженно оказывал медицинскую помощь пешим солдатам. Кроме того, Дмитрий Петрович был награжден медалью за победу над Германией в 1941-1945 годах в октябре 1945 года и медалью за победу над Японией в августе 1946 года [4].

Козлобаева Анна Исаевна, 1920 года рождения, капитан медицинской службы, работала в годы войны в 433 отдельном медико-санитарном батальоне токсикологом. В ее обязанности входила работа по санитарно-химической защите войск. Проводя занятия по санитарно-химической защите с персоналом и с выздоравливающими, Анна Исаевна держала всех в боевой готовности. Кроме того, учитывая недостаток медицинских кадров, ей приходилось выполнять еще и обязанности паталогоанатома, а также врача - терапевта, оказывать помощь тяжелораненым. За безупречную службу, Козлобаева А. И. была удостоена награды Орден Красной звезды.

Кунафина Халида Садыковна, 1919 года рождения, капитан медицинской службы, окончила Омский медицинский институт 28 июня 1941 года, а уже с 14 июля 1941 года находилась в рядах Красной Армии. За время службы Халида Садыковна проявила себя как бесконечно

любящая патриотка. Она служила в подразделениях наземной разведки. Выводя тяжелораненых солдат из-под огня противника, она сама была дважды ранена, но не покинула часть. В общей сложности она вывела с поля боя 17 солдат. Она была чуткой и заботливой по отношению к больным. С декабря 1943 года она оказала помощь 86 пациентам, из них 14 с тяжелыми заболеваниями. Благодаря систематической профилактике, уходу и настойчивости из 36 человек с ограниченной работоспособностью 19 человек вернулись на службу. В передовой прессе не раз появлялись материалы о докторе Кунафине. Не раз Халида Садыковна получала благодарность через фронтовые газеты от спасенных солдат и офицеров. Прочитал 14 лекций и провел 32 беседы на тему профилактики заболеваний. Имеет 15 благодарностей, награждена орденом Красной Звезды [3].

Лазуткин Владимир Александрович, 1919 года рождения, выпускник 1942 года Омского медицинского института, гвардии старший лейтенант медицинской службы.

Будучи командиром санитарной роты полка, он вернул в строй 20% раненых своими силами. Участвовал в боях на Северо-Западном, Белгородском, Харьковском, Полтавском, Кременчугском направлениях, а также правом берегу реки Днестр. В августе 1944 и январе 1945 через его руки прошло более700 человек. За свои заслуги Владимир Александрович был награжден Орденом Красная звезда.

Еще одна студентка Омского медицинского института Шубина Клавдия Михайловна родилась в 1913 году, после окончания института в 1942, прошла курсы усовершенствования врачей по военно-полевой хирургии при ГВСУ КА в Москве. Была мобилизована в ноябре 1942 года в эвакогоспиталь №3583 в качестве ординатора черепных отделений. Клавдия Михайловна оказалась способным врачом – нейрохирургом. Ей приходилось ежедневно оперировать: так за время работы было проведено более 200 трепанаций с хорошими исходами. Сослуживцы считали ее умелым организатором. Не взирая на тяготы войны, Клавдия Михайловна вела научную работу по вторичному шву на мягких тканях черепа на материале всего госпиталя. 17 декабря 1944 года капитан медслужбы Шубина К.М. была представлена к правительственной награде Орден Красной звезды.

Михайлов Николай Захарович 1919 года рождения, военврач 3 ранга, выпускник 1942 года, место службы 14 гвардейский воздушно-десантный полк 6 гвардейская воздушно-десантная дивизия. Во время его работы на фронте не было ни одной задержки в эвакуации раненых, Николай Захарович своевременно отправил за период боев 03.08.1943-23.08.1943 года 680 человек. При отсутствии транспорта в роте, он сам лично задерживал транспорт, идущий порожняком по направлению санбатальона, в результате чего ни один тяжелораненый не умер на полковом медпункте. Михайлов Н.З. был награжден Орденом Красной звезды.

Учеба Михаила Андреевича Мазурука, комсомольского организатора медицинского факультета и члена комсомольского бюро института, была прервана войной. В составе 1-й ударной армии он выполнял свой долг военного хирурга. В его обязанности входили перевязки, различные хирургические вмешательства, осмотр амбулаторных пациентов, роды и обходы, как следует из его дневника стажера 1941 года. Далее, во время службы на Прибалтийском фронте, ему было присвоено звание лейтенанта медицинской службы. Высшее руководство неоднократно отмечало его безупречную дисциплину и удивительную стойкость. Факт говорит сам за себя, что раз в сутки Михаилу Андреевичу удавалось оказать помощь шестидесяти раненым. За квалифицированную и бескорыстную помощь он был награжден орденом Красной Звезды, медалью «За боевые заслуги», за время службы в ординатуре он также был награжден медалью «За оборону Ленин-

града». После войны М. Мазурук окончил медицинский институт, параллельно с этим также занимаясь общественной деятельностью [5].

Белошапков Владимир Арсентьевич, 1920 года рождения, главный военврач 3 ранга. Во время боевых действий дивизии он неустанно работал над улучшением бытовых условий раненых, уделял большое внимание своевременной санитарной обработке. Часто проявлял инициативу и в самых трудных условиях производил передислокацию раненых. Удостоен правительственной награды Орден Красная звезда.

Еще один выпускник 1942 года Омского медицинского института Богданович Евгений Иванович. Работая младшим врачом в мед пункте гвардии, он посвятил все время правильному оказанию помощи раненым. Лично собирал большое количество перевязочного материала. Награжден медалью за боевые заслуги.

Валеев Талгаг Набиулович, 1919 года рождения, старший лейтенант медслужбы. Под артобстрелом лично оказывал помощь раненым. В боях по освобождению реки Птичь заменил старшего врача полка. 2 февраля 1944 года под снарядами доставил в тыл 13 раненых офицеров. 6 декабря 1944 года Талгал Набиулович под артиллерийским обстрелом вынес с поля боя 7 бойцов. За эти и другие боевые заслуги Валеев Т.Н. был награжден Орденом Красная звезда.

Анисимов Николай Анемподистович, 1919 года рождения, капитан медслужбы. 22 декабря 1942 года был подписан указ о награждении его медалью за оборону Ленинграда. По личной инициативе организовал свое отделение и развернул при нем лабораторию. Понимая недостаток опыта и теоретических знаний у молодых специалистов, оказавшихся на фронте, Николай Ампедистович содействовал повышению квалификации врачей госпиталя. За свою деятельность в 1944 году Анисимов Н.А. был представлен к правительственной награде Орден Красной звезды.

Арский Олег Тимофеевич, капитан мед службы во время боя 29-30 августа 1944 г. у села Лупка с ходу развернул пункт первой мед помощи, немедленно организовал прием раненых как своего полка, так и других бойцов, за сутки принял более 104 человек. Организовал вывоз всех тяжелораненых с поля боя, за что был награжден Орденом Красного знамени.

Таким образом, формирование исторической памяти призвано стать неотъемлемой частью системы высшего медицинского образования. Отметим, что особая роль в формировании личностных качеств врача в духе патриотизма принадлежит дисциплинам «История» и «История медицины», а именно:

- Формирование любознательности и мотивации к изучению и пониманию нашего прошлого, истории России, истории российской медицины и высшей медицинской школы.
- Уважение к труду и военному делу наших предков, символам нашего государства.
- Знание и уважение истории учебного заведения, в котором вы приобретаете профессию, его самых выдающихся преподавателей - основателей научных школ.
- Знание истории вашей малой родины, вашей семьи и т.д.

Нынешняя тенденция к переписыванию исторических событий определенно должна насторожить всех здравомыслящих людей. Сохранение исторической памяти - главная задача большинства общества, которое не приемлет искажения событий в истории своего народа. Ведь историческая память, воспоминания о героях, о каких-то значимых событиях объединяет людей, формирует чувство причастности к истории своего народа, способствует сохранению связей между поколениями. История любой страны содержит как положительный, так и отрицательный опыт. Это особенно верно для крупных, многонациональных государств, которые играют решающую роль не только в формировании национальной культуры, но и государственности, которые определяют геополитику многих других народов. Нет никаких сомнений в том, что Россия является одним из таких государств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краткая справка о работе Омского Государственного института им. М.И. Калинина для Народного комиссариата Здравоохранения. Архив музея истории ОмГМУ.
2. Лихачев Д. С. Письма о добром и прекрасном. Письмо сорок первое. Память культуры. М.-СПб., 2006.
3. Наградные листы выпускников 1941 года. Архив музея истории ОмГМУ.
4. Наградные листы выпускников 1942 года. Архив музея истории ОмГМУ.
5. Письма выпускников. Архив музея истории ОмГМУ.
6. Подвиг военных медиков в ВОВ. Военные медики ВОВ. URL: https://chistenkoeschool.ru/pedagogika/podvig-voennyh-medikov-v-vov-voennye-mediki-vov-medicina-vo-vremya/ (дата обращения: 09.05.2021 г.)

К СТОЛЕТИЮ ГУМАНИТАРНОГО ОБРАЗОВАНИЯ В ОМСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

Жихарев В.Д.[1]

[1]федеральное государственное бюджетное образовательное учереждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Жихарев Владимир Дмитриевич, канд. филос. наук, доцент, доцент кафедры философии и социально-гуманитарных наук ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, e-mail: Shicharev@mail.ru, +7 983 110 8991.

Резюме

Целью статьи является аналитический обзор историко-культурной ретроспективы гуманитарного образования в одном из старейших вузов города Омска. В статье рассматриваются основные этапы становления и развития гуманитарного образования в Омском государственном медицинском университете с момента его основания как медицинского института и до наших дней. Материал статьи основывается на архивных документах ОмГМУ, документальных материалах музея истории вуза, статьях и заметках газеты «За медицинские кадры», воспоминаниях преподавателей-ветеранов.

Ключевые слова: гуманитарные и социальные науки, история, философия, социология, психология, учебно-воспитательный процесс.

Список сокращений
ОмГМУ – Омский государственный медицинский университет
РКП(б) – Российская коммунистическая партия (большевиков)
ОМИ – Омский медицинский институт
ЦИК СССР – Центральный исполнительный комитет Союза Советских Социалистических Республик
КПСС – Коммунистическая партия Советского Союза
ОМГИ – Омский государственный медицинский институт
диамат – диалектический материализм
истмат – исторический материализм
ВЛКСМ – Всесоюзный Ленинский Коммунистический Союз Молодежи.

В 2020 году Омский государственный медицинский университет отметил вековой юбилей [4]. Нынешняя кафедра философии и социально-гуманитарных наук имеет столетние корни, связанные с историей социально-гуманитарного знания в нашем университете. В документах 1-го Всероссийского съезда по медицинскому образованию, который проходил в 1920 году, отмечалось, что медицинское образование должно базироваться не только на естественных науках, но и на необходимых знаниях общественных наук. И вся история обществоведческих кафедр нашего ОмГМУ началась в августе 1921 года с **кафедры социологии**. Предполагалось, что она даст нужные ориентиры студентам в их плавании по бурным волнам житейского моря. В архиве сохранились только документы, подтверждающие её образование: смета на канцелярские принадлежности и бумагу для кафедры социологии на вторую половину 1921 года.

Приняты были два штатных сотрудника: профессор Г.В. Круссер и преподаватель И.И. Войтов. Первый вел курс политэкономии, а второй – исторического материализма. Оба – люди необычайно интересной и трудной судьбы. Важным инструментом внутривузовской демократии были предметные комиссии. В их состав входили профессора, преподаватели и представители студенчества. Например, в 1923/1924 учебном году в комиссии № 3 по общественным наукам работали по два преподавателя и студента. Членами комиссии в 20-е были студенты Лукин И., Васильева М., Курников В., Соустина М. и другие.

Помимо двух штатных сотрудников с 1 января 1922 года на работу был принят студент первого курса Ананьев Андрей Васильевич - член РКП(б) с 1920 г., ответственный секретарь городского бюро комстуденчества (1922-1923 гг.), председатель ревизионной комиссии 1 РК РКП(б), а с конца 1923 г. - заведующий отделом пропаганды Губернского исполнительного комитета. Недостаток знаний и методического мастерства компенсировались идейной убежденностью и преданностью идеалам революции. К концу 1922 года кафедры социологии в стране были закрыты как проводники буржуазного позитивистского влияния.

Кафедра получила новое название – **политической экономии**. Смена кафедральной вывески не оказала существенного влияния на содержание учебного процесса. В этом же учебном году был открыт кабинет социальных наук, на который возлагалась ответственность за организационное обеспечение учебного процесса.

В апреле 1923 года пленум академических секций института обсудил решение правительства «О реформе вузов». В выступлениях руководителей и учащихся особенно серьёзно был поставлен вопрос о пролетаризации учебного заведения, борьбе с чуждыми элементами и подпавшими под их влияние студентами, которые недооценивали роль социально-экономических дисциплин, иронически называли их «советским богословием»,

считая эти науки ненужными врачам. В целом акцентировалось внимание на подготовке материалистически мыслящего врача-практика, способного правильно понимать социальные закономерности жизни общества и различные условия возникновения болезней. На кафедру были приняты преподаватели В.Е. Опарин (политэкономия, Конституция СССР), А.Ф. Соустин (диамат) и А.С. Сливко (истмат). По свидетельствам современников они были образованными, волевыми, яркими личностями с богатым революционным прошлым.

Во второй половине 20-х годов стали ужесточаться требования к работе обществоведческих кафедр. В вузовское расписание вводился предмет «обществоведение», где центральное место занимал процесс смены общественно-экономических формаций. В феврале 1926 года был принят на в работу С.А. Киренцов (студент ОМИ, член Совета института 1924/25 гг., в начале 30-х гг.- директор одного из медицинских институтов) в качестве руководителя семинаров по истории революционного движения.

В сентябре 1926 года кафедра получила новое наименование – **кафедра обществоведения.** В её состав вошли преподаватели В.Е. Опарин, А.С. Сливко и Л.Н. Каценельсон, а также принятые в октябре временно на должности младших ассистентов по курсу политэкономии и Конституции Сергей Яковлевич Мишуров и по курсу истории революционного движения Григорий Васильевич Степанов.

10 октября 1927 года Окружкомом партии был отозван А.С. Сливко, которому вскоре предстояло стать ректором Ветеринарного института. На освободившееся место был принят преподаватель Борис Донович Галёркин, ставший заведующим кафедрой. В работе кафедры в эти годы можно выделить несколько важных моментов. Во-первых, по просьбе аспирантов были организованы занятия по диамату, руководителем которых пригласили опытного и авторитетного специалиста А.С. Сливко. Во-вторых, с 1930 года вдвое был увеличен удельный вес социально-политических дисциплин.

До 1930 года в институте существовала одна социально-экономическая кафедра, причём в документах приводятся различные её названия: социологии, политэкономии, истмата, обществоведения, общественных наук. С декабря 1930 года были образованы две самостоятельные кафедры: **политэкономии** (зав. кафедрой И.Г. Захаров) и **диалектического материализма** (зав. кафедрой П.А. Чурсин) В соответствии с постановлением ЦИК СССР «О подготовке врачей» от 3 сентября 1934 года Наркомздрав пересмотрел учебные планы с целью усиления преподавания медицинских наук за счет сокращения общественных дисциплин. Во всех медвузах прекратилось преподавание политэкономии. Кафедра была закрыта.

Оставалась **кафедра диамата,** где изучали диалектический материализм, диалектику природы, исторический материализм и ленинизм. Заведовал кафедрой диамата доцент Чурсин Прокопий Алексеевич. В течение одного семестра в должности ассистента трудился выпускник аспирантуры при кафедре общей гигиены Новик Степан Амвросимович, один из известных воспитанников нашего института, избиравшийся в 20-е годы руководителем комсомольской и партийной организаций вуза, членом Правления ОМИ. Позднее он периодически работал на кафедрах общей гигиены и микробиологии, был директором медицинского техникума (1933-1935), Института эпидемиологии и микробиологии (1936-1941), областной бруцеллезной станции (1946-1949), заместителем заведующего облздравотделом (1930-е), участвовал в Великой Отечественной войне.

С 1 марта 1938 г. **кафедру социально-экономических дисциплин** (именно такое название теперь она получила) возглавил доцент П.М. Ковригин. Как и вся страна, кафедра пережила все перипетии и трагедии борьбы с представителями «троцкистско-зиновьевского блока».

В 1938/39 учебном году была вновь введена на всех факультетах политэкономия, увеличилось количество часов для диамата (40 часов - 3 курс и 80 часов - 4

курс) и ленинизма (84 часа - 5 курс). Изучение всех дисциплин завершалось сдачей государственных экзаменов.

В 1938 году кафедра социально-экономических науку была переименована в **кафедру марксизма-ленинизма.** С выходом в свет Постановления ЦК ВКП(б) от 14 ноября 1938 г. «О постановке партийной пропаганды в связи с выпуском краткого курса ВКП(б)» в преподавании общественных наук произошёл большой поворот. В январе 1939 г. была создана единая кафедра марксизма-ленинизма, на которую возлагались задачи преподавания студентам основ марксизма-ленинизма и диалектического материализма, воспитания их в духе безграничной преданности ленинской партии, советскому государству, делу коммунизма. Руководил кафедрой Павел Матвеевич Ковригин, имевший философское образование (Институт Красной профессуры) и большой опыт педагогической работы в Первом Московском госуниверситете, Академии им. Н.К. Крупской, Институте подготовки кадров. В ОМИ он зарекомендовал себя не только как высококвалифицированный специалист, но и как умелый организатор.

В 1938/39 учебном году в составе кафедры было пять преподавателей. В связи с увеличением количества часов, отводимых на преподавание основ марксизма-ленинизма, а также тем, что эту дисциплину одновременно изучали студенты всех курсов и факультетов, число преподавателей по штатному расписанию было доведено до 18 человек. Объём академической работы (лекций и семинаров) был значительным – 8960 часов в год. Программа курса основ марксизма-ленинизма, фрагментарный подход к философии, ограниченное представление о современных достижениях естественных наук часто сводили преподавание курса к догматизму и начетничеству. Студенты выражали недовольство лекциями и семинарами некоторых преподавателей, теряли интерес к учебе, пропускали занятия. Кафедра стремилась преодолеть недостатки, обеспечить высокий идейно-теоретический и методический уровень преподавания. С 1939/40 учебного года были введены практические занятия-семинары и курсовые теоретические конференции. Усилился контроль, установилась практика взаимопосещений преподавателями занятий, стенографирования лекций и семинарских занятий с последующим их обсуждением на заседаниях, что повышало ответственность сотрудников и кафедры в целом за качество преподавания. Для укрепления студенческой дисциплины и роста успеваемости вводили обязательное конспектирование первоисточников, привлекали общественные организации к контролю над самостоятельной работой студентов, учитывали её результаты при организации социалистического соревнования.

Великая Отечественная война потребовала решительной перестройки деятельности и вуза, и кафедры марксизма-ленинизма, подчинив всё делу победы над фашистскими захватчиками [13]. В первый год войны резко изменился состав кафедры. Зав. кафедрой П.М. Ковригин и большая часть преподавателей были призвана в ряды действующей армии. Их заменили оставшиеся преподаватели-женщины и лица, эвакуированные в Омск из других городов страны. После кратковременного исполнения обязанностей заведующего ст. преподавателем Петром Федоровичем Степанковым в связи с его мобилизацией кафедру возглавила прибывшая из Ленинграда доцент Любовь Григорьевна Пруссакова. При кафедре марксизма-ленинизма и её кабинете была в основном сконцентрирована вся вузовская воспитательная работа. Кабинет стал агитпунктом, местом проведения большой массово-политической работы со студентами, преподавателями, рабочими и служащими института. После победоносного окончания Великой Отечественной войны все силы были направлены на восстановление и дальнейшее развитие народного хозяйства и культуры страны, на коммунистическое воспитание трудящихся. В этих условиях

особенно возросла роль кафедры в повышении идейно-теоретического уровня студентов и научных работников института. В 1947/48 учебном году были введены государственные экзамены по основам марксизма-ленинизма, что способствовало усилению ответственности и интереса студентов к изучению общественных дисциплин и потребовало со стороны преподавателей повышения теоретического и методического уровня лекций и семинаров. С 1949/50 учебном году вновь вводится изучение политической экономии. В связи с этим в нашем институте вместо единой кафедры марксизма-ленинизма были организованы две самостоятельные кафедры: **кафедра марксизма-ленинизма и кафедра политической экономии.**

Заведовал кафедрой марксизма-ленинизма кандидат исторических наук Г.А. Дубовик. Хрущевская «оттепель», разоблачение культа И. Сталина отразились на преподавании общественных наук. Деятельность кафедры была всецело подчинена реализации новых идеологических задач, связанных с преодолением последствий культа личности и пропагандой основных положений Программы коммунистического строительства, принятой XXII съездом КПСС. В 1960 году было введено чтение факультативных курсов по основам научного атеизма, марксистско-ленинской этике и эстетике. Кафедра разработала конкретный план мероприятий по усилению пропаганды научного атеизма и вопросов коммунистической морали среди студентов и коллектива института. С целью приближения преподавания общественных дисциплин к профилю института, повышения знаний обществоведов по основам биологии и медицины, в шестидесятые годы на кафедре специалистами вуза был прочитан цикл лекций по биологии, физиологии, по отдельным вопросам теории болезней.

После окончания Великой Отечественной войны научная и общественная работа начала постепенно оживляться. Высокую оценку коллективу дал ректор вуза, профессор В.П. Говоров, отметив, что кафедра трудилась «на полную мощность, высок её авторитет, работа её почетна и полезна в институте». Хорошее мнение о кафедре как об одной из сильнейших в городе сложилось и у местных властей.

В связи с введением изучения политической экономии в медицинских вузах в 1949/50 учебном году была организована самостоятельная **кафедра политической экономии.** С учётом специфики вуза рассматривались вопросы техники безопасности и охраны труда, влияния капиталистических монополий на медицинскую практику, роли социалистического здравоохранения в повышении производительности труда и т.д.

Было лишь два штатных работника, пять преподавателей были совместителями. В 1952-1955 годах кафедрой заведовал Тимофей Акимович Клементов, выпускник Уральского комвуза. С 1954/55 учебного года положение на кафедре улучшилось. Прибыли кандитат экономических наук Владлена Петровна Попкова (1954-1962) и кандитат экономических ннаук, доцент Павел Васильевич Смолин, член партии с 1919 г., окончивший Высшую партшколу и аспирантуру (1930), с большим опытом преподавательской деятельности, который был назначен зав. кафедрой (1955-1962). С 1961 года в штат принята Н.А. Новопашина. Состав преподавателей стал стабильным, более квалифицированным и опытным.

В 1962 году по ходатайству ректората и Учёного совета института, вместо кафедр марксизма-ленинизма и политэкономии были созданы две самостоятельные кафедры – **истории КПСС и политэкономии, и кафедра марксистско-ленинской философии.** Новую кафедру марксистско-ленинской философии возглавил Б. Ф. Чухно. Борис Филиппович, участник Великой Отечественной войны, капитан-танкист, в 1953 г. окончил Высшую партшколу при ЦК КПСС, работал лектором Омского обкома партии, ст. преподавателем областной партшколы, а с 1957 г. – ст. преподавателем марксизма-ленинизма ОГМИ. Опубликовал 39 научных работ. Б. Ф. Чухно пользовался большим уважением студентов и коллег как

хороший организатор, отличный лектор и преподаватель.

Штатное расписание кафедры предусматривало состав из десяти преподавателей. Основными дисциплинами были диалектический (на 2-х курсах) и исторический (3 курс) материализм. Наряду с философией на кафедре преподавали ещё четыре дисциплины: научный коммунизм в объёме 70 часов, основы научного атеизма - 24 часа, основы марксистско-ленинской этики - 32 часа и марксистско-ленинская эстетика – 32 часа. В 1964 году в программу обучения был введён курс научного коммунизма (3-5 курсы). Большое значение в этом имели обсуждение теоретических вопросов на заседаниях кафедры, а также Для профилирования преподавания гуманитарных дисциплин был организован постоянно действующий семинар обществоведов по изучению биологии и медицины. В среднем каждый год проходило по 11 занятий, на которых ведущие ученые вуза профессора И.Б. Мажбич, А.П. Скабичевский, А.А. Никифорова, доценты А.С. Степаненко, А.И. Макаров, Е.И. Симхович, В.А. Зудов, Н.П. Стаценко, В.Г. Корпачев и другие рассказывали об основах биохимии, гистологии, физиологии, патофизиологии, нервных болезней, психиатрии, социальной гигиены. Для обогащения сотрудников кафедры знаниями по вопросам медицинской науки и здравоохранения традиционно читали лекции профессор Т.М. Лютикова и доцент И.Е. Матусов по проблемам биологии, генетики, общей патофизиологии. В 1980-1983 годах профессора Н.Д. Широченко, Ю.Н. Савченко, Н.П. Стаценко и доцент Л.Г. Макаров представили им циклы лекций по анатомии высших отделов нервной системы человека, их физиологии, нервным и психическим заболеваниям. Профилирование пронизывало все темы учебной программы.

В 60-е годы в ОГМИ значительно увеличилась подготовка научных кадров через аспирантуру. На кафедре философии отводилось всё больше времени работе с аспирантами. Основное внимание обращалось на выработку у будущих ученых навыков применения философской теории к анализу конкретных вопросов медицины. Сдача экзаменов аспирантами проходила, как правило, успешно. Руководил их подготовкой доцент А.Е. Катунский. Все годы при кафедре регулярно работал студенческий научный философский кружок. Руководили им Н.К. Авилов и В.Г. Тристан. Работа кружка была в основном подчинена одной проблеме - философским вопросам медицины.

В 1969 году, после кончины Б.Ф. Чухно, заведующим кафедрой был утверждён доцент Александр Епифанович Катунский, занимавший эту должность по 1984 год. Ветеран Великой Отечественной войны: доброволец - рядовой миномётчик, курсант, помощник командира стрелкового взвода, комсорг 1006 стрелкового Бранденбургского Краснознамённого полка 266 стрелковой Артёмовско-Берлинской Краснознамённой, ордена Суворова дивизии. В 1943 году вступил в члены КПСС. Награждён орденами Отечественной войны 1 и 2 степени, Красной Звезды и 7 медалями. В 1990 году он вышел на пенсию. Коллеги отзывались о нём как о строгом, мудром, справедливом руководителе, нетерпимым к нарушениям дисциплины. Они подчеркивали его исключительную самобытность и в огромном росте, и в неторопливой манере говорить, и в значимости сказанного. Его сильной и завидной чертой была могучая фундаментальность и обстоятельность во всех делах, которыми занимался. Знавшие Александра Епифановича, любя называли его «сибирским Сократом», поскольку он всегда предлагал собеседнику участвовать в рождении истины, а не довольствоваться проглатыванием готовых знаний. Его сильной и завидной чертой была могучая фундаментальность и обстоятельность во всех делах, которыми он занимался.

В учебно-исследовательскую работу кафедра вовлекала всех без исключения студентов. Многие из них включались в

работу Школы молодого лектора, атеистической секцией которой руководила С.А. Мельниченко. Среди активных лекторов были студенты О. Лебедев и И. Путалова, будущие профессора ОмГМУ. Таким образом, удачно сочеталась общественно-политическая практика студентов с профилактической медицинской работой, а учебный процесс – с пропагандистской деятельностью.

Наиболее способная молодёжь принимала участие во Всесоюзных конкурсах студенческих работ по проблемам общественных наук. В начале 70-х годов Студенты Л. Терентьева, А. Кононов, Н. Рудаков стали участниками и лауреатами республиканских туров Всесоюзного конкурса. Причем, А. Кононов участвовал во Всесоюзном туре и получил там награду. Ещё один активный участник конкурса кружковец В. Разумов, выпускник лечебно-профилактического факультета 1981 года, был рекомендован в аспирантуру по философии.

С 1 февраля 1984 по 1999 год кафедру возглавлял кандидат философских наук, доцент Анатолий Леонидович Иванов (1946 г.р.). После окончания педиатрического факультета ОГМИ и двух лет работы секретарем комитета комсомола, в 1972 году он был приглашён на должность преподавателя кафедры философии, учился в аспирантуре Томского университета и успешно защитил кандидатскую диссертацию (1977). Блестящий лектор, эрудит с тонким чувством юмора и огромным обаянием. Литератор, активно сотрудничавший с многотиражкой. Либеральный интеллигент, при котором сотрудники забыли о жесткой дисциплине, но не об ответственности. Его методы управления очень хорошо совпали с атмосферой гласности, демократии. А.Л Иванова уважали и любили за его деликатность, умение мягко направлять дело в нужное русло.

Перестройка мировоззрения давалась нелегко. На первый план в работе со студентами выходил объективный, откровенный анализ трудностей, нерешенных проблем в здравоохранении, науке и обществе в целом, ошибочных ориентаций, поиск путей выхода из создавшегося положения, формирование активной позиции в решении этих проблем. На фоне безудержной критики социалистического строя и коммунистической идеологии рушились гуманистические принципы и традиции, утверждалось социальное неравенство, насаждался культ индивидуализма, насилия, мистицизма. В период перестройки кафедра философии видела свою задачу в том, чтобы помочь студентам превращать знания во внутренний источник человеческого творчества, ощущать в них глубокую потребность. Стали активнее внедряться факультативы по философии, религии, эстетике, нетрадиционным формам познания. Большую активность в этом проявили молодые ученые - доцент Н.Н. Карловская и ассистент Н.Г. Зенец, уделявшие много внимания индивидуальной работе со студентами.

С 1987 года в вузе введено преподавание психологии. Организация курса была поручена кандидату психологических наук, доценту кафедры философии Н.Н. Карловской. Как медицинский психолог она проводила индивидуальные консультации со студентами, испытывавшими психологические трудности, групповые тренинги общения и личностного роста. В 1992-1996 годах на кафедре преподавали курс культурологии.

Научно-исследовательская работа осуществлялась сотрудниками по индивидуальным планам. Четыре преподавателя защитили кандидатские диссертации по философии: В.И. Разумов «Особенности теоретизации медицинского знания (на примерах клинической медицины)» (1986), Н.Г. Зенец «Диалектика объективного и субъективного в социальных процессах» (1988), С.Ф. Денисов «Рецептурное знание и его роль в генезисе схем естественных наук» (1989), Т.Г. Евсеева «Деятельностная концепция творчества в образовании» (1993). Над докторскими диссертациями работали доцент В.А. Муранов «Взаимосвязь философии и медицины в процессе исторического развития» (при МГУ) и преподаватель С.Ф. Денисов «Разум и рассудок в структуре человеческой активности» (при ТомГУ).

С.Ф. Денисов опубликовал две монографии: название одной их них повторяло тему докторской диссертации (1993), другой – «Человеческое и животное в человеке» (1995) [3]. Старший преподаватель В.И. Разумов подготовил к опубликованию монографию «Интеллектуальная поддержка наукоёмких исследований» [10]. Его научная деятельность отличалась высокой активностью, а имя стало хорошо известно в философских кругах. Он заведовал кафедрой «Интеллектуальная поддержка наукоёмкой деятельности» Сибирского научно-учебного центра Российского открытого университета (СНУЦ РОУ), был членом международного постоянно действующего семинара «Гомеостатика живых, технических, социальных и экологических систем», членом ассоциации «Искусственный интеллект».

Сотрудниками кафедры в 1995-97 учебном году опубликовано 35 работ. В 1993 году А.Л. Иванов и В.И. Разумов участвовали в работе 19 Всемирного философского конгресса в Москве, выступив с докладами на секционных заседаниях. Доцент А.Л. Иванов состоял членом двух Ученых советов по защите кандидатских диссертаций по философии. Н.Н. Карловская с 1998 года руководила научно-практической лабораторией психоиммунологии ОмГМА, занималась научно-методическими разработками стандарта образования медицинской психологии для студентов-медиков, участвовала в деятельности рабочих групп Федерального научно-методического центра по психотерапии и медицинской психологии МЗ и МФ РФ, а также в разработке комплексной программы борьбы с наркоманией в г. Омске.

Что касается **кафедры истории КПСС и политэкономии**, то она была образована по ходатайству ректората и Учёного совета института, поддержанному обкомом КПСС и узаконенному приказом Министерства высшего образования и здравоохранения РСФСР от 11.10.1962 г., в ходе реорганизации кафедры марксизма-ленинизма и политэкономии. Её возглавил к.и.н., доцент Геннадий Лаврентьевич Дубовик. В 1965 году в её структуре были выделены две секции: история КПСС и политэкономия. В 1970 году в связи с возрастанием роли истории в коммунистическом воспитании студентов в 1970 году была сформирована самостоятельная **кафедра истории КПСС** со штатом в шесть человек во главе с доцентом Геннадием Лаврентьевичем Дубовиком. С 1973 по 1988 годы кафедрой заведовал кандидат исторических наук, доцент Иван Иванович Чередов. Он запомнился всем как интеллигентный, в высшей степени добросовестный и ответственный человек. Преподавание истории КПСС осуществлялось на основе утвержденных ЦК КПСС программ, сохранивших по инициативе Генерального секретаря ЦК КПСС Л.И. Брежнева практически неизменным мифологизированный при Сталине образ отечественного прошлого. Осталась и практика славословия в честь руководителя партии, подчеркивания его мудрости и заслуг. Несмотря на прогрессирующую стагнацию руководящей страной и государством партии, преподаватели кафедры истории КПСС старались не только совершенствовать старые, но также находить и внедрять новые нестандартные формы работы со студенческой молодежью. Высок был уровень методической работы, повышено внимание молодым преподавателям. На кафедре царила очень доброжелательная атмосфера, практиковалось шефство опытных преподавателей над начинающими. Во второй половине 80-х годов М.А. Гоцкало и Л.А. Ягодинская активно разрабатывали и внедряли в учебный процесс методику малых групп, в основе которой лежали принципы совместной организации труда и ведения дискуссий.

Не ослабевало внимание к ставшим популярными конкурсам студенческих научных работ по проблемам общественных наук. Среди вузов города кафедра не раз занимала по этому направлению призовые места и награждалась Почетными грамотами Обкома ВЛКСМ. С 1984 года

стали проводить ежегодные Калининские чтения, знакомившие студентов-первокурсников с теоретическим наследием и практической деятельностью М.И. Калинина, чьё имя носил Омский медицинский институт в 1936-1994 годах. С 1985 года по инициативе Л.А. Ягодинской на кафедре стали проводить тематические олимпиады, существенно отличавшиеся по форме и содержанию от традиционных письменных ответов на вопросы. Новые олимпиады в виде массового, зрелищного, динамичного конкурса между командами курсов надолго прижились не только у обществоведов, но и были заимствованы другими кафедрами вуза как эффективная форма учебно-воспитательной работы со студентами.

В 1985 году вновь избранный Генеральным секретарем КПСС М.С. Горбачев провозгласил курс на перестройку и обновление социализма в СССР. В разгар перестройки и резкой дестабилизации политической обстановки в стране в январе 1989 года руководителем кафедры истории КПСС был назначен кандидат исторических наук, доцент Николай Борисович Водолазский. В сентябре 1989 года кафедра истории КПСС была преобразована в **кафедру социально-политической истории,** оставаясь в этом статусе самостоятельной до сентября 1991 года. Происходившие в общественном сознании изменения положили начало деполитизации и демифологизации отечественной истории. В практике её преподавания начал утверждаться плюрализм, позволивший использовать методологическое многообразие, как в выборе концептуальных подходов в представлении исторического процесса, так и в оценке ключевых периодов и событий истории России.

В 1963 году Президиум ЦК КПСС принял решение о введении в вузах преподавания курса научного коммунизма. До этого времени вопросы научного коммунизма были «рассыпаны» по курсам философии, политэкономии и истории КПСС. Теперь предстояло свести их в единую дисциплину. В ноябре 1970 года была создана **кафедра научного коммунизма и политической экономии**, которую возглавил доцент Пётр Фёдорович Янкевич. П.Ф. Янкевич. А с 1976 года – Андрей Андреевич Дробышев, который после окончания философского факультета МГУ им. М.В. Ломоносова в 1970 году был зачислен на работу в ОГМИ преподавателем, затем старшим преподавателем кафедры философии, откуда получил направление в целевую аспирантуру МГУ (1973-1976). За короткий период пребывания в Омске молодой специалист не только проявил глубокие знания и творческое отношение к делу, но и коммуникабельность, принципиальность, общественную активность. В 1977 году А.А. Дробышев защитил кандидатскую диссертацию по теме: «Диалектика личной и общественной свободы», в 1981 году получил научное звание доцента. Кафедру возглавлял до её закрытия в 1991 году.

Кафедра уделяла постоянное внимание укреплению единства учебного и воспитательного процессов. Пониманию стоявших перед коллективом задач и правильному их решению способствовали социологические исследования, проводимые социологической группой кафедры (В.Д. Жихарев, Л.С. Баширова, Т.В. Мироненко) с привлечением студентов. Проводили исследования по вопросам самоуправления, адаптации первокурсников, места и роли практики в воспитании студента-медика, отношения студентов к общественным наукам, преподавателям и другие.

В 1990 году в учебном процессе произошёл ряд изменений. Вместо основ научного коммунизма был введен курс «Проблемы теории современного социализма». Существенные изменения происходили не только в содержании, но и в методах преподавания. Это было вызвано происходящим в стране критическим переосмыслением основ общественного развития и связанных с этим разочарованием и растерянностью значительной части граждан, особенно молодёжи. Да и для преподавателей требовалось время для переосмысления вскрывшихся документов, новых оценок

и частичной теоретической переориентации. В этих тяжелых условиях обновления учебного процесса кафедра перешла к изучению конкретных экономических, социологических и политических аспектов в основном курсе и спецкурсах, ориентируясь при этом на профиль вуза и общечеловеческие ценности. В сентябре 1991 года ректорат принял решение о реорганизации кафедр общественных наук. Из трёх имевшихся кафедр было создано две: **кафедра философии** (зав. доцент А.Л. Иванов) и **кафедра социологии и экономики** на базе кафедр истории КПСС и политэкономии (зав. доцент А.А. Дробышев). В составе кафедры социологии и экономики работали, в основном, опытные хорошо известные в вузе преподаватели. Все они занимались написанием методических разработок к занятиям и текстов лекций. Широко реализовывались воспитательные возможности курса культурологи, в котором основное внимание уделялось изучению русской культуры. Кроме уже известных форм Л.А. Ягодинская ввела инсценировки народных обрядов, рассказы у картины, посещения храмов, музеев и театров, экскурсии по городу. Сам же кабинет культурологии представлял собой достаточно богато оформленный музей народного быта, собираемый студентами с 1993 года.

Основной темой научных исследований кафедры являлась «Личность в условиях социально-экономических и политических преобразований общества». За 10 лет сотрудниками кафедры было опубликовано около 100 научных работ. Выполнены также работы по двум хоздоговорным темам для администрации Омской области: «Социальная защита учащихся Омской области» и «Семья: ресурсы и ответственность в изменяющемся мире», посвященная международному году семьи. Совместно с группой ученых из Екатеринбурга провели большую работу по хоздоговорной теме «Гуманитаризация образования в ПТУ» для ряда регионов Сибири и Урала с написанием десяти учебных пособий.

В 2001 году в результате объединения ранее существовавших обществоведческих кафедр в академии сложилась **кафедра философии, социально-гуманитарных и экономических наук.** Возглавил кафедру доцент Дробышев А.А. Естественно, содержание гуманитарного знания, изучаемого в вузах, существенно изменилось, утратив идеологический крен в сторону марксизма-ленинизма. В течении десятилетия состав кафедры менялся: кто-то уходил в поисках лучшей доли, кто-то не приживался на кафедре. Но в целом, коллектив оставался мобильной, организованной силой с высоким интеллектуальным потенциалом при среднем возрасте в сорок лет. Ветераны кафедры, молодые преподаватели и сотрудники взаимно дополняли и обогащали друг друга.

В процессе преподавания учебных дисциплин в максимально возможных пределах учитывался профиль вуза. Так экономическая теория теснейшим образом связывалась с экономикой здравоохранения; в курсе истории выделены целые разделы, посвященные истории отечественного здравоохранения; в курсе социологии рассматриваются вопросы социологии здравоохранения; курс философии включает проблемы, связанные с философией медицины, культурологи уделяли внимание зарождению и развитию медицинских знаний, медицинского образования в России. В учебном процессе использовались различные формы проведения занятий: инсценировка народных обрядов и праздников, занятия-экскурсии, методика малых групп, занятия-дискуссии, конференции. Студенты с интересом работали и работают над творческими заданиями, пишут эссе, совместно с преподавателями изготавливали учебные фильмы и наглядные пособия. Теперь подобное называют «инновационными» методами обучения, но они традиционно использовались на кафедре и ранее. Кроме учебных занятий со студентами преподаватели кафедры разработали и читали 90-часовой курс лекций

для аспирантов и соискателей, готовящихся к сдаче экзамена кандидатского минимума по истории и философии науки.

С 2002 года кафедра работает над единой научной темой «Человек в условиях общественной трансформации». За это время опубликовано более ста научных работ и учебных пособий, среди которых четыре монографии, журнальные статьи, в том числе и в центральных журналах. Бесспорной заслугой и гордостью кафедры является организация региональной научно-практической, методической конференции «Личность врача: мировоззренческий, социальный, научный, философский контексты». Она проводилась один раз в два года и привлекала к участию до двухсот человек. Состоялось восемь конференций с изданием сборников статей, в том числе в Приложении к журналу «Омский научный вестник». Среди участников конференций и авторов статей много преподавателей и сотрудников университета, которые делятся своим педагогическим, врачебным опытом, наработками в сфере науки, что вызывает несомненный интерес у читателей.

С середины 90-х годов на кафедре работает философский кружок под неизменным руководством Мироненко Т.В. и при поддержке Зенец Н.Г. Общее направление его работы можно определить так: «Какая тайна сокрыта в человеке?». В работе кружка принимает участие более двадцати человек. Причем на его заседания приходят не только те, кто изучает философию, но и студенты старших курсов, и даже выпускники. На протяжении нескольких лет кружок занимал первое место в вузе в номинации «Преданный профессии», что позволяет некоторым иронизировать о философском уклоне медицинского университета. За последние годы кружковцами опубликовано более тридцати статей в рамках конференций СНО, в сборниках студенческих работ Воронежа, Тамбова, Владикавказа, Челябинска, Екатеринбурга, Красноярска. Ежегодно стараниями кафедры проводится и межвузовская конференция «Человек в поисках смысла». Научные работы студентов по философии и социологии опубликованы в сборниках «У порога мысли» [11, 12].

Главное воспитательное воздействие на студентов кафедра традиционно оказывает через преподаваемые предметы, которые сами по себе содержат мощный воспитательный потенциал. Но, кроме этого традиционно проводится множество внеучебных мероприятий, среди которых массовые тематические олимпиады по проблемам истории и культуры, ежегодные фестивали патриотической и военной песни, антивоенные акции.

Помимо этого, используется практика совместного посещения студентами и преподавателями театров и музеев города с последующим обсуждением увиденного, публикацией статей в газете «За медицинские кадры».

По инициативе Ягодинской Л.А. в ОмГМУ начала складываться традиция поездок студентов-отличников во время каникул в Санкт-Петербург. При участии доцента Жихарева В.Д. был организован хор. В течение нескольких лет в этом коллективе пели почти сорок студентов. Активность кафедры в воспитательной работе, профессионализм и глубина в проведении мероприятий были заметным явлением в жизни академии после развала прежних традиционных форм воспитательной работы. Заслуги Дробышева А.А., Мироненко Т.В., Жихарева В.Д., Ягодинской Л.А. оценены руководством университета. Они награждены почетной грамотой Министерства здравоохранения России. Дробышев А.А., Жихарев В.Д. получили медали Государственного статистического комитета за активное участие вместе со студентами в переписи населения.

В 2012 году кафедру постигла очередная реорганизация. В новое структурное подразделение была выделена **кафедра истории Отечества**. Вместе с историками туда ушли и экономисты. А еще ранее отпочковались и психологи в кафедру психологии и педагогики. Отдельной стала **кафедра философии**. Помимо философии на кафедре преподаются биоэтика, социология, культурология.

С 2012 года возглавляет кафедру доктор философских наук Людмила Александровна Максименко. Её научная тема: «Космология в культуре: философско-антропологическое осмысление». Она автор трех научных монографий, 48 научных публикаций, в том числе, девяти - в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных Всероссийской аттестационной комиссией, двух учебно-методических пособий. Участница всероссийских и международных научных конференций, лауреат конкурса «Научное и богословское осмысление предельных вопросов: космология, творение, эсхатология» (номинация «Лучшая исследовательская работа», ноябрь, 2006 г., Москва). Внося много нового в работу кафедры, Людмила Александровна продолжает традицию, заложенную Дробышевым А.А., на поддержание сплоченного, стабильного, высокопрофессионального коллектива.

Преподаватели кафедры традиционно ориентированы на живое общение со студентами, диалог, обсуждение проблем, дискуссии, пробуждение творческой мысли, без которых невозможно формирование мировоззрения будущих врачей. За последние годы наряду со ставшими уже традиционными, появились новые формы работы. В 2014 году кафедра организовала и провела I Всероссийскую научно-практическую конференцию «Медицина. Культура. Общество: традиции и вызовы современности», в которой приняло участие около ста преподавателей вузов (по преимуществу медицинских) из Омска, Саратова, Новосибирска, Петербурга, Екатеринбурга, Ханты-Мансийска и других городов. В 2013-2014 годах по инициативе кафедры были проведены два «Круглых стола» с привлечением к обсуждению животрепещущих и актуальных вопросов нашей жизни многих заинтересованных преподавателей университета. Дискуссии велись по проблемам «Биоэтика – новая идеологическая парадигма» и «Преподаватель в условиях реформирования системы высшего образования». Материалы «Круглых столов» опубликованы в журнале «Омский научный вестник» [5, 8].

В 2012 году, согласно приказу ректора ОмГМА от 13 сентября, в результате реорганизации кафедры философии с курсом истории Отечества была создана **кафедра истории Отечества и экономики**, которую возглавила кандидат исторических наук, доцент Белова Татьяна Анатольевна. К моменту избрания на должность заведующей кафедрой Т.А. Белова проработала в академии более десяти лет.

Молодая кафедра начала вести активную научную и воспитательную работу. На базе кафедры проведены две Всероссийские конференции, объединяющие учёных и студентов со всей страны и также представителей Ближнего и Дальнего зарубежья. Конференция «Модернизация российского общества: вчера, сегодня, завтра» [9] ставила цель - обсудить различные аспекты модернизационных путей России как со студентами и аспирантами, так и преподавателями, учеными в политической, социально-экономической, культурной, медицинской сферах, на федеральном, и региональном уровнях, как в историческом прошлом, так и на современном этапе. География участников конференции достаточно широка - исследователи из Омска, Казани, Самары, Краснодарского края, Дальнего Востока, из Узбекистана и Германии. С 2012 г. проходила и Всероссийская конференция, посвящённая Великой Отечественной войне. Конференция проходила под эгидой Министерства образования и Министерства культуры Омской области, участие в организации принимают также и другие вузы нашего города. Обсуждение темы Великой Отечественной войны на высоком научном уровне способствовало сохранению исторической памяти о столь значимом событии среди молодого поколения России. Преподаватели экономики ежегодно организовывали межвузовскую конференцию «Социально-экономические аспекты здравоохранения».

И вновь «реорганизация». С 2015 года и по нынешнее время кафедра именуется **«Кафедра философии и социально-гуманитарных наук»,** достойно неся столетний груз существования как необходимая и значимая часть нашего богоспасаемого и опирающегося на собственные силы медицинского института-академии-университета, сохраняя достижения прежних лет, приумножая славу ОмГМУ. Мы вновь вместе: философы, социологи, историки, биоэтики, психологи, экономисты, культурологи.

В анналы современной истории кафедры вписана еще одна славная страница., связанная с работой над грантом Российского Гуманитарного Научного Фонда (РГНФ) по теме «Категориальная оппозиция «альтруизм-эгоизм» в морально-нравственном дискурсе современности» (2015-2017 гг.). Руководителем гранта выступила Максименко Л.А. Цель работы заключалась в осмыслении возможностей концептуализации феноменов альтруизма и эгоизма как выражения этического в современной философской мысли. Опубликована итоговая монография по теме гранта в объеме 11,5 печатных листа. «Этические координаты культуры: альтруизм и эгоизм» [1], электронное учебное пособие по биоэтике для студентов-медиков «Этический дискурс медицины: вопросы теории и практики», а также материалы круглых столов [6, 7]. В целом же, публикационная активность кафедры за 2015-2019 годы достаточно высока: более ста двадцати печатных работ в различных журналах, сборниках статей конференций и т.д. Бесспорной заслугой кафедры в преддверии 100-летнего юбилея Омского государственного медицинского университета явилось проведение Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Вся жизнь – делу врачевания и просвещения», которая проходила в стенах ОмГМУ 6-7 декабря 2019 года (в формате Регионального этапа XXVIII Международных Рождественских образовательных чтений «Великая победа: наследие и наследники») [2]. Обсудить гуманитарно-философские проблемы современного медицинского образования собрались врачи, ученые, педагоги, лингвисты, философы, представители духовенства. Проводился и круглый стол на тему «Вуз как воспитательное пространство». Его участники обсудили ряд вопросов, связанных с действительным осуществлением единства воспитания и обучения в профессиональном образовании в условиях современного общества и наступающей цифровой эры. Материалы конференции опубликованы в сборнике докладов.

Таковы основные этапы и особенности развития гуманитарного образования в Омском государственном медицинском университете. Пройдя славный путь вместе с ОГМИ-ОмГМА-ОмГМУ кафедра философии и социально-гуманитарных наук, меняя названия, то разъединяясь, то объединяясь, вместе с коллективом университета несет благородную миссию подготовки и воспитания высококлассных специалистов, смело отвечая на вызовы современности. Встречая столетний юбилей, кафедра продолжает жить насыщенной жизнью, сохраняя и укрепляя традиции, заложенные предшествующими поколениями преподавателей и сотрудников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антилогова Л.Н., Зенец Н.Г., Лобова Т.Г., Максименко Л.А., Мироненко Т.В., Чалдышкина М.В. Этические координаты культуры: альтруизм и эгоизм. Омск: Издательский центр КАН; 2017. 180 с.
2. Вся жизнь – делу врачевания и просвещения. Материалы Всероссийской научно-практической конференциис международным участием Редакторы: Максименко Л.А., Лобова Т.Г. Омск: Издательский центр КАН; 2020. 192 с.
3. Денисов С. Ф. Человеческое и животное в человеке. Омск: Омский гос. педагог. университет; 1995. 183 с.
4. Источник милосердия. История Омского государственного медицинского университета. 1920-2020 годы / ред. колл.: А.И. Новиков, А.Г. Патюков, Л.А. Ягодинская, Е.П. Божко; под ред.

М.А. Ливзан. Омск: Тип. Золотой тираж; 2020. 468 с.
5. Ливзан М.А., Максименко Л.А., Демдоуми Н.Ю., Турица А.А., Зенец Н.Г., Лобова Т.Г., Шестель И.Л., Вяльцин А.С., Алгазина А.А., Мироненко Т.В., Чалдышкина М.В. Биоэтика - новая идеологическая парадигма медицины? Материалы круглого стола, состоявшегося 29 марта 2013 г. на кафедре философии Омской государственной медицинской академии. Омский научный вестник 2013; 4 (121): 109-112.
6. Максименко Л.А., Зенец Н.Г., Гидлевский А.В., Лобова Т.Г., Прокопьева М.Ю., Шихардин Н.В., Чалдышкина М.В., Ражина Н.Ю., Ивашова А.А., Добровольская Т.В., Мироненко Т.В. Морально-нравственный дискурс современности материалы круглого стола, состоявшегося 1 июля 2015 года на кафедре философии Омского государственного медицинского университета. Омский научный вестник 2015; 3 (139): 77-81.
7. Максименко Л.А., Зенец Н.Г., Мироненко Т.В., Лобова Т.Г., Данилова Ю.Н., Прокопьева М.Ю., Шихардин Н.В., Чалдышкина М.В., Ражина Н.Ю. Морально-нравственный дискурс современности: к вопросу об альтруистическом и эгоистическом началах в человеке. Материалы круглого стола, состоявшегося 27 сентября 2016 года на кафедре философии и социально-гуманитарных наук Омского государственного медицинского университета. Омский научный вестник. Серия Общество. История. Современность 2016; 2: 64-66.
8. Максименко Л.А., Зенец Н.Г., Ражина Н.Ю., Гетман Н.А., Шустер П.И., Добровольская Т.В., Храмых Т.П., Жихарев В.Д., Лобова Т.Г., Мироненко Т.В. Преподаватель в условиях реформирования системы высшего образования. Омский научный вестник 2014; 3 (129): 88-92.
9. Модернизация российского общества: вчера, сегодня, завтра. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Редакторы: Белова Т.А., Лобова Т.Г. и др. Омск: ОмГМУ; 2016. 306 с.
10. Разумов В.И. Интеллектуальная поддержка наукоемких исследований (Введение в категориально-системную методологию: качественный анализ, содержательное моделирование, познание сущности). ИИТПМ СО РАН. Омск; 1994. 219 с.
11. У порога мысли. Материалы межвузовской студенческой научно-практической конференции Человек и мир: горизонты смыслов. Омск, 23 мая, 2015 г. Отв. редактор Лобова Т.Г., Мироненко Т.В. Омск: ОмГМУ; 2015. 260 с.
12. У порога мысли. Материалы X Межвузовской студенческой научно-практической конференции Человек и мир: горизонты смыслов. Омск, 19 мая, 2018 г. Отв. редактор Лобова Т.Г., Мироненко Т.В. Омск: ОмГМУ; 2018. 170 с.
13. Ягодинская Л. А. Годы, опаленные войной. Хроника Омского медицинского института. http://omsk-osma.ru/vneuchebnaya-i-social-naya-rabota/muzey-istorii-omgmu/gody-opalennye-voynoy-hronika-omskogo-gosudarstvennogo-medicinskogo-instituta. Дата последнего обновления: May 15 2021. Дата последнего доступа: May 15 2021.

ПРОЕКЦИИ РЕДУКЦИОНИЗМА И ХОЛИЗМА В ПРОСТРАНСТВЕ МЕДИЦИНСКОГО ЗНАНИЯ

Зенец Н.Г.[1], Балчайтис В.В. [1]

[1] – федеральное государственное бюджетное образовательно учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. kafphil@mail.ru

Автор, ответственный за переписку:

Зенец Нина Геннадьевна, доктор философских наук, доцент, профессор, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, df_zenec@mail.ru, 8 (913) 671-25-57

Резюме

В статье рассматривается актуальная тема соотношения основных способов мышления в медицине: редукционизма и холизма. Исследуются проекции этих двух направлений на примере китайской традиционной медицины и западной научной медицины. Выявляются истоки их возникновения и показываются пути их расхождения. Обосновывается возможность их сближения, несмотря на проявившееся противоречие.

Ключевые слова: редукционизм, холизм, медицина, традиционность, современность, здоровье, болезнь.

Холизм и редукционизм – две традиции мышления, сложившиеся в процессе познания мира, до сих пор притягивают внимание исследователей. В такой области знания как медицина, судьба этих двух направлений имеет свою историю изучения, но актуальность данной проблематики не уменьшается и сегодня. По-прежнему остается невыясненным вопрос о последствиях и перспективах редукционизма и холизма в рамках разнообразных медицинских парадигм. Чтобы ответить на данный вопрос, необходимо коснуться истоков, разобщивших эти два способа мышления и выяснять какие проекции появляются в результате их становления в медицинском знании.

Если говорить о медицине, то её появление связано с исключительно человеческой способностью преобразовывать природу, в частности, свою собственную. Ни одно существо в мире не изменяет себя по своему творческому проекту, лишь человек, в силу необходимости, вынужден достраивать свои конечности, вначале палкой, камнем, а сегодня – машиной, компьютером и т.д. Человек преобразует себя не только внешне, но и внутренне. Свободная воля может превращать его в героя или, напротив, в морального урода. Человек творит себя и вместе с тем –культуру, становясь собой.

Иначе говоря, человек способен изменять свое тело, своё мышление, изменять, взгляд на мир. Практика поддержания своего здоровья связана с этой способностью. Так как человек может влиять на состояние своего здоровья, улучшать его, то это породило особую практику – медицинскую. Эта практика не является стандартно заданной, она не связна с инстинктом, как это проявляется в животном мире, она имеет творческий характер. Поэтому медицина, основанная на этой уникальной деятельности человека, тоже исторически изменяется, постоянно творчески преобразовывается и совершенствуется.

Особый интерес для философии представляет образ мышления в медицине, который формируется благодаря множеству обстоятельств и факторов. Устоявшимся мнением считается то, что на «Востоке» люди имеют иную логику мышления, чем на «Западе». Восточное мышление представляется объемным, целостным – холистическим (от слова «holos» – целый), западная напротив – дихотомичным, детальным – редукционистским (от слова reduction – упрощение).

Традиционную медицину Древнего Китая, Индии, Тибета принято считать холистической, тогда как западную научную медицину – редукционистской. Здесь важно обнаружить основания, которые сформировали эти два способа мысли в медицине. На что опирается холистическая парадигма в медицине?

На наш взгляд вся древняя медицина в принципе была холистической, так как человек мыслился неотрывно от мира в целом. Духовное и материальное еще не были разведены по разным сторонам. Восточные парадигмы медицины от того и называются традиционными, так как они сохраняют и по сей день те мировоззренческие идеи, которые были заданы изначально.

Древнекитайская медицина, к примеру, базируется на идее «Дао». Дао – это начало и конец, это единство покоя и движения, прерывности и непрерывности духа и материи. В китайской медицине есть и двойственное видение – это Ян и Инь – символы Великого Предела, они свидетельствуют, с одной стороны, о целостности мира, а с другой, – о его дихотомичности. Вторая идея – это вечное движение, переход одного в другое и при этом сохранение баланса и целостности.

В восточном мировоззрении человек – это лишь часть природы, маленькая вселенная, люди представляют собой связь Неба и Земли, они порождены союзом этих стихий, являясь сплавом космических и земных сил. Китайский иероглиф, обозначающий человека, представляет собой фигуру, уходящую корнями в землю, как дерево, с руками, вытянутыми подобно ветвям в небеса, черпающий

силы с верху и с низу. Человечество неотделимо от природы. Представляя собой космос в миниатюре, мы двигаемся под действием тех же сил, что и мир. Добро и зло относительны, а не абсолютны. Жизнь и смерть уравновешивают друг друга, видимое и невидимое, соматическое и психическое являются аспектами одного непрерывного процесса. Поскольку все сущее соединено и единичный круг, здоровье понимается широко, включая в себя все аспекты существования в социальной и естественной среде.

Согласно китайской философии, все прибывает в движении, единый процесс цикличен, любое тело или явление содержит свою противоположность. Китайская теория не отделяет причину от следствия; напротив, одно неизменно превращается в другое вечно повторяющийся цикл перемен. «Инь» и «Ян» сменяющие друг друга состояния цикла.

«Инь» – это сердцевина, погружение, то, что уплотняется, является внутренним. Ян лежит на поверхности, поднимается, расширяется, является внешними. Здоровье определяется как равновесие «Инь-Ян», а болезнь есть результат недостатка или избытка, то есть дисгармонией «Инь-Ян». Выживание основывается на способности организма адаптироваться к имеющимся условиям и сохранить равновесие. Гармония «Инь-Ян» – состояние сохранения адаптационных способностей равновесия. С помощью «Инь-Ян» описываются все процессы в организме. Стадии жизни следуют от зачатия к рождению, росту, созреванию и смерти.

Человеческое тело тоже можно описать при помощи символов «Инь-Ян»: внутренние органы тела, сокрытые и защищённые от воздействия, являются «Инь» по отношению к коже и мускулам, находящимся снаружи, – «Ян». Нижняя часть тела соприкасается с землей, как бы уходит в нее корнями – это «Инь», тогда как верхняя часть тела «Ян». Иммунные силы организма составляют «передовую линию обороны» организма, если использовать такую аналогию с битвой (войной), пехота отражает нападение на крепость. Если отрезать войско от крепости оно останется без амуниции и продовольствия. Если «Ян» слабо, то и тело не может отбить нападение, и противник проникает сквозь защитные стены. Если силы «Инь» недостаточны, запасов продовольствия может не хватить для восстановления потребностей бойцов в энергии взамен потраченной. «Ян» ассоциируется с внешней поверхностью человеческого тела (кожа, волосы, поверхностные нервы и кровеносные сосуды), внутреннее строение (внутренние органы, кости, зубы, головной и спинной мозг) является основой жизнеобеспечения ассоциируются с «Инь». Далее внутренние органы могут также быть дифференцированы на «полые» органы «Ян», которые выполняют функции пищеварения и выделения (катаболизм) и монолитные органы и поэтому Инь тем не менее он преодолевает сжатие, когда выталкивает кровь через сосуды и поэтому он в тоже время и Ян – это называется «Ян» внутри «Инь».

Еще одно понятие в китайской философии и медицине которое собой символизирует холистическое мышление – это понятие «Ци» (или «Чи»). Оно также играет ключевую роль в понимании китайской медицины. «Ци» является космической энергией всеобъемлющей и все наполняющей, её истощение ведет к смерти. Она может быть, как иньской так и яньской.

Считается, что энергия Ци – это духовная энергия, но она может выступать и в качестве материальной электромагнитной – это один из её модусов. В здоровом организме иньское и яньское «Ци» должны быть уравновешены, их дисгармония свидетельствует о болезни. Отсюда здоровье – это равновесие иньской и яньской Ци. Когда «инь» истощается, кровь и влага оказываются израсходованными, а «Ци» лишается своего источника. Человек слабеет, постоянно ощущает усталость, у него снижается устойчивость к стрессу. Когда возникает нехватка «ян», жизненные функции, такие как дыхание, пищеварение и кровообращение, замедляются, а тело оказывается не способно генерировать кровь и ткань. В результате

человек также становится слабым, усталым, у него падает способность к самоизлечению. Дефицит одного приводит к дефициту другого.

Древнекитайская медицина представляет человеческий организм не как систему отдельных органов, а как систему «меридианов». Что такое «меридиан»? Это не «точечное» видение органа, а то как этот орган функционирует, живет, взаимодействует со всем организмом и с психикой (в сознании человека). Каждый орган подобен направляющей по всему организму человека волну или канал.

Чтобы удержать целостное видение в китайской медицине разработана особая логика мышления. Эта логика в китайской медицине названа принципом У-Син. Она является «путеводной нитью» для врача, работающего в традиционной парадигме. Именно эта логика связывает в нерасторжимую целостность природу человека, его сознания. Человек – это момент мира где всё: внешнее и внутреннее взаимосвязано и находится в относительном равновесии, но не в покое, а в процессе. Удивительно, но китайская медицина до сих пор не теряет связи с традиционным видением. Мир где главенствуют пять элементов: дерево, огонь, земля, метал, вода, которые ассоциируются не с органами и другими элементами в организме, но и состояниями души – эмоциями и даже мыслями. Проекция целостности мира проявляется и в человеке. Таким образом, в традиционной китайской парадигме лечится не какой-то орган или система в человеческом организме, а лечится человек в целом, в конечном счёте мир в целом гармонизируется.

Развитие научного знания не могло не повлиять на китайскую медицину. Сейчас она представляет собой высокоразвитую систему медицинских знаний, оснащенных передовыми технологиями, подкрепленная развитой фармакологической базой и безусловно на вооружении этой медицины стоит редукционизм, возникший и обосновавшийся в западном медицинском мышлении. Получается, что как бы холизм не сопротивлялся делению мира на простые части – это неизбежность. Редукционизм одержал окончательную победу. Однако проекции холизма мы обнаруживаем и в западной медицине.

Истоком редукционистского мышления является представление о мире как сложном механизме. Бог в этом мировоззрении выступает неким универсальным «часовщиком», который создал механизм – мир, на подобии сложных часов, где всё работает благодаря числу и мере, и творческому духу мастера.

В восточном мировоззрении Бог никогда не персонализировался, тем более, не уподоблялся «мастеру», «часовщику», «художнику». Дао не персонализируется. Уподобление Бога себе – человеку (что не противоречит основной догме, так как человек есть образ и подобие Бога), привело к тому, что человек и вовсе решил занять место Бога. А чтобы реализовать свои амбиции, он решил разобрать на части Божественное творение. Целое и часть – это две грани человеческого видения. Почему в одном мировоззрении (парадигме) человеческое внимание обращено к целому, а в другом – к части?

Глядя на сегодняшнее состояние мышления, мы можем анализировать лишь проекции этого выбора, который опирается на разные основания: религия, образ жизни, природа, космос. В холистическом мировоззрении есть нечто объединяющее собой духовное и материальное, человека и мир, душу и тело. В западном редукционистском мышлении всё существует раздельно, так как Бог сотворил всё поочередно и отдельно.

Редукционизм – это «сердце» западноевропейской культуры, а, следовательно, и медицины. Холизм здесь пробивается как бы вопреки. Не случайно в западной медицине возникает «гомеопатическая» парадигма, где мышление опирается на некое целостное начало «жизненная сила», что породило виталистические взгляды в медицине, однако эта парадигма сразу, уже судя по названию противопоставляет себя западной научной

парадигме, называя её «аллопатической». И тем самым ослабила себя. Уже в самом противопоставлении кроется не непримиримость этих парадигм. Тогда как на примере китайской медицины, вполне возможна взаимодополняемость.

Западная научная редукционистическая парадигма была сформирована гениями, обосновавшими западноевропейскую науку – Н. Коперником, И. Ньютоном, Ф. Бэконом, Р. Декартом и др. Эту парадигму часто называют «ньютоно-картезианской». Для неё главным, по словам Ф. Бэкона, было «огнём разума» разложить природу на составные части. Изгнать из природы всё «сверхестественное», то что невозможно проверить опытом. Новая модель мироздания, созданная Р. Декартом и И. Ньютоном, представляла мир в виде огромного сложного механизма, лишённого духовной составляющей.

В основу редукционизма вошли работы: французского философа Жюльена Офре де Ламетри (1709-1751), одна из которых «Человек машина», работы Рене Декарта (1596-1650) и его знаменитый тезис «растения и животные – это машины, душа же есть только у человека», работы Томаса Хаксли (1825-1895) и др.

Цель механистического подхода в биологическом исследовании особенно ясно была выражена более ста лет назад Т. Хаксли в следующем определении: «Зоологическая физиология – это доктрина функций или действий животных. Она рассматривает тела животных как машины, побуждаемые к действию различными силами и совершающие некоторое количество работы, которую можно выразить на языке обычных сил природы. Конечная цель физиологии состоит в том, чтобы вывести факты морфологии, с одной стороны, и факты экологические – с другой, из законов молекулярных сил вещества» [10].

Это понимание мира отложило отпечаток и на медицинском мышлении. Р. Декарт считал, что принципиальной разницы между различными машинами и телами, которые создала природа нет. Если человеческое тело можно соотнести с машиной, то возникает соблазн узнать, как оно устроено. Появляется вполне оправданный принцип мышления, для новой науки – редукционизм.

Редукционизм стал предметом исследования многих ученых. Например, В. И. Моисеев выделяет различные полюса холизма и редукционизма. Он определяет сильный и слабый редукционизм, а также рациональный и иррациональный холизм, при этом рассматривая их в рамках науки и культуры. Причем редукционизм автор связывает в большей мере с физикой, в то время как холизм – с культурой. В предложенной автором модели под сильным редукционизмом подразумевается, что для объяснения жизни достаточно классической физики. В тоже время с развитием науки физика и её подходы и методы тоже менялись, что привело к появлению более мягкой редукционистической модели. «Так, слабый редукционизм предполагает, что для объяснения жизни, вероятно, недостаточно современных физических знаний, но это возможно в рамках новой неклассической или пост неклассической физики живого, которая, видимо, еще не существует, но она будет создана и в рамках неё жизнь может быть объяснена» [7].

В медицине, как считает Моисеев В. И., господствует точка зрения, что «все процессы в биологических системах можно свести к физико-химическим отношениям на уровне атомов и моллекул» [5 с. 145]. Авторы, не разделяющие такое понимание считают, что жизнь включает в себя не только материю, но и нечто отличное от материи, полагая, что «независимо от того, каких успехов достигнут физика и химия, в конечном счёте всё равно устройство жизни ускользает от понимания материалистов» [8].

Попробуем разобраться, глядя на проекции редукционизма и холизма в медицине, почему идут такие жаркие споры и есть ли надежда на сближение этих способов мышления.

Как было сказано выше, редукционизм в медицинском мышлении был закономерен и оправдан. Процесс разделения целого на составные части необходим для того, чтобы определить природу, пропорции и функции каждого элемента. Такая

сортировка создает представление о больном элементе как неисправной детали, участке: возникает возможность его удалить или лечить изолированно от других органов и тканей. Это в свою очередь, востребует развитие фармацевтического производства, медицинской индустрии, без которых невозможна современная медицина. Скольких пациентов спасло от смерти открытие «водителя ритма сердца», «искусственной почки», синтетических тканей. Открытие новых материалов сделало возможным имплантацию искусственных зубов, что коренным образом изменило стоматологию, другие открытия, не говоря уже о лекарственной базе! Только открытие вакцинации позволило избавиться от эпидемий, снизить детскую смертность.

Тем не менее, и здесь имеется определенная проблема. Медицина движется в направлении узкой специализации. Врач – узкий специалист уже имеет дело не с человеком, а с определенной системой, органом, с клетками. Но успешное лечение отдельных органов, еще не гарантирует нам излечения человека, поэтому нередко можно столкнуться с такой ситуацией: «лечим от сердца» (и хорошо лечим!), а «умер от язвы»! Иными словами, приоритет больного места (ткани, системы органов) настолько велик, что представляется совершенно естественным лечить локальную болезнь, а не больного в целом. В определённых направлениях медицины это даже оправдано, как к примеру, в стоматологии.

Побочные эффекты этой диссоциации, закономерно приводящей к правомерности лечения отдельного органа («где болит») особенно заметны в химио- и радиотерапии, эффективность которых (уничтожение опухоли) может сочетаться со смертью больного!

Идеалом врача становится квалифицированный биотехнолог, а успешность терапии не зависит от личностных (субъективных) качеств (намерения, отношение к больному, мировоззренческой позиции и т.п), а зависит только от уровня профессиональных знаний и умений, технической вооруженности. Остается удивляться благодаря чему, вопреки имеющейся «традиции», многие врачи остаются способными лечить больного, а не болезнь? Всё это свидетельствует о том, что принцип редукционизма, хотя и оправдан, но недостаточен для эффективного излечения. На наш взгляд, он должен быть дополнен холизмом. Но как это возможно? Ведь у них разные мировоззренческие основания.

История биологии и медицины имеет примеры, когда происходит вновь возрождения холизма, как, например, это было в XIX веке. Ханс Дриш (1867-1941) – основатель школы эмбриологии в Германии – заметил, что если на определенном этапе разделить эмбрион на части, то из каждой части могут возникнуть самостоятельные эмбрионы, из которых потом развивается вполне самостоятельный организм, т.е у зародыша, были обнаружены новые свойства. Пытаясь обобщить свои исследования, Дриш выдвинул гипотезу о существовании особой формообразующей силы, которая присутствует в живом и учувствует в его развитии/росте как вектор этого развития. Х. Дриш проводит аналогию с точкой зрения Аристотеля, упоминаемой в его работе «О душе». У Аристотеля душа рассматривается как «энтелехия» (или форма) живого тела. Дриш также вводит понятие «энтелехия», рассматривая ее как энергию, которая направляет живое тело к цели, определяя форму его существования. Так в XIX в., возвращаясь к Аристотелю, биология становится на путь холизма и пытается объяснить жизнь с этих позиций [4, 3]. Этот этап называют также неовитализмом. Позже указанный ход мысли привел к идее «позиционной информации», которая также признается до сих пор в современной биологии развития [2].

Однако такой всплеск внимания к холизму был недолгим. И в современной медицине XX – XXI века снова господствует редукционизм. Нельзя забывать, однако, что в редукционизме при всей

его популярности опускаются существенные моменты, которые затрагивают важные, не решенные вопросы биологии как науки о живом: проблема морфогенеза (эпигенетическая проблема, проблема структуры, проблема регенерации, проблема целостности), проблема поведения (инстинкты, регуляция поведения, обучение, разумное поведение), проблема эволюции, проблема происхождения жизни, а также вопросы более высокого уровня – психологические и социальные проблемы [1]. Или как, например, заключает директор Института молекулярной генетики РАН академик Е. Д. Свердлов «Заканчивается счастливая пора ожидания, что все проблемы разрешит геномика ... поднимаясь на функциональный уровень, ученые приходят к пониманию того, что существующие методы исследования сложных систем абсолютно неадекватны» [9].

Другими словами, требуется новый подход, новый взгляд, иная «точка сборки» на проблемы, связанные с человеком и его лечением. Для этого необходимо обоснование нового холизма, который, по мнению В. И. Моисеева, может быть представлен идеей «интегральной медицины». «Эта медицина призвана интегрировать различные медицинские школы и традиции, например, западную и восточную медицину, научную и традиционную медицинские школы» [5 с. 147]. Можно полагать, что возможности такой медицины уже обнаружилась. Наука, которая так рьяно рвалась к последним предельным неделимым рубежам, оказалась перед проблемой, что в результате редукции бесконечного деления и упрощения, мир всё более и более усложнился, пока не поставил ученых перед фактом поиска иных принципов понимания живого и человека в целом [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурчев К.Ф., Темнюк Н.А., Муромцев А.Б. Холизм и редукционизм в науке о живом: проблемы и перспективы современной биологической науки. Научное обозрение. Фундаментальные и прикладные исследования 2020; 1. URL: http://www.scientificreview.ru/ru/article/view?id=84 (дата обращения: 23.05.2021). DOI 10.17513/srfar.84
2. Дондуа А.К. Биология развития: учебник 2-е изд., испр. и доп. СПб.: Издательство Санкт-Петербургского университета; 2018.
3. Дриш Г. Витализм. Его история и система. М.: Издательство ЛКИ; 2007.
4. Красиков . Онтологические схемы витализма (Аристотеля, Х. Дриша) и эволюционизма (Ч. Дарвина) в объяснении феномена жизни. Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Гуманитарные и социальные науки 2019; 2: 125-134. DOI: 10.17238/issn2227-6564.2019.2.125
5. Моисеев В.И. О принципах медико-гуманитарного образования. Медицинская антропология и биоэтика 2013; 2 (6): 145-154.
6. Моисеев В.И. О некоторых определениях синтетической медицины. Этические основы воспитания духовности в медицинском вузе: мат. конф. Под ред. И.Э. Есауленко. Воронежская гос. мед. академия 2003; 74-80.
7. Моисеев В.И. Философия науки. Философия биологии и медицины: учебное пособие для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 560 с.
8. Музрукова Е.Б., Фандро Р.А. Редукционизм и холизм в познании живого: методологический диалог. Эпистемология & философия науки 2014; 1 (39): 211-226.
9. Свердлов Е.Д. Биологический редукционизм уходит? Что дальше? Вестник РАН 2006; 76 (8): 707-721.
10. Шелдрейк Р. Новая наука о жизни. Пер. с англ. Е.М. Егоровой. М.: РИПОЛ классик; 2005. 352 с.

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В МЕДИЦИНЕ: ОЖИДАНИЯ И ВЫЗОВЫ (ФИЛОСОФСКИЙ И СОЦИОКУЛЬТУРНЫЙ АСПЕКТЫ)

Куцин И. Ю.[1], Беленок К. С.[1], Глущук Д. Д.[1]

[1] – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Автор, ответственный за переписку:

Беленок Кристина Сергеевна, студентка 2 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, belenok_01@mail.ru, 8-950-214-51-95

Резюме

Огромный интерес исследователей к теме искусственного интеллекта (ИИ) связан не только с теоретическими вопросами, нагруженными философским содержанием, но и с быстрым внедрением новых технических разработок в практику общественной жизни, в частности в медицину. В случае с ИИ современное общество, культура, медицина оказываются в ситуации, когда время, затрачиваемое на создание и практическую реализацию инноваций, стремительно опережает время, требующееся для их понимания, осмысления и оценки. Активное внедрение ИИ в научную сферу, в медицину и в сферу повседневного бытия человека сопровождается разнообразными трансформациями сложившихся отношений в обществе, процессов в культуре, традиций в медицине, что диктует необходимость разработки новых регуляций этих отношений (этических, социальных, экономических и правовых) в указанных сферах. *Целью статьи* является анализ философских и социокультурных аспектов проблематизации этих вопросов, включающий в себя осмысление ожиданий и вызовов, связанных с расширяющимися перспективами использования ИИ. В статье затрагиваются острые этические, социокультурные и правовые аспекты внедрения ИИ в медицинскую практику и здравоохранение, обсуждается роль врача в сравнении с ИИ в разных

моделях «моральной медицины» Р. Вича, изучается влияние ИИ на работу врача, прогнозируются возможные будущие конфликты. Последовательно освещаются проблема правового статуса и тенденции развития ИИ. Отдельное внимание уделено изменениям самой медицины в контексте модели «4П медицины», перспективам развития ИИ в связи с быстрым ростом его значимости в этой медицинской модели, синхронизирующейся с возрастающей медикализацией. Поднимается вопрос об автономии ИИ как философской проблеме, затрагивается проблема создания этики нового типа – машинной этики, которая позволила бы обеспечить двустороннюю коммуникацию между естественным и искусственным интеллектом. *Материал и методы.* Эмпирическим материалом для статьи послужила научная литература последнего десятилетия, посвященная исследованиям ИИ. Был использован критико-аналитический подход и метод сравнения как приемы философской рефлексии, а также метод интерпретации. *Результаты,* к которым мы пришли, касаются философской и социокультурной оценки статуса ИИ в настоящем и будущем, а также границ позитивного аспекта внедрения ИИ в медицину и тех проблем-вызовов, с которыми оказывается сопряжено активное внедрение ИИ в медицину, включая ее 4П-модель. *Заключение* фиксирует, что вектор современных исследований ИИ связан с попытками определить его в терминах личности и выявлением тенденции к автономии ИИ.

Ключевые слова: искусственный интеллект, здравоохранение, медицина, врач, философия, культура, общество.

Введение

XXI век – «век цифровых технологий». Активное развитие компьютерных технологий и наращивание вычислительных мощностей обеспечивает дальнейшее интенсивное развитие информационных технологий, которые проникают повсюду, в том числе, и в медицину. На стыке медицины и информационных технологий оказались такие области наук, как медицинская информатика и искусственный интеллект.

Медицинская информатика – это научная дисциплина, занимающаяся исследованием процессов получения, обработки, хранения, передачи и представления данных в медицине и здравоохранении с использованием информационной техники и технологии, а также объективной оценкой медицинских данных на основе теории принятия решений и доказательной медицины [6].

Развитие медицинской информатики было детерминировано вызовом, с которым столкнулась современная медицина – возникшей проблемой не только сбора и хранения, но и обработки большого массива данных. К этой проблеме привело постепенное развитие клинической медицины и необходимость решать все более сложные, комплексные задачи. Несмотря на большие успехи, достигнутые в области алгоритмизации и статистике, сложность обработки различных данных постоянно повышается. В медицине это особо значимо, поскольку анализ медицинских данных в отдельности не информативен, часто медицинские данные пациента должны быть проанализированы в совокупной целостности. Благодаря увеличению вычислительных мощностей стало возможно использовать более технически совершенные методы сбора, обработки и хранения медицинских данных, что открыло человечеству доступ к использованию и внедрению искусственного интеллекта (ИИ) в область здравоохранения.

Существует множество определений термина «искусственный интеллект» [19], [21]. В данной статье рассматривается следующее, наиболее, на наш взгляд, философское определение: искусственный интеллект – это «свойство интеллектуальных систем выполнять творческие функции , которые традиционно считаются прерогативой человека» [1].

Важной тенденцией развития ИИ становится его возрастающая социальность: «Агенты, изначально ориентированные на решение инструментальных задач, становятся средой и участниками человеческих взаимодействий»[10].

Попытки внедрения ИИ в медицинскую науку применялись и раньше, но лишь сравнительно недавно эта тенденция получила широкое распространение. Наиболее показательным примером является применение искусственного интеллекта для анализа данных КТ снимков пациентов при пандемии COVID-19 для определения степени пораженности легких и диагностирования заболевания. Исследователи сообщают, что достигнутая точность диагностики COVID-19 сравнима с точностью врача-радиолога [17]. В настоящее время ИИ активно внедряется в медицинскую практику для помощи врачам в различных областях: кардиологии [16], анестезиологии [14], радиологии [15]. Эти примеры иллюстрируют возрастающую значимость и востребованность ИИ в медицинской сфере, позволяющего взять на себя часть когнитивных функций человека. Однако до сих пор остается множество актуальных вопросов философского характера: каков статус ИИ (этико-правовой, социально-философский)? Способен ли ИИ поставить верный диагноз? Назначить лечение? Кто будет нести ответственность за неверно поставленный диагноз или лечение? Будет ли ИИ только помощником врача, или наоборот – врач останется хотя бы вспомогательным помощником-оператором систем ИИ? Может ли врач стать «лишним звеном»? Все эти вопросы касаются не просто конкуренции между врачом и ИИ, а ставят перед современным обществом и медицинским сообществом задачу осмысления сложнейших проблем трансформации медицины,

понимания роли врача в новых обстоятельсвах технологизированной медицины, оснащенной ИИ и Big Data.

Материал и методы

Для исследования научных и документальных текстов по проблеме ИИ, отраженных в отечественной и зарубежной периодике за последние 10 лет, использованы приемы философской рефлексии (критико-аналитический подход, сравнение) и метод интерпретации.

Результаты

Из анализа научных текстов и регламентирующих ИИ документов следует, что сегодня ИИ еще не способен выступить в качестве полноценной фигуры врача и может использоваться лишь как его консультант, помощник, эксперт. Но в перспективе ИИ претендует на роль полноценного автономного субъекта медицинской практики, что можно рассматривать как вызов, брошенный медицине. Кроме того, обсуждается идея такого переосмысления понятия «личность» для того, чтобы определить сильный ИИ. К социальным аспектам этих трендов следует отнести не только недоверие человека к системам с ИИ, социальную напряженность в сфере труда, риск возрастающей безработицы. Уже сегодня роботизированные помощники вытесняют вспомогательный медицинский персонал по соображениям экономической выгоды. Поскольку труд – один из важнейших феноменов человеческого бытия, постольку затрагивается и экзистенциальный аспект этих изменений. Активное присутствие в социокультурной реальности ИИ трансформирует ее и создает новую социальность, которую исследователи называют искусственной. Возникает комплиментарное отношение в обществе: ИИ соответствует «искусственная социальность», затрагивающая систему взаимоотношений врача и пациента.

ИИ напрямую связан с реализацией модели 4П-медицины: персонализированной, предиктивной, превентивной, партиципационной медицины. Несмотря на синергию ИИ с первыми тремя «П», прогнозируется этический конфликт в четвертом - партиципационном, связанным с биоэтикой, личностными выборами пациента. Именно проблемы биоэтики и аксиологические вопросы ограничивают автономию ИИ в медицине.

В настоящее время системы с ИИ в медицине ориентированы на решение прикладных, узкоспециализированных задач, оцениваемых преимущественно как благо. Большие ожидания возложены на использование Big Data. Однако выявляются границы позитивного аспекта внедрения ИИ в медицину, его стремительное развитие часто оценивается как вызов, связанный с:

1. социальным и экзистенциальным аспектами бытия человека;
2. тенденцией к автономии ИИ, реализующейся через отчуждение личностной автономии от человека: придание ИИ статуса субъекта, размывание роли врача как субъекта;
3. идеей расширения понятия «личность» для включения в него систем ИИ;
4. проблематичностью реализации партиципации в 4П-медицине.

Обсуждение

ИИ в работе врача

Во взаимодействии «естественного врача» и искусственного интеллекта можно увидеть сильные и слабые стороны.

Деятельность врача ассоциирована с большим стрессом и высоким психоэмоциональным напряжением, которые очень часто приводят к стресс-индуцированным заболеваниям и синдрому эмоционального выгорания. К основным факторам стресса относят: большое количество трудовых обязанностей, высокую эмоциональную нагрузку, низкий уровень заработной платы, разнообразие и сложность задач, неблагоприятные условия труда, высокую интенсивность трудовых нагрузок и некоторые другие. Особенно подвержены стрессу начинающие врачи, поскольку трудности и противоречия, возникающие в процессе адаптации к профессии, являются сильными стрессогенными факторами.

Для начинающих врачей очень важна система наставничества. С точки зрения философской концепции М. Полани [7], наставник передает свой личный профессиональный опыт не только в явном виде, но и неявно. «Неявное» – это то, что не передается просто через знания, информацию, алгоритмы. Оно связано с иррациональным аспектом бытия человека: если вам кто-то нравится, вы к нему склонны прислушиваться, больше доверять, разделять его точку зрения. Идет как бы неявная передача смысловых импульсов, каких-то важных навыков коммуникации. От естественного человеческого интеллекта это «неявное», «личностное» знание можно получить, а у ИИ его просто нет по определению, это наставник другого типа. Это слабая сторона взаимодействия ИИ и врача.

Но есть и сильная сторона. Длительное воздействие стрессогенных факторов приводит врача к неудовлетворенности, хронической усталости, что обусловливает необходимость разработки и внедрения мер, обеспечивающих повышение качества труда, снижение уровня стресса среди медицинских работников и повышение их качества жизни. Одной из таких мер помощи молодому специалисту может выступить ИИ.

Благодаря непрерывному обучению и постоянному накоплению новых данных ИИ может предоставлять экспертное мнение со стороны: при разрешении доступа к информации о результатах исследования пациента, проанализировав статистику и предыдущие исследования, ИИ может обеспечить врача информацией для сравнения, советами в тактике ведения пациента и предоставить список рекомендуемых для назначения лекарственных средств. Такое участие ИИ в работе врача позволит добиться значительного перераспределения нагрузки, снижения высокого уровня восприятия, требуемого для анализа результатов исследования и упрощения диагностических задач. Использование ИИ в работе клиницистов значительно улучшит качество и скорость диагностики различных заболеваний, позволит назначать лечение более рационально за счет быстрого подбора лекарств исходя из индивидуальных характеристик пациента.

Современное состояние цифровой медицины и ИИ указывает на динамичное развитие различных технологий и быстрый переход от теоретических концепций к реализованным проектам. Примером служит проект «InnerEye», который помогает онкологам-радиологам повышать эффективность лечения различных типов рака, ускоряя работу со снимками внутренних органов и тканей пациентов [18]. Однако широкое применение ИИ в медицине требует прояснения его правового статуса.

Правовой аспект ИИ в медицине

Особый аспект интеграции ИИ в область медицинской деятельности лежит в правовом поле. В связи с расширением возможностей и полномочий ИИ мы наблюдаем как появляется и увеличивается автономность ИИ, который из технологического средства превращается едва ли не в полноценного субъекта медицинской практики.

Автономность принятия того или иного решения часто поднимает вопрос об ответственности, который особенно остро стоит в медицине. Кто будет нести ответственность за неправильный диагноз, поставленный ИИ? Как будут выглядеть санкции в этом случае?

Область законодательства, затрагивающая ИИ в медицинском поле, находится на этапе обсуждения и формирования. Определение статуса ИИ является важной проблемой, обусловливающей сложность юридической разработки законодательства. В философском контексте обсуждение этой проблемы связано с вопросами сущностного понимания ИИ: речь идет не просто о машине или алгоритме, подчиненном некоему своду правил, созданном человеком, речь идет о возможности самостоятельного интеллекта, способного к самосознанию и рефлексии, то есть о сильном ИИ.

В 2016 г. Парламент Евросоюза (ЕС) предложил рассмотреть вопрос наделения ИИ статусом «электронного лица». Такая мера призвана способствовать более эффективному регулированию налогообложения и ответственности при использовании ИИ. В США была проведена общественная консультация о правовых и этических аспектах применения ИИ, результаты которой могут быть приняты во внимание при разработке правового регулирования в этой сфере [12]. В начале 2020 года Европейская комиссия опубликовала документ под названием «Белая книга об искусственном интеллекте — европейский подход к совершенству и доверию»(«On Artificial Intelligence - A European approach to excellence and trust»)[22], в котором обсуждается бурное развитие ИИ и предлагаются различные законодательные акты, способствующие интеграции ИИ, но снижающие риски ожидаемых и непредвиденных обстоятельств. В этом документе Европейская комиссия предлагает инициировать программы внедрения ИИ в общественно значимые области экономики, отдавая приоритет медицине, сельскому администрированию и операторам общественных услуг, соблюдая при этом открытость и прозрачность в принимаемых решениях.

В нашей стране эта сфера регулируется Указом Президента от 10.10.2019 № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации». ИИ в определен как «комплекс технологических решений, позволяющий имитировать когнитивные функции человека (включая самообучение и поиск решений без заранее заданного алгоритма) и получать при выполнении конкретных задач результаты, сопоставимые, как минимум, с результатами интеллектуальной деятельности человека. Комплекс технологических решений включает в себя информационно-коммуникационную инфраструктуру, программное обеспечение (в том числе в котором используются методы машинного обучения), процессы и сервисы по обработке данных и поиску решений», а к приоритетным направлениям развития и использованиям технологий искусственного интеллекта: «повышения качества услуг в сфере здравоохранения (включая профилактические обследования, диагностику, основанную на анализе изображений, прогнозирование возникновения и развития заболеваний, подбор оптимальных дозировок лекарственных препаратов, сокращение угроз пандемий, автоматизацию и точность хирургических вмешательств)» [11].

«Концепции регулирования искусственного интеллекта и робототехники до 2024 года», определяющая основные подходы к правовому регулированию ИИ, утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации №2129-р от 19.08.2020 [9].

Указанные выше документы, появившиеся за последние годы, свидетельствуют о динамике развития ИИ и серьезных запросах общества на регламентацию этого процесса. Остается множество нерешенных проблем, когда существование правового явления фактически признано, однако отсутствуют механизмы правового регулирования и разрешения ситуаций, связанных с ИИ. Отдельно стоит проблематика осведомленности законодательных органов о системах ИИ. Высказано предположение, что эффективное законодательство в области ИИ будет являться наиболее оптимальным при условии соблюдения следующих правил [8]:

1. обеспечение сертификации систем ИИ и запрет на производство и применение несертифицированных систем;
2. применение механизмов солидарной ответственности за использование несертифицированных систем ИИ;
3. государственное финансирование исследований в области безопасности систем ИИ с одновременным установлением санкций в отношении разработчиков, игнорирующих результаты таких исследований;

4. установление необходимости утверждения систем ИИ соответствующим профильным органом публичной власти, процесс которого будет включать в себя несколько этапов тщательного тестирования на предмет безопасности.

Автономия ИИ

При рассмотрении автономности ИИ или же возможности обрести автономию следует обратиться к ставшему в научной литературе уже традиционным разделению ИИ по типу «сильный-слабый».

Сильный ИИ – это гипотетическая машина, которая способна мыслить и осознавать себя, а не решать исключительно узкоспециализированную задачу.

Слабый ИИ – это уже существующие программные решения (нейросети) для решения определенных задач. К таким задачам в медицине относят анализ КТ или МРТ снимков, назначение комбинированной терапии и множество других.

Разработанные и интегрированные в медицину модели ИИ представляют собой слабый ИИ, осуществляющий помощь врачу при выполнении профилактических, диагностических или лечебных задач, ориентированный при этом на решение определенной, узкоспециализированной задачи. Увеличение вычислительных возможностей вкупе с методикой глубокого обучения позволяет использовать ИИ для решения все более сложных и объемных задач. Одной из перспективных задач на данный момент является интеграция различных моделей нейронных сетей для выполнения комплексных задач, то есть формирование сильного ИИ.

Реализация этой задачи несет новый вызов: человечество может столкнуться с явлением возникновения конкуренции между врачом и ИИ. Это новый социально-философский феномен: при разработке новых технологий, таких как УЗИ и МРТ, проблема конкуренции не возникала. Эти новации рассматривались инструментально - как расширение возможностей врача. Врач «не конкурировал с УЗИ». В медицинской практике зачастую опытный врач использовал УЗИ сначала только как «проверку» того, что обнаруживал сам при осмотре пациента, как дополнительный технический аргумент при постановке предполагаемого диагноза. В прошлом врач не имел такой технической возможности и полагался только на себя, свой профессионализм и опыт. Но со временем под вполне благовидными предлогами эта важная профессиональная функция начинает отчуждаться в пользу многочисленного технического инструментария, который в свою очередь совершенствуется и, наконец, сегодня ИИ может «перехватить повестку» и выступить с запросом на собственную автономию. В поле медицинской этики могут возникать различные конфликты и недопонимания между пациентом и ИИ.

К примеру, аксиологическая проблема в данном случае подразумевает конфликт человеческих ценностей с рациональным решением ИИ: несмотря на низкую эффективность консервативной терапии она может оказаться предпочтительнее для пациента, осуществляющего личностный выбор, чем назначение радикальной хирургической операции с высокой эффективностью, которую предлагает ИИ.

Именно проблемы медицинской этики и проблемы аксиологического характера ограничивают автономию ИИ в контексте медицины. Такое стечение обстоятельств не лишает ИИ возможности появления в образе врача, однако требует формирования сложной системы этико-социального взаимодействия и разработки особой машинной этики в контексте медицинской этики. Биоэтические принципы очень трудно, если вообще возможно, формализовать для ИИ.

Перспективы развития ИИ

Сегодня мы можем констатировать, что ИИ в медицине «умеет многое»: он уже научился собирать анамнез, предлагать диагноз, проектировать лекарственные препараты, а также эффективно подбирать терапию. Мы видим, что ИИ пытается отыскать свое место едва ли не во

всех моделях «моральной медицины» Р. Витча [4]. Обращаясь к идее К. Дернера разделить врача как сверх требовательную к себе фигуру этики, охватывающую в своей открытости все мыслимые несчастья человеческого бытия, и медика как технического исполнителя [5], мы можем заметить, что ИИ способен выполнить все необходимые задачи медика с большей эффективностью, чем человек. Значит, что с точки зрения инженерной модели, ничего не мешает ИИ занять место врача и дальнейшие перспективы развития ИИ будут направлены лишь на то, чтобы расширять и интегрировать все эти функции в одну модель. Это то, к чему сегодня стремятся разработчики сильного ИИ.

Однако все не так просто. Несмотря на то, что инженерная модель «моральной медицины» может оцениваться как исторически уходящая, она по-прежнему еще процветает сегодня. Ее историческая ограниченность связана, в частности, с тем, что понятие блага, то есть представление о ценностях, не фиксируется в объективных показателях, которыми руководствуется ИИ. Если люди не станут роботами, то сохранится значение сакральной модели общения пациента и врача, где нет места для ИИ.

Безусловно, ИИ в образе врача будет обладать самой актуальной медицинской информацией, будет способен предоставить ее наиболее объективно и быстро, однако в ближайшее время такие преимущества будут ограничены экспериментальным уровнем допуска, а также социальной напряженностью. Казалось бы, коллегиальная модель взаимоотношений врача и пациента обладает большими преимуществами для пациента. Однако врач и пациент не могут оказаться в равных коллегиальных отношениях уже только потому, что у болезни – два плана: биологический и биографический. Биологический план выражен в объективных показателях, которые врач, в том числе с помощью технологических инструментов, может «снять» с больного организма пациента, изучить и проанализировать их как профессионал, обладающий специальными научными знаниями. Но биографический план, выраженный в разных аспектах, включая иррациональные, это план, связанный с тем, что болезнь – это часть биографии пациента, связанная с множеством других важных для него вопросов в контексте его жизни и ценностных представлений. Этот план недоступен в коллегиальной модели врачу, тем более – ИИ. Фигура «другого» здесь принципиальна уже сама по себе из-за несовпадения субъектов: «другой» (врач) не может также испытывать боль, видеть те же смыслы в страдании или болезни, иметь те же ценности и в той же иерархичности, что и пациент. Фигура «другого» чрезвычайно значима уже в различных человеческих отношениях, но в отношениях с ИИ эта проблема приобретает характер фундаментального разрыва: ИИ – это технологическое инобытие естественного интеллекта человека. Поэтому можно предположить, что пока еще для ИИ вместо категории «другого» более уместна категория «чужого», в философском плане задающая оппозицию «мы (естественные люди) и они (искусственные механизмы, ИИ)». Возможно, в ближайшем будущем эта оппозиция ослабнет, в пределе - снимется, достигнув технологической сингулярности. Пока этого не произошло, мы можем зафиксировать, что преодоление указанного разрыва имеет важное значение в контексте сосуществования искусственного и естественного интеллекта.

Этический и социальный аспекты интеграции ИИ в медицину и общество

Этические нормы и правила широко вариативны. Однако немало исследователей полагает, что при более глобальном взгляде в этой вариативности обнаруживается некий этический инвариант: человечество признает основополагающими принципами этики честность, правдивость, прозрачность отношений, доброжелательность, признание и уважение прав человека. Использование ИИ в рамках этих норм и правил затруднено или вовсе невозможно. Возникает проблема «изобретения» новых «этических правил» наподобие трех законов робототех-

ники А. Азимова, которыми должны будут руководствоваться разработчики систем с ИИ, а также развитие новой этики искусственного интеллекта, в которой возможно применять понятие «личность» к ИИ.

В случае появления сильного ИИ ожидается, что он может иметь, приобретать или даже наследовать черты характера и определенные социальные качества, изначально считающимися присущими исключительно человеку. Одним из важнейших свойств в системах ИИ может стать предсказуемость, поскольку этические и юридические нормы преследуют цель создания благоприятной, эффективной среды для процветания общества. Важным аспектом является информационная безопасность ИИ. Этот аспект должен быть детально проработан перед интеграцией ИИ в общество и здравоохранение, поскольку конфиденциальность персональных данных, защита от перепрограммирования обеспечивают надежное и предсказуемое поведение ИИ, в случае же перепрограммирования ИИ или несанкционированного доступа к базам данных следует ожидать непредсказуемых рисков и последствий. Исследователями предложены следующие критерии для создания и менеджмента систем с ИИ:

- прозрачность (операции видны пользователю);
- возможность аудита системы;
- надежность (системы работают так, как задумано);
- управляемость (возможность перехвата управления на ручное, если требуется) [20].

Таким образом, предложена минимизация рисков непредвиденных обстоятельств, несмотря на сложность реализации систем ИИ с прозрачным поведением и возможностью аудита.

К аспектам социальной интеграции следует отнести недоверие человека к системам с ИИ и общую социальную напряженность, связанную с растущей мощью интеллектуальных технических систем. Существует большое разнообразие предрассудков по отношению к ИИ, которые могут перерасти в его дискриминацию. Наиболее распространенной проблемой является социальное напряжение, возникающее при использовании систем с ИИ в трудовой области. Эффективность и широкий спектр выполняемых задач, отсутствие необходимости получать заработную плату и неприхотливость к условиям делает роботизированного работника более коммерчески выгодным, что может привести к росту безработицы в различных странах даже в сфере очень специфического медицинского труда. Уже сегодня мы видим, что прикладные инструменты и роботизированные помощники вытесняют вспомогательный средний медицинский персонал по соображениям экономической выгоды, завтра это может коснуться труда врача. Следует отметить, труд – это не только важный социокультурный феномен, но и один из важнейших феноменов человеческого бытия, затрагивающий его экзистенциальный аспект. В профессии врача этот аспект чрезвычайно значим.

Трансформация медицины

Общемировым трендом, затрагивающим трансформацию современного здравоохранения, является модель 4П-медицины (P4 medicine), предложенная американским биотехнологом и генетиком Л.Худом [13] – модель персонализированной, предиктивной, превентивной, партиципационной медицины.

В такой модели важное место занимает разработка и интеграция ИИ в медицину, поскольку это позволит обеспечить персонализированный подход к диагностике заболеваний и назначению терапии, грамотно оценить риски развития того или иного заболевания для обеспечения своевременной профилактики. Помимо того, что в этой модели ИИ является ключевым фактором изменения и перехода здравоохранения к 4П медицине, следует учитывать и то, как «помещение» ИИ изменит отношение вида «врач-пациент». На это уже обращено внимание исследователей [3].

Разработка все более технологичных решений во всех областях деятельности человека быстро приводит общество к цифровизации, а человека к кибернетизации, что, опять же, создает новые вызовы для человека.

Заключение

На данный момент системы с ИИ представляют собой слабый ИИ, разработанный и ориентированный на решение прикладных, узкоспециализированных задач. В настоящее время ИИ используется в медицине для решения различных задач: анализа ЭКГ и ЭЭГ, расшифровки КТ и МРТ снимков, описания рентгенограмм, а также для разработки и назначения лекарственных средств. Однако этого все еще недостаточно, чтобы представить ИИ в полноценном образе врача для человека, но уже возможно использовать ИИ как помощника или консультанта для поддержания собственного здоровья.

Большие успехи, сделанные в понимании разработки, обучения и интеграции нейросетей в медицинскую отрасль, позволяют прогнозировать рост интереса к этой области и дальнейших попыток разработать сильный ИИ. Большие ожидания возложены на использование Big Data.

Мы можем зафиксировать, что результатом множества исследований, посвященных ИИ, становится вектор, связанный с переосмыслением понятия «личность», с попытками изменить это понятие так, чтобы в его рамках мог быть определен сильный ИИ. Это затрагивает важнейшие социальные и экзистенциальные аспекты бытия человека, рядом с которым появляется новый агент социальных взаимодействий, пока еще «чужой, но претендующий на роль «другого». Тенденция к автономии ИИ, приобретению им статуса субъекта деятельности диктуют необходимость дальнейших исследований в области этики, социума и права.

Разработка и интеграция ИИ в общество современного человека – серьезный вызов, отвечая на который, мы несомненно сможем обрести новое понимание вечных философских вопросов, новые достижения, как в науке, медицине, так и в социуме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверкин А. Н., Гаазе-Рапопорт М. Г., Поспелов Д. А. Толковый словарь по искусственному интеллекту. М.: Радио и связь; 1992. 256 с.
2. Артюхин М. И., Шухатович В. Р. Влияние стресс-факторов на процесс профессиональной адаптации и здоровье молодых врачей. Народонаселение 2012; 4 (58): 125-130.
3. Брызгалина Е. В. Медицина в оптике искусственного интеллекта: философский контекст будущего. Человек 2019; 30 (6): 54-71. DOI: 10.31857/S023620070007669-2
4. Витч Р. Модели моральной медицины в эпоху революционных изменений. Вопросы философии 1994; 3:67-72.
5. Дернер К. Хороший врач. Учебник основной позиции врача. М.: Алетейя; 2006. с. 48.
6. Королюк И. П. Медицинская информатика: Учебник. Самара: ООО Офорт: ГБОУ ВПО СамГМУ. 2012; с.7.
7. Полани М. Личностное знание. На пути к посткритической философии. М.: Прогресс; 1985. 344 с.
8. Понкин И. В., Редькина А.И. Искусственный интеллект с точки зрения права. Вестник РУДН. Серия: Юридические науки 2018; 1: 91-109. DOI: 10.22363/2313-2337-2018-22-1-91-109
9. Распоряжение Правительства РФ от 19 августа 2020 г. № 2129-р Об утверждении Концепции развития регулирования отношений в сфере технологий искусственного интеллекта и робототехники на период до 2024 г. www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74460628 / Дата последнего доступа: May 5 2021.
10. Резаев А. В., Трегубова Н. Д. Искусственный интеллект и искусственная социальность: новые явления и проблемы для развития медицинских наук. Эпистемология и философия науки 2019; Т. 56. 4: 183-199. DOI: 10.5840/eps201956475
11. Указ Президента РФ от 10 октября 2019 г. № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации» www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72738946 / Дата последнего доступа: May 5 2021.
12. Ястребов О. А. Искусственный интеллект в правовом пространстве. Вестник РУДН. Серия: Юридические науки 2018; 3: 315-328. DOI: 10.22363/2313-2337-2018-22-3-315-328

13. Flores M. et al. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. Personalized medicine 2013; 10 (6): 565-576. DOI: 10.2217/pme.13.57

14. Hashimoto D. A. et al. Artificial intelligence in anesthesiology: current techniques, clinical applications, and limitations. Anesthesiology 2020; 132 (2): 379-394. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002960

15. Hosny A. et al. Artificial intelligence in radiology. Nature Reviews Cancer 2018; 18. (8): 500-510.DOI: 10.1038/s41568-018-0016-5

16. Johnson K. W. et al. Artificial intelligence in cardiology. Journal of the American College of Cardiology 2018; 71(23): 2668-2679. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.521

17. Lessmann N. et al. Automated Assessment of COVID-19 Reporting and Data System and Chest CT Severity Scores in Patients Suspected of Having COVID-19 Using Artificial Intelligence. Radiology 2021; 298 (1): E18-E28. DOI: 10.1148/radiol.2020202439

18. MICROSOFT. Project InnerEye - Democratizing Medical Imaging AI - Microsoft Research www.microsoft.com/en-us/research/project/medical-image-analysis. Дата последнего обновления: 10.05.2021. Data poslednego dostupa: May 11 2021.

19. Rapaport W. J. What Is Artificial Intelligence? Journal of Artificial General Intelligence 2020; 11 (2): 52-56.DOI: 10.2478/jagi-2020-0003

20. Rossi F. Artificial intelligence: Potential benefits and ethical considerations //European parliament briefing PE. – 2016. – T. 571. DOI: 10.2861/730206

21. Shapiro S. C. Encyclopedia of artificial intelligence second edition. – John Wiley & Sons, Inc., New York; 1992.

22. An official website of the European Union. WHITE PAPER. On Artificial Intelligence - A European approach to excellence and trust. https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/commission-white-paper-artificial-intelligence-feb2020_en.pdf. Дата последнего обновления: 19.02.2020. Data poslednego dostupa: May 11 2021.

ФОРМИРОВАНИЕ НАВЫКОВ ЭФФЕКТИВНОЙ КОММУНИКАЦИИ У БУДУЩИХ ВРАЧЕЙ

Ларионова М.А.[1,2]

[1] - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный технический университет»,

[2] - федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования "Югорский государственный университет"

Автор, ответственный за переписку:

Ларионова Марина Александровна**,** канд. пед. наук, доцент, доцент, руководитель Высшей психолого-педагогической школы ФГБОУ ВО "Югорский государственный университет", 628012, Ханты-Мансийский автономный округ - Югра, г. Ханты-Мансийск, ул. Чехова, 16, ауд. 354, e-mail: Larionova_ma@mail.ru , т. 89507842756

Резюме. Целью данной статьи является обозначение актуальной проблемы качества профессионального общения современного врача. В исследованиях врачебного труда всё чаще подчёркивается значимость позитивной коммуникации между врачом и па-циентом, без которой невозможно оказать медицинскую помощь, настроить человека на лечение, своевременное обращение к врачу. Важным становится уже на этапе про-фессиональной подготовки будущего врача формировать мотивацию на партнерскую парадигму в общении с пациентом, развивать необходимые коммуникативные навыки профессионального общения. Одной из возможностей в данном направлении является включение в программу подготовки гуманитарных дисциплин, ресурс кото-рых позволяет не только формировать профессиональное мировоззрение, ценностное отношение к субъекту, обращающемуся за медицинской помощью, но и специфиче-ские коммуникативные навыки, позволяющие обустроить процесс продуктивного об-щения «врач-пациент».

Ключевые слова. Коммуникативная компетентность врача, профессиональная подготовка, навыки общения.

Обсуждение. Качество врачебного общения с пациентом имеет огромное значение в деле диагностики, лечения, профилактики и реабилитации. От того, насколько врач обладает навыками выстраивать эффективную коммуникацию в ходе оказания медицинской помощи, зависит не только своевременное обнаружение болезни, но и мотивация пациента к здоровьесбережению, лечению и т.д. Современному врачу недостаточно быть компетентным только в области медицины. Ему необходимо владеть психологией общения. То есть речь идёт о коммуникативной компетентности врача.

Под коммуникативной компетентностью понимается интегративное свойство, синтезирующее в действенную совокупность общую и профессиональную культуру врача, коммуникативные способности, знания, умения и навыки личности. Проявляется данное свойство в сфере личностного и профессионального общения.

Коммуникативная компетентность врача затрагивает все структурные элементы личности, формируется в процессе воспитания, профессионального образования и личностно-профессионального саморазвития.

Юсеф Ю.В. утверждает, что «в современной медицине в рамках сформированной модели активного сотрудничества должен наблюдаться конструктивный диалог между врачом и пациентом, который предусматривает диалогическое равенство во время коммуникации, ориентацию на взаимопонимание, позитивную интерпретацию точек зрения с партнером и ожидание обратной связи, которая имела бы отношение к позитивной настройке диалогового взаимодействия» [5, с. 62].

Однако, достичь этого возможно только при развитых навыках коммуникации, понимании и ценности для врача выстраивать партнерские отношения с пациентом, осознавая вклад каждого в ситуацию выздоровления и сохранения здоровья. Основы этого у будущего врача закладываются ещё на этапе выбора профессии и формируются в годы профессиональной подготовки. Недооценка коммуникативной составляющей во врачебной деятельности может существенно ограничивать развитие профессиональной компетентности медика.

Трушкина С. В. отмечает, что «партнерские отношения предполагают достаточно высокую открытость и коммуникативную компетентность врача. Умение профессионально выстраивать процесс общения с пациентом переходит из категории желательных личностных черт врача в разряд его рабочих навыков [3, с. 9].

Акцентируем, что психологически динамичная позиция самого врача, гибкость смены стратегии и тактики общения в конкретной ситуации с конкретным пациентом для повышения лечебно-диагностического и профилактического процесса свидетельствуют о его профессионализме в целом. Неспособность и нежелание врача позитивно говорить и внимательно слушать могут сделать ограниченными даже глубокие медицинские знания при оказании помощи конкретному пациенту. Грамотность убеждения пациента врачом следованию медицинским предписаниям, созданный раппорт является залогом успешности лечебно-диагностического процесса.

Как отмечает ряд исследователей, недостаточность психологического контакта, медицинского комплаенса (согласие пациента с планом лечения) сегодня выступает одной из актуальных проблем снижения результативности лечения в мировой практике в целом [3; 4]. Полагаем, что причина кроется и в несформированности базовых коммуникативных навыков у врача.

Таким образом, «коммуникативная компетентность, общая культура поведения врача являются самыми важными и яркими показателями его профессионализма» [1, с. 36].

Исследованию практической значимости компетентности в профессиональном общении сегодня уделяется пристальное

внимание. В образовательных стандартах нового поколения для социогенных профессий (педагог, врач и др.) данный вопрос акцентируется посредством компетенций, входящих в состав компетентности в коммуникации. В частности, Кочеткова Т.В., Рамазанова А.Я обращают внимание на то, что «овладение нормами профессиональной коммуникации позволяет специалистам в любой области эффективно взаимодействовать с людьми, выступающими в разных социальных ролях (руководители, коллеги, пациенты, клиенты, слушатели, потребители, заказчики и т.д.), делая общение с ними комфортным и результативным» [1, с. 36].

Врачу необходимо избегать использования профессионального сленга в общении с пациентом, так как это существенно снижает эффективность коммуникации, провоцируя возникновение непонимания, недоверия, конфликта в диаде «врач-пациент» [4; 6]. Кроме того, речевые ошибки врача, слишком сложные объяснения схемы лечения также влияют на качество общения, снижая общее впечатление его о профессионализме, создавая непреодолимый коммуникативный барьер.

Анализ литературы подтверждает актуальность проблемы формирования навыков эффективной коммуникации уже на этапе профессиональной подготовки врача. В зарубежной практике подготовки врачей этому вопросу уделяется особое внимание [1; 3]. Образовательные модули по развитию коммуникативных навыков у медицинских работников предусмотрены как в преддипломных, так и постдипломных программах. В российских ФГОС ВО последнего поколения, регламентирующих подготовку врачей, мы можем увидеть актуализацию формирования общекультурных и общепрофессиональных компетенций, составляющих базу для коммуникативной компетентности.

При разработке Рабочих программ осуществляется тактическое планирование. Так, например, Рабочей программой, реализуемой в ОмГМУ, по дисциплине «Психология личности и деятельности врача» для специальности 31.05.02 Педиатрия, предусмотрено формирование общепрофессиональной компетенции (ОПК-2), содержанием которой является готовность к коммуникации в устной и письменной формах на русском и иностранном языках для решения задач профессиональной деятельности.

Будущему врачу необходимо овладеть умением оптимального использования средств языка в профессиональных речевых ситуациях; взаимодействовать в процессе профессиональной деятельности, которая предполагает потребление, передачу и производство профессионально-значимой информации; отличать виды коммуникации и оценивать готовность эффективно взаимодействовать с партнёром по общению. И это только при формировании данной компетенции. Однако уже частный пример позволяет оценить важность коммуникативной компетентности врача в его профессиональной деятельности.

Сегодня «для того чтобы оказывать качественные медицинские услуги нужно не только хорошо владеть профессиональными компетенциями, но и грамотно, доступно, понятно и аргументированно объяснять пациенту суть лечения, описывать процедуры, направленные на его выздоровление [4, с.171].

Казалось бы, существует острая социальная потребность во враче, способном на высоком профессиональном уровне осуществлять коммуникацию. Образовательные стандарты высшего образования содержат необходимый перечень компетенций, закладываемых в Рабочие программы. При этом в профессиональной подготовке будущих врачей не всегда возможно сформировать оптимум навыков общения. В чём же возникает затруднение при решении задачи на практике?

На наш взгляд, это связано с тем, что в высшей медицинской школе по-прежнему доминируют репродуктивные образовательные технологии, которые могут быть надёжными при изучении узких специализированных областей, и не срабатывают в психолого-педагогических дисциплинах, где обучение взаимодей-

ствию и пониманию других людей является приоритетным. Согласимся с Юсеф Ю. В., что «именно гуманитарные дисциплины обладают широким арсеналом средств, способных заставить студентов размышлять, взаимодействовать друг с другом и с преподавателем, выполнять творческие задания. В ходе изучения гуманитарных дисциплин активное обучение и компетентностный подход могут и должны быть реализованы в полной мере» [5, с.64].

Подчеркнём ещё раз, что коммуникативная компетентность – сложное свойство личности. И остановимся только на аспекте формирования навыков эффективной коммуникации у будущих врачей, проанализировав свой педагогических опыт в этом направлении при реализации Рабочей программы по дисциплине «Психология личности и деятельности врача».

На первом этапе формирования навыков эффективной коммуникации мы ставим задачу, чтобы будущий врач осознал необходимость владения психологией общения. Для этого используются проблемные лекции и ситуационные задачи на практических занятиях. Активные методы обучения «предполагают актуализацию субъект-субъектных отношений между обучающим и обучающимся, открытости в общении, личностного равенства при соблюдении деловой субординации и уважении друг к другу» [2, с. 251]. В процессе решения ситуаций и обсуждения проблемных зон, возникающий в общении врача и пациента, студенты приходят к выводу, что освоить коммуникативные приемы необходимо, чтобы быть успешным врачом.

На втором этапе мы используем интерактивные методы обучения, а именно, моделирование ситуаций, разыгрывание ролей и другие методы технологии контекстного обучения, позволяющие максимально погрузить будущего врача в атмосферу возможной коммуникации с пациентом. «Производительный характер данных педагогических методов заключается в наполнении их современным содержанием, интересным и полезным для студентов; создании условий, которые ставят в ситуацию поиска, выбора, размышлений, принятия решений; предоставлении возможности исполнять разнообразные социальные роли в процессе общения; формировании и развитии рефлексивних способностей личности, умений самопрезентации и тому подобное» [5, с.66]. В ходе реализации учебных заданий организуется сопровождение в развитии умений и навыков отдельных коммуникативных приемов (уточнение, открытый вопрос, зеркализация, перефразирование и др.) и стадий коммуникативного контакта «врач-пациент».

На третьем этапе используются проблемные ситуации взаимодействия «врач-пациент», где отсутствует готовый сценарий решения и будущему врачу необходимо не только продумать, но и продемонстрировать как он выстроит коммуникацию с пациентом. Например, студенту необходимо провести беседу с пожилым человеком, отказывающимся от обследования в стационаре, несмотря на объективные медицинские показания. Причем, роль «пожилого человека» получает другой студент с инструкцией преподавателя – дать согласие на обследование только в том случае, если почувствует, что «врач» его убедил. Остальные студенты выполняют роль супервизоров. По окончанию демонстрации ситуации коммуникации «врач-пациент» проводится групповой анализ. Студенты, предлагающие иной сценарий беседы, не только озвучивают свой вариант, но и демонстрируют в действии. По сути, осуществляется микротренинг по формированию навыков эффективной коммуникации у будущих врачей.

Безусловно, в процессе реализации указанных образовательных методов и технологий затрагивается аспект формирования коммуникативных навыков не только в общении с пациентами, но и коллегами, руководителями, законными представителями больного и пр. Так как

это является неотъемлемой частью контактов врача. Однако сформированные базовые навыки коммуникации позволяют применять их в различных ситуациях общения. Особое значение уделяется проработке конфликтного взаимодействия и приёмам конструктивного решения конфликта.

Заключение. Таким образом анализ психолого-педагогической литературы, собственного педагогического опыта и его результатов позволяет сделать вывод, что формированию коммуникативной компетентности будущего врача следует уделять повышенное внимание, используя современные активные методы обучения в высшей медицинской школе. Повышение значимости гуманитарных дисциплин в профессиональной подготовке будущего врача посредством развития мотивации на эффективную коммуникацию в диаде «врач-пациент», на наш взгляд, позволит решать задачу своевременности и результативности оказания медицинской помощи сегодня, снижать риск обращения пациента к самолечению при сегодняшнем изобилии доступной и нередко псевдонаучной информации. Качество общения между врачом и пациентом способно формировать установку на обращение к профессионально компетентному специалисту, поддерживая и развивая престиж и ценность врачебного труда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кочеткова Т.В., Рамазанова А.Я. Коммуникативная компетентность как необходимое условие успешной профессиональной деятельности врача. В кн.: Медицинский дискурс: вопросы теории и практики: Материалы 6-й Всероссийской научно-практической и образовательной конференции с международным участием/ Под общей редакцией Е. В. Виноградовой. Тверь: ГБОУ ВПО ТГМА Минздрава России; 2018. С. 35-40. eLIBRARY ID: 36896906
2. Ларионова М.А. Креативность как личностно-профессиональное качество современного педагога. Мир науки, культуры, образования 2021; 1 (86): 250-252. DOI: 10.24412/1991-5497-2021-186-250-252
3. Трушкина С.В. Вызовы современности: медицинский комплаенс, партнерские отношения, коммуникативная компетентность врача. Медицинская психология в России 2018; 10. № 4 (51): 9-16. DOI: 10.24411/2219-8245-2018-14090
4. Хвощ Р.Н., Макарова О.В. Факторы формирования коммуникативной компетенции будущих врачей как условие эффективного лечения пациентов. Медицинская наука и образование Урала 2019; 20 № 4 (100): 171-175. eLIBRARY ID: 42471105
5. Юсеф Ю.В. Интерактивные методы обучения в процессе формирования коммуникативной компетентности будущих врачей. Вестник Донецкого педагогического института 2018; 2: 61-67. eLIBRARY ID: 35121321
6. Laskova M.V., Shevtsov Ya.A. Medicalese: medical slang - peculiarities of its functioning. Trends in the development of science and education 2020; 58-10: 50-54. DOI: 10.18411/lj-02-2020-208

ИНДИВИДУАЛЬНОСТЬ КАК РЕЗУЛЬТАТ ТРАНСГРЕССИИ

Смирнов М. Ю.[1,2]

[1] - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный технический университет»,

[2] - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Смирнов Максим Юрьевич, канд. филос. наук, доцент кафедры психологии труда и организационной психологии ФГБОУ ВО ОмГТУ, доцент кафедры философии и социально-гуманитарных наук ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12. Smirnov.m@list.ru, 8 (3812) 95-69-57

Резюме

Целью данной работы является рассмотрение рождения человеческой индивидуальности в процессе трансгрессии. Статья посвящена раскрытию сущности человека. В современном мире возникает угроза утраты человеческого в человеке. Отчуждение человека в условиях стремительного развития технологий в современном мире нарастает. Глобализация и трансгуманизм могут представлять угрозу основам человеческого существования. Возникают идеи полного социального контроля над человеком посредством искусственного интеллекта, совершенствования природы человека через вмешательство в его генетику и мозг. В современных исследованиях человек всё чаще рассматривается или как всецело природное или как всецело социальное существо. Большое распространение в современной науке получил бихевиористский подход, сводящий человека к системе реакций на стимулы внешней среды. Между тем основой человеческого существования является свобода, которая проявляется в том, что человек может быть независим в своем выборе как от природных, так и социальных закономерностей, снимать в своем бытии эти закономерности. Свобода человека есть результат рождения человеческой индивидуальности, происходящего на границе его природного и социального существования. *Материал и методы*. При написании статьи мы опирались на работы Ж. Батая, в которых он разворачивает свое понимание

трансгрессии в культуре и жизни людей. В нашем исследовании мы также использовали диалектический подход, представленный в работах А.Ф. Лосева при рассмотрении им диалектических отношений сущности и явлений в мире. *Результаты.* Согласно результатам нашего исследования, рождение человеческой индивидуальности предполагает акты трансгрессии. Трансгрессия включает в себя два основных акта, диалектически связанных друг с другом. Первый акт состоит в остановке через запрет жизненного инстинктивного порыва, формировании посредством этой остановки пространства труда и закона, в котором формируется личность человека. Второй акт предполагает синтез природного и культурного бытия человека, в котором и происходит рождение человеческой свободы и индивидуальности. *Заключение.* Рождение индивидуальности есть формирование человеческого бытия-для-себя, которое предполагает диалектический синтез социального и природного, закономерного и случайного, рационального и иррационального.

Ключевые слова: индивидуальность, трансгрессия, бытие-для-себя, бытие-для-иного, суверенность, всеобщее

Введение

Данная работа посвящена проблеме рождения индивидуальности. В XX веке многими исследователями был отмечен тот факт, что с развитием техники и технологий зачастую происходит утрата субъектности и индивидуальности человека. На смену личности приходит обезличенный человек массы, снимающий с себя всякую ответственность, полностью растворяющийся в происходящих социальных процессах. В условиях нарастания технологизации, требующей от людей высокой ответственности и субъектности, это может привести к глобальной катастрофе. Данная проблема еще более остро стоит в XXI веке, поскольку технологии развились настолько, что встает вопрос о сохранении человека как вида. Трансгуманизм и цифровизация представляют явную угрозу человеческому в человеке. Массовая слежка с помощью современных цифровых технологий за людьми в Китае и по всему миру, система социального кредита превращают человека в винтик социальной машины, являют современную тенденцию лишения человека всего внутреннего, тайного, свободного. Мы видим нарастание средств внешнего контроля за человеком с целью повышения эффективности его деятельности, предотвращения преступлений и всего неприемлемого с точки зрения общества. Является ли это благом для человека, не приведет ли это к исчезновению человека как такового? Ведь отличие человека от животного заключается именно в наличии свободы, ответственности и индивидуальности. Человек является человеком постольку, поскольку он способен выходить за любые внешние ограничения, способен сам определять себя и нести за это ответственность. Одним словом, человек, чтобы оставаться человеком, не должен всецело растворяться в природной или социальной среде, он должен быть индивидуальностью, несводимой к этим средам. В этой связи встает вопрос: какого рода условия способны обеспечить рождение и сохранение человеческого в человеке (т.е. человеческой индивидуальности)? Целью данной статьи является изучение условий, в которых может произойти рождение и сохранение человеческой индивидуальности. На наш взгляд, таким условием является трансгрессия, вырывающая человека как из под власти природного, так и социального бытия.

Материал и методы

В нашем исследовании мы опираемся на работы Ж. Батая, в которых он разворачивает свое понимание трансгрессии в культуре и жизни людей. Согласно Ж. Батаю, человеческое существование разделено границей на две зоны. В одной из этих зон находится всё социально одобряемое и связанное с трудом и законом, а в другой – всё запретное, преступное, отвратительное (смерть, рождение, размножение, гниение, дефекация и т.д.). Вторая зона связана с проявлением инстинктивного алогичного движения жизни, которое Ж. Батай называет яростью. Трансгрессия представляет собой переход границы (т.е. нарушение запрета ярости) при ее удержании [1]. В этом движении, согласно Ж. Батаю, человеку раскрывается «тотальность», т.е. субстанциальное для-себя-бытие (всеобщее). В результате человек обретает суверенность, становится этим для-себя-бытием, в то время как в деятельности он был бытием для чего-то иного. Своими истоками философия Ж. Батая восходит к диалектике отношений господина и раба, рассматриваемой в работах А. Кожева и Г.В.Ф. Гегеля (Феноменология духа). В нашем исследовании мы также использовали диалектический подход, представленный в работах А.Ф. Лосева при рассмотрении им диалектических отношений сущности и явлений в мире. Итак, основным методом нашей работы является диалектический метод. Мы рассматриваем индивидуальность как диалектический синтез природного и социального в человеке, происходящий в результате трансгрессии.

Обсуждение

Для того чтобы понять, как в результате трансгрессии образуется индивидуальность, мы должны рассмотреть основные базовые условия существования человека. Человек отличается от животных наличием разума, позволяющим ему проникать в сущность мира, отражать всеобщее и благодаря этому овладевать миром, преобразовывать его. Животное же не проникает в глубину окружающего его мира, не отражает его сущность, ограничивается лишь отражением поверхностного слоя явлений. Поэтому оно не обладает разумом, имеет лишь чувственное отражение, что и обусловливает ситуативность и противоречивость его поведения.

Согласно диалектическому подходу, в мире имеет место два отрицающих друг друга и в то же время находящихся в единстве слоя: поверхностный слой явлений и глубинный слой сущности [3, с. 848–881]. Сущность характеризуется единством, тождественностью, устойчивостью, закономерностью, логичностью. Она образует бытие-для-себя в мире. Отрицание сущности формирует ее инобытие – мир явлений. Для них характерны: неустойчивость, противоречивость, случайность, алогичность. Природное существование человека и животных погружено в мир явлений. Инстинктивный поток жизни неразумен. Он требует от всех вовлеченных в него постоянного безостановочного алогичного становления. Это становление стремится нарушить любые границы, распространиться во все стороны. Только внешние по отношению к этому становлению объективные силы могут остановить его. Например, человек, будучи такой внешней силой, останавливает инстинктивное движение вола, запрягая его в плуг, заставляя его выполнять работу, совершенно чуждую его инстинктивным силам. Но чтобы остановить инстинктивную силу животного, человек должен прежде всего остановить собственные инстинктивные силы, направляющие его в сторону единичных, хаотичных и случайных явлений. Останавливая эти силы, человек обретает свободу от них. Он формирует пространство устойчивости и тождественности, пространство разума, в котором раскрывается сущность.

Человеческое бытие характеризуется наличием границы, отделяющей природное бытие от культурного. Согласно Ж. Батаю, человек испытывает ужас и отвращение перед всем природным. Природное всегда табуируется. Человек испытывает страх перед алогичным движением жизни, которое отождествляется со всем нечистым. Культурная граница отделяет пространство труда, в котором происходит накопление ресурсов, от безостановочного и щедрого растрачивания их природой [2]. Культурное пространство, формируемое человеком, обладает устойчивостью, закономерностью, предсказуемостью. Все участники труда должны быть устойчивы в изменениях, предсказуемы в своих действиях, всё должно быть подчинено стоящим перед обществом целям. Каждый человек должен выполнять свою функцию, играть свою роль, держать постоянно устойчивый образ себя (социальную маску, личину). Если же люди поддадутся своим инстинктам и ситуативным желаниям, никакая деятельность будет невозможна, будет вновь властвовать иррациональный природный поток жизни. Борясь со своими инстинктами и ситуативными желаниями, постоянно удерживая требуемый обществом устойчивый образ себя, человек формирует свою личность. Итак, формирование личности человека предполагает целенаправленную активность (т.е. труд), а также постоянно давящее на него требование общества держать границу с неустойчивой природой и тем самым сохранять устойчивый образ себя (социальную маску).

Граница, которую должна держать личность, есть остановка природного иррационального ситуативного потока желаний человека. Чтобы идти к цели (т.е. создаваемому воображением устойчивому образу конечного результата), человеку необходимо постоянно преодолевать влияние разрывающих его в разные стороны, рассеивающих его стремление к устойчивой целостности ситуативных желаний. Однако эти желания искушают

человека свободой от труда и культуры. Двигаясь к цели, т.е. трудясь, человек создает мир, в котором проявляется сущность, обычно скрытая слоем явлений. На фоне всеобщего неразумного хаоса природы он создает пространство закона, пространство, в котором поток жизни, сталкиваясь с границей (с запретом) возвращается к себе, пространство для-себя-бытия. В природе же отсутствует бытие-для-себя, там есть лишь бытие-для-иного, там всё уходит в дурную бесконечность алогичного становления, никогда не возвращаясь к себе. Другими словами, животное всегда полностью тождественно своему желанию, полностью растворено в нем, никогда не возвращается к себе, не знает о себе, поскольку у него отсутствует граница (запрет), останавливающая его желания. У человека же такая граница есть, поэтому у человека есть внутренний мир и личность, есть «я».

Этот запрет и граница создаются для человека обществом. Поэтому личность есть прежде всего общественное для-себя-бытие человека. В этом бытии человек свободен от природного хаоса инстинктов, но при этом он не является абсолютно свободным, абсолютным для-себя-бытием. Ведь над ним властвует общество, труд и запрет. Он ощущает себя лишь деталью огромного общественного механизма, лишь рабом закона и сущности. При этом человек постоянно испытывает искушение со стороны манящего природного бытия, которое теперь становится символом абсолютной свободы от рабства закона и деятельности. Беспрерывный, расточительный, не признающий никаких границ, полный случайностей жизненный поток становится притягательным для человека. Поэтому в какой-то момент человек нарушает установленный запрет, преступает границу, погружается в природу, становясь преступником, растрачивая все накопленные в труде ресурсы. В этот момент человек обретает абсолютную свободу, как от природы, так и от культуры, он становится суверенным. Акты установления и переступания границы, отделяющей природное бытие от культурного, Ж. Батай называет трансгрессией [1; 2]. В традиционной культуре трансгрессия ярко представлена прежде всего в жертвоприношениях и праздниках (прежде всего в празднике Нового года). Жертвоприношение сводится к тому, чтобы разрушить то, что было создано трудом, чтобы вновь вернуться в природный поток, при этом усилив его до предела [1; 2]. В Новый год отменяются все запреты, люди совершают то, что в обычное время запрещено. Согласно Ж. Батаю, трансгрессия предполагает разрушение, растрачивание всего, что создано трудом [1; 2]. Именно это обеспечивает полную свободу (суверенность) человека. Человек становится субъектом как своей природной, так и культурной жизни. Но ведь эта свобода может быть по-разному использована человеком. Человек может убить себя и всех окружающих в этой свободе, а может, наоборот, развить себя, общество и мир до совершенного состояния (состояния для-себя-бытия). В этом отношении рождение индивидуальности из свободы и неповторимого синтеза личностного закономерного и природного ситуативно-случайного бытия предполагает сохранение всех борющихся в противоречии сторон как моментов новой возникшей целостности, т.е. индивидуальности. Индивидуальность есть синтез культурно-социального и природного, закономерного и случайного, рационального и иррационального, сущности и явления. Человек может стать индивидуальностью не через разрушение всего культурного (хотя в процессе рождения индивидуальности это может иметь место), а через сохранение в себе как культурного, так и природного начала.

Подлинное рождение индивидуальности в трансгрессии предполагает, что человек продолжает осуществлять деятельность, но не как раб закона и этой деятельности, а как свободное и суверенное существо, осуществляющее эту деятельность по свободному выбору [4]. Так в романе Ф.М. Достоевского Родион Раскольников совершает преступление, убивая

старуху-процентщицу. Он делает то, что хотят сделать многие, но боятся, поскольку они не свободны, не суверенны. Он же оказывается в пространстве абсолютной свободы, но он не наслаждается этой свободой. Он чувствует себя несчастным в силу того, что он оказался абсолютно одиноким, отделенным от общества и мира. И он возвращается к людям, он принимает законы человеческой жизни, но не как страшащийся наказания раб, а как свободная суверенная личность, как индивидуальность. Другой пример мы находим в христианстве, где Христос называет своих учеников не рабами Бога и закона, а друзьями. Христианство требует от человека свободного выбора, свободного служения истине и закону. Именно с целью дать людям свободу выбора, не делать их рабами, Христос умаляет себя через смерть на кресте. Смерть Христа и поедание его плоти есть акт трансгрессии, через который происходит его воскресение и преображение мира. Бог (представляющий собой сущность и закон мира) не внешней силой подчиняет себе человека, но через жертву любви и самопожертвования проникает внутрь него, преображая человека изнутри, если человек соглашается свободно принять эту жертву через таинство евхаристии. Совершенно другой выбор делает Великий инквизитор в романе Ф.М. Достоевского «Братья Карамазовы». Он стремится лишить людей всякой свободы с помощью внешнего психологического насилия (посредством чуда и авторитета).

В инобытии сущности господствует свобода утверждать или отрицать эту сущность. Человек должен войти в инобытие, чтобы стать свободным субъектом, самоопределиться и стать индивидуальностью. В романе Е. Замятина «Мы» главный герой оказывается на границе между миром идеального социального порядка, подавляющего всякую свободу, и миром природы, пробуждающем буйные инстинкты. В этом противостоянии он и обнаруживает свое неповторимое «я», приобщается к тайне человеческой любви. Однако социальная машина оказывается сильнее. Она ломает волю главного героя, лишает его индивидуальности и человечности.

Итак, человек – это существо, которое, встав на границе между сущностью (законом) мироздания и его отрицанием (явлением), может через свою неповторимую индивидуальность и свободу примирить их, снять противоречие между ними. В индивидуальности абстрактная и омертвевшая в культуре сущность (абстрактно-всеобщее), объединяясь со своим отрицанием (инобытием, миром явлений, жизненным потоком алогичного становления), начинает играть жизнью и красками, становится живой и явленной сущностью (конкретно-всеобщим).

Заключение

Таким образом, становление индивидуальности человека предполагает трансгрессию. Трансгрессия включает в себя два акта, находящихся в диалектическом единстве. Первый акт состоит в остановке естественного природного непосредственного потока жизни, полного случайностей, формирование пространства труда, закона, предсказуемости. Эта остановка есть формирование личности, формирование общественного бытия человека. В этом бытии человек во многом противопоставлен природному, случайному и непосредственному бытию, освобожден от его власти. Второй акт трансгрессии предполагает синтез социально-культурного и природного бытия человека, снятие противоречия между ними, обретение человеком суверенности, индивидуальности, подлинного для-себя-бытия, актуализацию конкретно-всеобщего в мире.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батай Ж. Проклятая часть: Сакральная социология. М. : Ладомир; 2006. 742 с.
2. Батай Ж. История эротизма. М.: Логос, Европейские издания; 2007. 200 с.
3. Лосев А.Ф. Вещь и имя В кн.: Лосев А.Ф. Бытие. Имя. Космос. М.: Мысль; 1993. с. 802-881.
4. Смирнов М. Ю. Трансгрессия как способ преодоления отчуждения труда. Вестник Омского университета 2019; 24 (3): 147–152. DOI: 10.25513/1812-3996.2019.24(3).