
EUROPEAN  of
Journal of Medicine

Has been issued since 2013.
ISSN 2308-6513.
2013. Vol.(1). № 1. Issued 4 times a year

EDITORIAL STAFF

Dr. Bykov Anatolii – Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia (Editor-in-Chief)
Dr. Goncharova Nadezhda – Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russia
Dr. Khodasevich Leonid – Sochi State University, Sochi, Russia
Dr. Gordon Kirill – Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

EDITORIAL BOARD

Dr. Gurovich Isaak – Moscow Research Institute of Psychiatry, Moscow, Russia
Dr. Ryazantseva Natal'ya – Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

The journal is registered by Federal Service for Supervision of Mass Media, Communications and Protection of Cultural Heritage (Russia). Registration Certificate ПИ № ФС 77 – 54156 17.05.2013.

Journal is indexed by: **CrossRef** (UK), **EBSCOhost Electronic Journals Service** (USA), **Electronic scientific library** (Russia), **Global Impact Factor** (Australia), **Open Academic Journals Index** (Russia), **ULRICH's WEB** (USA).

All manuscripts are peer reviewed by experts in the respective field. Authors of the manuscripts bear responsibility for their content, credibility and reliability.

Editorial board doesn't expect the manuscripts' authors to always agree with its opinion.

Postal Address: 26/2 Konstitucii, Office 6
354000 Sochi, Russia

Website: <http://ejournal5.com/>
E-mail: ejm2013@mail.ru

Founder and Editor: Academic Publishing
House *Researcher*

Passed for printing 16.9.13.

Format 21 × 29,7/4.

Enamel-paper. Print screen.

Headset Georgia.

Ych. Izd. I. 4,5. Ysl. pech. I. 4,2.

Circulation 1000 copies. Order № 1.

European Journal of Medicine

2013

№

1



Издается с 2013 г. ISSN 2308-6513.
2013. № 1 (1). Выходит 4 раза в год.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Быков Анатолий – Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия (Гл. редактор)
Гончарова Надежда – Научно-исследовательский институт медицинской приматологии РАМН, Сочи, Россия
Гордон Кирилл – Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия
Ходасевич Леонид – Сочинский государственный университет, Сочи, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Гурович Исаак – Московский научно-исследовательский институт психиатрии, Москва, Россия
Рязанцева Наталья – Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия (Российская Федерация). Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИИ № ФС 77 – 54156 17.05.2013.

Журнал индексируется в: **CrossRef** (Великобритания), **EBSCOhost Electronic Journals Service** (США), **Global Impact Factor** (Австралия), **Научная электронная библиотека** (Россия), **Open Academic Journals Index** (Россия), **ULRICH's WEB** (США).

Статьи, поступившие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы публикаций.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов.

Адрес редакции: 354000, Россия, г. Сочи,
ул. Конституции, д. 26/2, оф. 6
Сайт журнала: <http://ejournal5.com/>
E-mail: ejm2013@mail.ru

Подписано в печать 16.9.13.
Формат 21 × 29,7/4.
Бумага офсетная.
Печать трафаретная.
Гарнитура Georgia.
Уч.-изд. л. 4,5. Усл. печ. л. 4,2.
Тираж 1000 экз. Заказ № 1.

Учредитель и издатель: ООО «Научный
издательский дом "Исследователь"» -
Academic Publishing House *Researcher*

© European Journal of Medicine, 2013

C O N T E N T S

Bryukhanova G.D., Schetkin A.A. Current Problems of Food Safety in Terms of Russia Membership in World Trade Organization	4
Bykov A.T., Gordon K.V. Medical Cluster of Olympic Legacy: Prospects and Possibilities of Use	11
Gordon K.V., Khudoev E.S. Aspects of Medical and Psychological Rehabilitation of Patients after Aesthetic Breast Surgery	15
Gurovich I.Ya., Papsuev O.O. Modern Trends in Mental Health Delivery Services Worldwide and in the Russian Federation	22
Kucheryavyi Yu.A., Tibilova Z.F., Andreev D.N., Smirnov A.V., Maev I.V. The Role of SPINK1 Gene Mutation in Chronic Pancreatitis Development and Progression	37
Titov V.N. Phylogenetically Theory of General Pathology. Nutritive Disturbance Is the Basis of Metabolic Syndrome Pathogenesis, Overeating Syndrome. Leptin and Adiponectin Role	48

UDC 61

Current Problems of Food Safety in Terms of Russia Membership in World Trade Organization

¹Galina D. Bryukhanova²Andrey A. Schetkin

¹Sochi State University, Russian Federation
26a, Sovetskaya street, Sochi city, Krasnodar Krai, 354000
Dr. (Medicine), Professor
E-mail: bryukhanov2@mail.ru

²Sochi Center for Preventive Medicine, Russian Federation
9, Navaginskaya street, Sochi city, Krasnodar Krai, 354000
Chief of Sochi Center for Preventive Medicine

Abstract. Food industry stirs close interest of researches due to the extension and deepening of the problems of ecologic, microbiologic, epidemiologic safety of food industry and intake, determined by many social, anthropogenic and natural factors: change of human food ration; world economy globalization and, in particular, food market due to the penetration of pathogens, toxins into the new territories; adaptation of pathogenic agents to food storage conditions and new factors of transmission and other reasons. As a result, food-borne diseases significantly determine the increase of infectious and non-infectious pathologies in the world, including economically developed countries. The paper presents the data on the existing systems of catering risk control, current data on the role of some food pathogens in alimentary outbreaks, offers measures to increase food safety in the Russian Federation on both national and federal levels in terms of its membership in World Trade Organization.

Keywords: food-borne diseases; food safety; nutrition surveillance.

Введение. В современной структуре заболеваемости населения развитых стран мира, как это ни парадоксально, всё большее значение приобретают нозологические формы, связанные с питанием: это инфекции с фекально-оральным механизмом и присущими ему массовыми путями передачи; новые инфекционные болезни сельскохозяйственных животных, опасные для человека (прионные, вирусные); гельминтозы; болезни, обусловленные употреблением в пищу продуктов питания, загрязнённых ксенобиотиками (экологически обусловленными и целенаправленно вносимыми); патологии органов и систем организма, вызванные макро- и микронутриентной недостаточностью в связи с монотонно-однообразным характером питания отдельных групп населения в ресторанных сетях фаст-фуда; мода на авторские диеты и экзотическую кухню, игнорирующие рекомендации профессиональных экспертов в этой области; контаминации продуктов питания природными токсинами (например, афлатоксин в арахисовой пасте, Филиппины); наконец, явно криминогенные ситуации, возникающие вследствие внесения в рецептуру производства пищевых продуктов заведомо опасных для здоровья человека ингредиентов (меламин, метиловый спирт); в результате контрабандной торговли мясом экзотических животных. Рассмотрим наиболее заметные события в здравоохранении, связанные с нарушениями требований, предъявляемых к производству, переработке и реализации пищевых продуктов.

Вспышки инфекционных болезней пищевого характера уже становятся вполне обыденным явлением, несмотря на достаточно жёсткие меры, применяемые государствами к виновным лицам и предприятиям. Так, в США в 2011 г. были зарегистрированы две вспышки, обусловленные *Salmonella Heidelberg*. В ходе одной из них заболели 150 человек в 34 штатах после употребления фарша из мяса индейки (многим потребовалось лечение в стационарных условиях); в ходе другой зарегистрированы 179 случаев заболевания, связанных с употреблением продуктов, изготовленных из печени кошерных цыплят [5]. Рост заболеваемости листериозом отмечен с 2011 г. в США, Канаде (в Канаде было изъято из продажи 11 сортов сыра на сумму свыше 100 тыс. \$). В 2012 г. в США в результате поставки

дынь канталуп из Колорадо в 28 штатах зарегистрированы 139 случаев заболевания листериозом. В целях профилактики инфекции людям со сниженным иммунитетом не рекомендовалось употреблять в пищу сыры, приготовленные из непастеризованного молока (камамбер, фета, бри, содержащие плесени, др.); хот доги, сосиски, термически недостаточно обработанное мясо, подвергавшееся оттаиванию-замораживанию; не употреблять в пищу морепродукты холодного копчения, непастеризованное молоко и продукты из такого молока [5].

В 2012 г. в США случаи ботулизма были связаны с употреблением морковного сока, в Европейских странах заболевания возникли в результате употребления оливок, фаршированных сёмгой, производства Испании. В том же году в США были сняты с реализации и отозваны солёные утиные яйца производства фирмы Yang Sheng, расфасованные по 6 штук, а так же копчёная и солёная рыба в связи с риском ботулизма (упаковка не давала гарантии безопасности продукта питания), в Роуд Айленде были отозваны в массовом количестве консервированные продукты фермерского изготовления в связи с подозрением на ботулизм [5].

В результате употребления непастеризованного молока в 2012 г. в США в четырёх штатах зарегистрированы 80 случаев кампилобактериоза; а в Китае по этой же причине произошла беспрецедентная вспышка ящура (в Гуанси-Чжуанском автономном районе более 11 000 человек заразились и четыре погибли от ящура). Кроме того, по данным гонконгского Центра здравоохранения, с 23 марта в результате употребления непастеризованного молока 20 детей в детском саду Гонконга заболели ящуром (13 мальчиков и 7 девочек в возрасте от 2 до 5 лет) [5].

В последние годы регистрируются случаи алиментарного пути передачи *Vibriovulnificus*, который ранее не был характерен для этого возбудителя, а привлёк внимание исследователей с начала текущего столетия как причина возникновения некротического фасциита (с высокой летальностью – до 50%, иногда 100 %) в результате проникновения в глубокие слои через раневую поверхность кожи во время её контакта с солёной морской водой. Однако в 2012 г. в США умерли лица пожилого возраста после употребления термически недостаточно обработанных устриц, контаминированных *V.vulnificus*, в результате развития первично септической формы инфекции. В 2012 г. в г. Шеньжень Shenzhen умер 48-летний мужчина, который заболел 16 июня 2012 г., а 17 июня был госпитализирован с симптомами: высокой лихорадкой, головной болью, ограничением подвижности поражённых конечностей. Больному была проведена билатеральная ампутация обоих нижних конечностей в области колен, но, несмотря на это, он 19 июня умер. Из крови и ампутированных тканей пациента был выделен *V.vulnificus*. Вторым пациентом 61 года, проживавшим в Yuen Long (Китай), умер в этой же клинике 18 июня (поступил 16 июня), в анамнезе у погибшего – употребление термически необработанных богомоллов и креветок. Из его крови также был выделен *V. Vulnificus* [5]. *V.vulnificus* – обычный обитатель тёплых морских солёных водоёмов, выделен от представителей морской фауны (планктона, креветок, крабов, устриц, некоторых видов рыб). Летальные случаи обусловлены первично септическим течением заболевания у людей с хроническими заболеваниями (преимущественно протекающих с поражением печени, желудка, кишечника, страдающих диабетом и иммунокомпромиссными состояниями). Таким образом, в зависимости от пути передачи и особенностей иммунной системы человека, возбудитель способен вызывать разные клинические формы заболевания. Учитывая прогноз роста заболеваемости, вызванной *V. vulnificus* в северных странах при увеличении температуры морской воды, нельзя исключить вероятность возникновения неожиданных алиментарно обусловленных вспышек.

По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в европейских странах участились случаи возникновения заболеваний и отравлений от употребления некачественной пищевой продукции в условиях недостаточного контроля за её производством и реализацией. Так, в декабре 2008 года в Ирландии и в январе 2010 г. в Германии произошло загрязнение мясопродуктов диоксинами вследствие употребления сельскохозяйственными животными кормов, содержащих эти опасные химические соединения. В период с апреля по июль 2011 г. на территории стран Европейского союза был зарегистрирован эпидемический подъем

заболеваемости, вызванный энтерогеморрагической кишечной палочкой *Escherichiacoli* O 104 – H4 (EHEC), полирезистентной к антибиотикам и продуцирующей шига-токсин. За этот период времени в европейских странах заболели около 4 тыс. человек, более 40 больных умерли, на 800 человек выроста очередь нуждающихся в донорской почке в Германии. При этом до настоящего времени нет однозначного ответа на вопрос об источнике инфекции и факторах передачи возбудителя («виновными продуктами» признавались огурцы, пророщенные ростки бобовых, семена которых были завезены из Египта, ростки клевера). Во Франции в 2010 г. отмечены две вспышки гепатита А, связанные с поставкой партии вяленых томатов из Турции при их использовании для приготовления гамбургеров (в 2009 г. и в 2010 г. связь заболеваний гепатитом А с употреблением вяленых томатов была выявлена в Австралии и Нидерландах) [5].

В странах Европейского союза в 2013 г. расследовались случаи обнаружения конины в продукции из говядины, содержащей ветеринарный препарат фенилбутазон. Выявление пищевой продукции, опасной для здоровья, и регистрация заболеваний, связанных с употреблением в пищу таких продуктов, отмечается и в других странах, кроме стран Европейского союза. Так, в сентябре 2011 г. в КНР выявлено использование на свиноводческих фермах при производстве свинины препарата кленбутерол. Употребление в пищу мяса животных, содержащего данный препарат, негативно сказывается на здоровье человека [1]. В связи с этим следует упомянуть о том, что ещё в 2008 г. в Китае к высшей мере наказания были приговорены руководители предприятия, выпускавшего молочную продукцию для детей, содержащую меламин, что привело к массовым заболеваниям детей, многим из них потребовалась стационарная помощь, регистрировались летальные исходы. Однако несмотря на принятые меры, всего лишь через два года (в 2010 г.) меламин был выявлен уже в мороженом.

В 2010 г. было проведено исследование 5 т мяса, следовавшего контрабандой в личном багаже пассажира через аэропорт де Голь в Париже. Это было мясо приматов (бабуинов, шимпанзе, мангабеев, зелёных мартышек) и грызунов. В отобранных образцах были выявлены патогены: ретровирусы, герпес вирусы (ЦМВ, лимфокриптовирусы). Таким образом, было впервые установлено, что нелегальные поставки мяса диких животных в США могут представлять собой путь распространения возбудителей инфекций, что следует учитывать при организации торговли и санитарного контроля за перемещением представителей дикой природы [5]. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека РФ, в КНР в мае 2013 г. пресечено изготовление и реализация под видом полуфабрикатов из говядины и баранины мясных полуфабрикатов с использованием мяса крыс и лисиц, являющихся природным резервуаром возбудителей ряда опасных инфекционных заболеваний, таких как бешенство, чума, туляремия, тиф, сальмонеллез, лептоспироз и других [1].

В Бразилии, являющейся крупным экспортёром говядины, была выявлена бычья спондилоформная энцефалопатия (BSE) у животных впервые в 2010 г., несмотря на это, миллионы голов КРС поступали на бойню, мясо реализовывалось не только на внутреннем рынке, но и на внешнем. Венесуэла и другие импортёры выразили резко негативную реакцию и обеспокоенность этой ситуацией, поскольку с 2010 г. Бразилия заявляла о статусе свободной от BSE страны, даже не имея программы контроля за этой инфекцией при том, что современная медицина ещё не располагает возможностями специфической терапии прионных инфекций у человека. BSE в последние годы регулярно обнаруживают при исследовании материала от крупного рогатого скота в США [5].

В Великобритании ежегодно желудочно-кишечными заболеваниями инфекционной этиологии страдают в среднем 17 млн человек, и потеря рабочих дней при этом достигает 11 млн [3].

Общее количество больных инфекционными болезнями и химическими отравлениями в США, связанными с питанием, ежегодно составляет более 9 млн. С 1998 г. по 2008 г. в стране зарегистрированы 13 352 вспышек инфекций, охвативших 271 974 больных. При этом летальные исходы заболеваний в 43 % случаев были обусловлены употреблением продуктов животноводства (контаминированных листериями и сальмонеллами), в 25 % – продуктов растениеводства и в 6 % – аквакультур. Примечательно, что среди отравлений токсинами 60% связаны с рыбой и морепродуктами (содержащими цигуатоксины), а в 70 % вспышек

(14 из 20 изученных), возникших при употреблении «простых» продуктов, «виновным» являлся сыр. Продукты растительного происхождения (включая орехи) стали причиной возникновения 66 % вирусных инфекций, 25 % химических отравлений (микотоксикозов), 30 % заболеваний бактериальной этиологии, 30 % паразитозов [4].

Экономические меры по недопущению распространения пищевых отравлений включают отзыв пищевых продуктов из торговой сети. Анализ 2 439 случаев отзыва продуктов за последние 10 лет показал, что в последние годы количество отзываемых продуктов значительно возросло. В 2008 г. отзыв свинины в Ирландии принес национальной экономике убыток в €125 млн. Только в США с 2007 г. по 2009 г. имели место 44 случая отзыва продуктов. Так, компания Cargill в августе 2011 г. отозвала 36 млн фунтов фарша из мяса индейки и продуктов из него из-за вероятного заражения сальмонеллой, а в сентябре – еще 185 тыс. фунтов по этой же причине. Подозрения на содержание в продуктах питания листерий обусловило в 2011 г. в США около четверти всех случаев отзыва продуктов из розничной сети торговли продовольственными товарами [3].

Согласно официальным данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации, доля проб мяса и мясопродуктов, не соответствующих нормативам по санитарно-химическими микробиологическим показателям остается высокой и в 2012 г. составила соответственно 2,45 % и 4,26 % (2011 г. – 2,71 %, 4,45 %). В целях недопущения оборота на потребительском рынке недоброкачественной продукции специалистами управлений Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации в 2012 г. вынесены постановления о запрещении реализации 14255 партий мяса и мясной продукции объемом 113,9 тонн, в том числе импортного производства – 399 партий объемом около 37,2 тонны [1]. За последние 5 лет общее число зарегистрированных вспышек пищевых отравлений сократилось до 2820 с 4072 пострадавшими. Вместе с тем, в 2011 г. увеличилось до 248 число эпизодов ботулизма, при этом пострадал 361 человек. Заболеваемость ботулизмом, в основном, связана с употреблением пищевых продуктов домашнего изготовления (вяленая рыба, консервированные овощи и грибы), за исключением вспышки ботулизма (47 случаев) в 2011 г. в г. Нальчик среди студентов и персонала финансово-экономического факультета Кабардино-Балкарской сельскохозяйственной академии, связанной с употреблением пищевых продуктов, приготовленных в столовой этого вуза.

В современный период времени качественный состав рациона питания в среднем на душу населения в Российской Федерации по содержанию в нем белка приближается к расчетной потребности при отставании в потреблении белка животного происхождения и широком распространении дефицита витаминов, макро- и микроэлементов, в первую очередь йода, железа, фтора и селена. Вместе с тем производство обогащенных микронутриентами и витаминами пищевых продуктов составляет лишь 5 % от общего количества [2].

Проблема полноценного рациона питания и безопасности формирующих его продуктов имеет приоритетное значение в профилактике как инфекционных, так и неинфекционных болезней человека. Известно, что недостаточное поступление витаминов, макро- и микронутриентов негативным образом отражается на способности иммунной системы человека противостоять воздействию негативных факторов окружающей среды (таких как возбудители инфекций, ксенобиотики), снижает стрессоустойчивость организма, отражается и на его репродуктивной способности. С другой стороны, инфекционные болезни, связанные с питанием, провоцируют или являются предрасполагающими факторами для развития многих соматических болезней (сердечно-сосудистой патологии, диабета), ожирения, онкологических заболеваний, приводят к бесплодию. Очевидно, что современные факторы и условия, снижающие уровень безопасности питания населения, в силу их ежедневного регулярного действия на каждого индивидуума, в совокупности составляют вектор весомого отрицательного прессинга целом на демографическую обстановку в стране.

В противодействие этим факторам Россия использует жесткие требования к безопасности продуктов питания для защиты своих граждан, обладая собственной отлаженной и оперативно совершенствующейся нормативной базой по производству, переработке, реализации продуктов питания, по микробиологическому, гигиеническому

нормированию пищевой продукции, по водоснабжению населённых мест. Наряду с этим Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации осуществляется работа по гармонизации национальных требований по безопасности пищевых продуктов с международными во взаимодействии с Комиссией ФАО/ВОЗ по пищевым стандартам (Кодекс Алиментариус), с Европейской комиссией, в первую очередь, с Генеральным директоратом по здравоохранению и защите потребителей (DG SANCO). Так, только при подготовке нормативной базы Соглашения Таможенного союза по санитарным мерам было гармонизировано более 2,5 тыс. показателей. Российская Федерация взяла на себя обязательство о том, что все санитарные меры будут разрабатываться, как в Российской Федерации, так и уполномоченными органами Таможенного союза, в соответствии с Соглашением ВТО, а также осуществляет внедрение системы контроля, основанной на принципах ХАССП (НАССР – Hazard Analysis and Critical Control Points) [2].

Несомненно, в условиях глобализации мировой экономики и, в частности, рынка продуктов питания, необходимы чёткие, понятные и приемлемые всеми сторонами правила, регулирующие отношения в этой сфере. Государства – участники ВТО в целях устранения технических барьеров в торговле стремятся к реализации принципа «один стандарт, одно испытание, одна оценка соответствия» или «испытанный однажды принимается везде». Однако даже далеко не полные сведения по проблеме безопасности питания в разных странах, приведённые в настоящем обзоре, свидетельствуют о необходимости принятия осторожных и обдуманных решений в этом направлении. Система НАССР была разработана в США в 50-х годах XX столетия в США в рамках космической программы NASA при производстве продуктов питания для космонавтов, оформлена в окончательном виде Американской академией наук, и с 1993 г. опубликована Комиссией Кодекс Алиментариус, признана ЕЭС как наиболее эффективная система обеспечения безопасности питания, на которой основываются и современные национальные стандарты производства пищевых продуктов. Вместе с тем, в последние десятилетия всё более очевидной становится уязвимость некоторых положений и международных принципов в сфере контроля за безопасностью питания. Так, принцип «испытанный однажды принимается везде» полностью себя оправдывал в XX веке на территории одной страны или нескольких государств-партнёров, имевших равные условия для развития торговли, экономики и формирующейся конкурентной среды. Однако в начале XXI столетия, ознаменованного давлением глобальных процессов в мировой торговле и жёсткими условиями международной специализации рынков продовольствия (порой трудно сопоставимых по уровню их развития и организации), разбалансировкой экономической системы вследствие кризисных явлений, для производителя далеко не всегда интересы качества и безопасности пищевых продуктов являются приоритетными, что и порождает проблемы в области безопасности питания. Неслучайно в разных странах обсуждаются вопросы о необходимости введения принципа обязательного уведомления каждым участником цепи производства продуктов питания государственных структур и контрольных органов о попытках поставок и реализации некачественной продукции недобросовестными производителями.

Кроме того, существует проблема обезличенности производителя вследствие реализации его продукции ритейлерскими сетями в собственных фирменных упаковках, что при сохраняющейся тенденции централизации и концентрации рынка продовольствия может негативно отражаться на обеспечении населения местными продуктами, размывая ответственность производителя за качество поставляемой им продукции, уменьшая количество участников рынка на далеко не рыночных условиях. В итоге существенно снижается доступность каналов сбыта для отечественных мелких частных предпринимателей на рынке пищевых продуктов, ассортимент качественных продовольственных товаров уменьшается, не позволяя ограничивать рост розничных цен, чем ограничивается право выбора потребителей. Очевидно, что в целях повышения уровня безопасности питания необходимо повышать ответственность ритейлерских групп перед потребителями.

Следует отметить, что безопасность многих традиционных национальных и территориальных рецептов, технологий и методов кулинарной обработки пищевых продуктов проверена многолетним опытом их применения. Вместе с тем, наблюдающееся в

XXI веке кардинальное техническое переоснащение и технологическое совершенствование этапов производства в сфере общественного питания вносит ранее неизвестные риски снижения безопасности пищевых продуктов, трудно прогнозируемые на этапе внедрения оборудования, процессов, технологий (например, получение и применение костной муки в овцеводстве для оптимизации рациона питания крупного рогатого скота, обусловившее в конечном итоге заражение человека прионами алиментарным путём). К тому же крупные современные транснациональные компании, диктующие условия производства пищевых продуктов, располагают возможностями лоббирования их интересов путём влияния на государственные и надгосударственные структуры. При этом проблема качества и безопасности пищевого продукта нередко становится второстепенной, уступая соображениям экономической выгоды. Научное обеспечение системы безопасности питания также нуждается в совершенствовании, поскольку объективность научных исследований в этой сфере нередко подвергается сомнению в силу ограниченности современных знаний о критериях прогнозирования отдалённых последствий употребления продуктов питания, полученных инновационными методами, для здоровья ныне живущих и последующих поколений.

Таким образом, с одной стороны, в условиях современного характера рыночного производства продовольствия, хранения и переработки пищевых продуктов; широких потоков их импорта; географической удалённости звеньев цепи производства и переработки, а также расфасовки продуктов питания; лавинообразно нарастающего количества вновь синтезируемых химической промышленностью соединений для разных отраслей экономики, в том числе пищевой, уже невозможно обеспечить адекватный контроль качества и безопасности продуктов питания вне применения международной системы НАССР в отношении каждого участника этой цепи. С другой – ограничение прямого государственного контроля в сфере питания представляется преждевременным, поскольку цепь производства пищевых продуктов с учётом мультипликативного эффекта (корма, переработка отходов, производство и применение пестицидов и др.) уже приобрела глобальную структуру и нуждается в надзоре национального уровня в целях координирования интересов потребителей и производителей по вопросам безопасности питания.

Заключение. Исходя из изложенного, в перечень первоочередных задач на этапе гармонизации международных и государственных систем безопасности производства, переработки и реализации продуктов питания следует включить следующие:

- проведение на регулярной основе сертификационных курсов повышения квалификации по безопасности питания для руководителей предприятий общественного питания;
- введение должности эксперта по безопасности питания на предприятиях общественного питания, в ритейлерских сетях;
- создание территориальных экспертных советов по безопасности питания в составе производителей, менеджеров, контролирующих структур;
- введение дисциплины по безопасности питания в государственные стандарты СПО и ВПО по направлениям подготовки сервиса, менеджмента, управления в гостиничном, ресторанном бизнесе, в туризме, в других сферах, ассоциированных с питанием;
- создание муниципальных межведомственных консалтинговых центров для населения по вопросам качества и безопасности питания на базе центров медицинской профилактики;
- создание национальной сети надзора за безопасностью питания на межведомственной основе.

Наряду с этим крайне актуальной задачей является проведение среди населения широкой санитарно-разъяснительной работы по вопросам индивидуальной профилактики болезней, ассоциированных с питанием, причём осуществлять это необходимо на профессиональной основе через центры медицинской профилактики.

Примечания:

1. О мерах по совершенствованию обеспечения качества и безопасности мяса и мясопродуктов в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека РФ от 04.07.2013 № 01/7619 –13 –32.
2. Протокол Всероссийского совещания специалистов по гигиене питания от 27.04.2012 г., г. Москва. Информация Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека РФ (rospotrebnadsor.ru).
3. <http://webpticeprom.ru/forum/index.php> Гуцин В.В., Русанова Г.Е. Руза-Заде Н.И. Безопасность продуктов питания – одна из основных проблем птицепромышленности. – 12.05.2012.
4. John A. Painter, Robert M. Hoekstra, Tracy Ayers, Robert V. Tauxe, Christopher R. Braden, Frederick J. Angulo, and Patricia M. Griffin. Attribution of Foodborne Illnesses, Hospitalizations, and Deaths to Food Commodities by using Outbreak Data, United States, 1998–2008 // *EID Journal*. Vol. 19. N. 3 (March). 2013. P. 156–161.
5. ProMED-mail post <http://www.promedmail.org/> (2010 -2013).

УДК 61

Современные проблемы безопасности питания в аспекте членства России во Всемирной торговой организации

¹ Галина Брюханова

² Андрей Щеткин

¹ Сочинский государственный университет, Российская Федерация

Сочи, Советская, 26а, 354000

Доктор медицинских наук, профессор

E-mail: bryukhanov2@mail.ru

² Сочинский центр профилактической медицины, Российская Федерация

Сочи, Навагинская, 9, 354000

директор

Аннотация. Сфера питания в последние годы привлекает пристальное внимание исследователей в связи расширением и углублением проблем экологической, микробиологической, эпидемиологической безопасности производства и потребления пищевых продуктов, обусловленных многими факторами социального, техногенного, природного характера: изменением структуры питания человека; глобализацией мировой экономики и, в частности, рынка продовольствия с проникновением патогенов, токсинов на новые территории; адаптацией возбудителей болезней к условиям хранения продуктов и новым факторам передачи, а также другими причинами. В итоге болезни, ассоциированные с питанием, в значительной степени определяют рост инфекционной и неинфекционной патологии в мире, в том числе в экономически развитых государствах. В работе изложены данные по существующим системам контроля за факторами риска в общественном питании, приведены современные сведения по роли отдельных патогенов пищевых продуктов в возникновении вспышек алиментарного характера, предложены меры по повышению эффективности системы безопасности питания в Российской Федерации на территориальном и федеральном уровнях в условиях её равноправного партнёрства во Всемирной торговой организации (ВТО).

Ключевые слова: болезни; связанные с питанием; безопасность питания; контроль питания.

UDC 61

**Medical Cluster of Olympic Legacy:
Prospects and Possibilities of Use**¹ Anatolij T. Bykov² Kirill V. Gordon

¹ Kuban State Medical University, Russian Federation
350004, Krasnodar, Sedina St, 4
MD, Professor

² Kuban State Medical University, Russian Federation
350004, Krasnodar, Sedina St, 4
MD, Professor

Abstract. Sochi is the main resort and recreation area on the Black Sea coast of Russia with coastal and mountain climates. Modernization of the city infrastructure and healthcare institutions, carried out due to Winter Olympic Games 2014 host, creates the unique environment for the realization of large-scale healthcare projects in the post-Games period. Current scientific and practical experience enable to start the program of medical, preventive and rehabilitation health services development, aimed at the improvement of population health. The positive example is the experience of rehabilitation of female athletes with reproductive function disorders.

Keywords: Sochi Winter Olympic Games 2014; rehabilitation; prevention; health improvement of the population.

Введение. Город Сочи является уникальной курортно-рекреационной зоной России на Черноморском побережье, включающей в себя природные лечебные факторы, характерные для субтропического, морского и горно-климатического курорта. Модернизация инфраструктуры города и учреждений здравоохранения, выполненная в связи с проведением Зимних Олимпийских игр 2014 года, создает уникальные условия для реализации широкомасштабных проектов в сфере здравоохранения в постолимпийский период [1, 2]. На базе ряда ЛПУ города совместно с восстановительной медицины, физиотерапии, мануальной терапии, ЛФК и спортивной медицины ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» были созданы научно-образовательные платформы, ориентированные на обучение кадров и формирование научно обоснованного направления медицинской реабилитации, основанной на применении природных и преформированных лечебных физических факторов. Нарботанный с 1930-х годов опыт лечения различных заболеваний на курорте, трансформированный в современные медицинские технологии и успешно апробированный в здравницах города, позволил создать концепцию применения курортных факторов в комплексном оздоровлении, профилактике и лечении заболеваний. Имеющиеся научно-практические разработки позволили инициировать программу развития комплекса лечебно-профилактических и медико-реабилитационных услуг с целью оздоровления как отдыхающих и гостей курорта, так и местного населения. Учитывая развитие базы спортивных объектов в городе Сочи перспективным видится направление профилактики, оздоровления и медицинской реабилитации спортсменов различного уровня подготовки. Позитивным примером в данном контексте является опыт реабилитации женщин-спортсменок с нарушениями репродуктивной функции.

Уровень спортивных достижений среди женщин-спортсменок неуклонно повышается и по темпам роста в ряде видов спорта даже более значительно чем среди мужчин-спортсменов. Однако тренировочные и соревновательные психо-эмоциональные и физические нагрузки достигли такого уровня, что их воздействие на организм спортсменок находится на грани предельных возможностей индивидуальной адаптации [3, 4, 5]. Многочисленные научные исследования указывают, что даже самый тяжелый физический труд не способен вызвать в женском организме таких адаптационных перестроек, какие зачастую наблюдаются у высококвалифицированных спортсменок, что объясняется тем, что

интенсивность тренировочной работы сочетается с экстремальными условиями соревновательной деятельности и сверхвысокими психоэмоциональными нагрузками.

Неблагоприятными последствиями дезадаптационных перестроек гомеостаза у женщин-спортсменок выступают в первую очередь нарушения психовегетативного статуса, функциональные и органические изменения в репродуктивной системе, нарушения гормонального и иммунного статуса. Среди женщин-спортсменок в 6 раз чаще диагностируются нарушения менструального цикла, 40 % из них страдают бесплодием. Состояние хронического психоэмоционального стресса, снижение фертильности, вынужденное нарушение пищевого поведения негативно сказываются на общем уровне здоровья, существенно снижают качество жизни и социальную адаптацию большинства спортсменок.

Если профилактика или медицинская реабилитация при заболеваниях опорно-двигательного аппарата функционально должна быть приближена к месту постоянного проведения спортивных тренировок, а ее осуществление является преимущественно делом высококвалифицированных врачей спортивной медицины, то восстановительное лечение патологии репродуктивной системы и ассоциированных с ней экстрагенитальных расстройств, по нашему мнению, рационально осуществлять в центрах восстановительной медицины и профильных гинекологических отделениях учреждений санаторно-курортной отрасли. Курортно-рекреационные ресурсы г.Сочи представляют уникальные возможности для создания оптимальных условий проведения спортивных тренировок и организации профилактической и специализированной медицинской помощи женщинам-спортсменкам. Медицинские технологии санаторно-курортного лечения гинекологических больных с применением талассотерапии, сероводородной и йодобромной бальнеотерапии, обогащенной сероводородом Адлерской иловой лечебной грязи, местных питьевых минеральных вод, а также их комбинаций с современными технологиями аппаратной физиотерапии доказали свою высокую эффективность при восстановительном лечении широкого спектра гинекологических заболеваний, профилактики патологии беременности и родов. Высокоэффективно комплексное климатолечение и в коррекции психовегетативного статуса женщин, что особо актуально для проведения медико-психологической реабилитации женщин-спортсменок, регулярно испытывающих стрессорные нагрузки.

Большой интерес представляет использование таких преформированных физических факторов, как нормобарическая гипокситерапия, гиперкапнотерапия, криотерапия и озонотерапия в повышении адаптационных возможностей организма спортсменок, профилактике климатометеопатических реакций и демедиализации тренировочного процесса за счет естественной стимуляции возможностей сердечно-сосудистой системы и эритропоэза, физиологической оптимизации многих обменно-метаболических показателей.

В плане спортивной медицины представляют большой интерес и вопросы проявлений эндотоксиновой агрессии в патогенезе патологии репродуктивной системы и потенциальных возможностей эндоэкологической реабилитации, как в плане восстановительного лечения, так и в аспектах минимизации побочных действий фармакотерапии.

В рамках одной публикации не представляется возможным представить широкий спектр работ в сфере охраны репродуктивного здоровья женщин, потенциально востребованных в спортивной медицине. В связи с этим хочется привести наиболее яркие примеры успешно апробированных медицинских технологий.

Учитывая, что наиболее часто у женщин, активно занимающихся зимними видами спорта, отмечается сочетание хронического воспалительного процесса органов малого таза с явлениями психо-эмоционального переутомления, вегетативной дисфункцией, дисбиотическими процессами желудочно-кишечного тракта, явлениями перетренированности или посттравматическими состояниями или заболеваниями опорно-двигательного аппарата, нами был предложен комплекс, объединяющий воздействие как на высшие регуляторные центры ЦНС и ВНС, функциональное состояние ЖКТ, репродуктивную и костно-мышечную системы.

При поступлении на лечение больной назначается диета №15 и лечебная физкультура в щадяще-тренирующем режиме, при хорошей переносимости который может затем заменяться на тренирующий режим с подключением к комплексу аэробных упражнений

занятий на спортивных тренажерах. Дополнительно к лечебно-оздоровительному питанию пациенткам рекомендуется прием натуральных лечебных минеральных вод.

Прием лечебной минеральной воды «Чвижепсе» осуществляется по 200–250 мл за 30 мин до еды 4 раза в день, при $t^0=23-25^{\circ}\text{C}$, с последующим, при хорошей переносимости, увеличением кратности приема до 6 раз в сутки, а объема принимаемой воды до 400 мл на каждый прием.

Прием лечебной минеральной воды «Пластунская» осуществляется по 200–250 мл за 30 мин. до еды при повышенной и нормальной кислотности, и непосредственно перед едой или за едой при сниженной кислотности, 4 раза в день, при $t^0=23-25^{\circ}\text{C}$, с последующим, при хорошей переносимости объем принимаемой воды может быть увеличен до 400 мл на каждый прием.

Прием лечебной минеральной воды «Сочинская» осуществляется по 200–250 мл за 40–60 мин до еды при повышенной кислотности, и за 30 мин. до еды непосредственно перед едой при нормальной или сниженной кислотности, 4 раза в день, при $t^0=23-25^{\circ}\text{C}$, с последующим, при хорошей переносимости объем принимаемой воды может быть увеличен до 400 мл на каждый прием.

С целью коррекции психо-вегетативного статуса назначалась транскраниальная электронейростимуляция. В аппаратах, где используются биполярные импульсы (прямоугольной или синусоидальной формы) со среднечастотным заполнением (5–10 КГц) при частоте следования импульсов до 150 Гц; частоты 70–80 Гц применяют для стимуляции и анальгезии, а частоты 100–150 Гц для анальгезии и седативного действия. Аппараты: ЭДАС-01, Трансаир-2, МДМ, Этранс-1, 2, 3. Количество процедур №10, ежедневно или через день, продолжительность процедуры 15–30 минут.

Основным методом коррекции состояния репродуктивной системы выступала сероводородная бальнеотерапия. С 3 дня от поступления больной на лечение ей назначали через день сероводородную бальнеотерапию, в виде общих ванн и влагилицных орошений. Для орошений использовалась сероводородная вода концентрацией 150 мг/л, температурой $39-40^{\circ}\text{C}$ в течение 10–15 минут (первая процедура 10 мин, последующие по 15 мин), на курс 8 процедур, через день. Общие сероводородные ванны проводили через 15–20 мин. после влагилицных орошений. Температура воды $35-37^{\circ}\text{C}$. Продолжительность общей бальнеопроцедуры возрастала от 6 до 15 минут при последующих сеансах (6 – 8 – 10 – 12 – 15 минут). Концентрация сероводорода изменяется в синусоидальном режиме (50 – 100 – 150 – 100 – 50 мг/л).

В дни свободные от бальнеопроцедур проводили сеансы тепломеханотерапии с использованием массажера-стимулятора термотерапевтического «NUGABESTNM-5000» (производства Республика Корея, регистрационное удостоверение ФС № 2005/266). Использовали автоматический режим работы и проводили прокаты валиков внутреннего проектора, выключая и включая через каждые 7 минут автоматический режим. Температура $40-42^{\circ}\text{C}$. Время – 40 минут. Курс лечения 8–10 процедур.

Лечебно-профилактическая эффективность санаторно-курортного лечения, включавшего вышеуказанные способы лечения была достаточно высока: был достигнут стойкий противовоспалительный и дефибринолизующий эффект, выражающиеся в исчезновении инфильтрации в области придатков матки, размягчении и исчезновении спаек и в восстановлении подвижности тела матки. Из 48,6 % обследованных, у которых до лечения были отмечены признаки одностороннего сальпингоофорита в стадии стойкой ремиссии они сохранились только у 6,5 % пациенток, а число больных с двухсторонним сальпингоофоритом сократилась с 27,9 % до 5,2 % случаев. Ультразвуковое исследование, проведенное в конце курса не выявило патологических структурных изменений матки: во вторую фазу менструального цикла определялся трехслойный эндометрий с М-эхо, в среднем составившее $9,7\pm 0,14$ мм. После курса восстановительного лечения двухфазный менструальный цикл был зарегистрирован у 57,8 % женщин. При этом уровни гипофизарных гормонов и андрогенов у всех обследованных находились в пределах нормальных значений. Психологическое тестирование выявило повышение уровней субъективной оценки своего самочувствия, активности и настроения: общая оценка в тесте САН составила $184,7\pm 7,2$ баллов. Под влиянием применения лечебных комплексов отмечалась достоверная нормализация иммунного статуса. В период 3 месяцев после

прекращения контрацепции у женщин, заинтересованных в беременности, она наступила у 73,6 % пациенток.

Заключение. Таким образом, активное использование возможностей курортно-рекреационного кластера г. Сочи в виде создания лечебно-реабилитационных центров для женщин-спортсменок, является актуальным вариантом развития спортивной медицины и одним из векторов использования Олимпийского Наследия.

Примечания:

1. Гордон К.В., Быков А.Т. Курортно-рекреационный потенциал Сочи в охране репродуктивного здоровья женщин-спортсменок. Сочи: изд-во «Стерх», 2010. 218 с.

2. Быков А.Т. Восстановительная медицина и экология человека: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 688 с.

3. Медик В.А., Юрьев В.К. Состояние здоровья, условия и образ жизни современных спортсменов. М.: Медицина, 2001. 141 с.

4. Мельникова Н.Ю. Эволюция женской олимпийской программы // Теоретическая и практическая физическая культура. 1999. № 6. С. 33-36.

5. Ниаури Д.А., Евдокимова Т.А., Сазыкина Е.И. и др. Репродуктивное здоровье женщины в спорте. СПб.: Издательство Н-Л, 2003. 28 с.

УДК 61

**Медицинский кластер Олимпийского Наследия:
перспективы и возможности использования**

¹ Анатолий Тимофеевич Быков

² Кирилл Владиславович Гордон

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Россия
350004, Краснодар, ул. Седина, 4

доктор медицинских наук, профессор

² Кубанский государственный медицинский университет, Россия
350004, Краснодар, ул. Седина, 4

доктор медицинских наук, профессор

Аннотация. Город Сочи является основной курортно-рекреационной зоной России на Черноморском побережье, включающей в себя условия морского и горно-климатического курорта. Модернизация инфраструктуры города и учреждений здравоохранения, выполненная в связи с проведением Зимних Олимпийских игр 2014 года, создает уникальные условия для реализации широкомасштабных проектов в сфере здравоохранения в постолимпийский период. Имеющиеся научно-практические наработки позволяют инициировать программу развития комплекса лечебно-профилактических и медико-реабилитационных услуг с целью оздоровления населения. Позитивным примером является опыт реабилитации женщин-спортсменок с нарушениями репродуктивной функции.

Ключевые слова: Сочи; Зимние Олимпийские игры 2014 года; реабилитация; профилактика; оздоровление населения.

UDC 61

Aspects of Medical and Psychological Rehabilitation of Patients after Aesthetic Breast Surgery

¹ Kirill V. Gordon² Eduard S. Khudoev

¹ Kuban State Medical University, Russian Federation
350004, Krasnodar, Sedina St, 4
MD, Professor

² Kuban State Medical University, Russian Federation
350004, Krasnodar, Sedina St, 4
Oncologist

Abstract. Breast prosthesis with aesthetic purposes is widespread throughout the world and has been rapidly spreading within Russia in recent years. Since the frequency of breast postoperative complications and repeated surgery does not tend to decrease, it is advisable to examine patients more thoroughly to choose the appropriate surgery. Postoperative medical rehabilitation is also required to improve the psycho-emotional state, prevent early and delayed postoperative complications and increase the quality of life of women. This technology can be successfully used in regenerative medicine.

Keywords: breast; aesthetic surgery; post-operative rehabilitation.

Актуальность. Состояние молочной железы играет важную роль в различных сферах жизнедеятельности женщины, во многом влияя на качество жизни и особенности социального функционирования [1, 2]. В связи с этим заболевания молочной железы и индивидуальные конституциональные особенности имеют для женщины особое значение, и если с точки зрения онкологической настороженности это не вызывает сомнений, то с позиций косметической пластической хирургии многие вопросы пока не имеют однозначной трактовки. Если дисморфофобия обуславливает обращение женщин для выполнения эстетических пластических операций, то одновременно она и является сдерживающим фактором в проведении адекватной и достаточной по объему хирургической операции при дисгормональных заболеваниях молочной железы (ДЗМЖ) [3, 4, 5, 6]. Отсутствие единой преобладающей тактики комплексного лечения больных с ДЗМЖ и стандартов наблюдения пациенток после эстетических пластических операций на молочной железе однозначно способствуют росту частоты случаев рака молочной железы (РМЖ) [7]. Разобщенность практических подходов в онкологической и гинекологической практике порождают такие проблемы как: недостаточный уровень клинико-лабораторного и инструментального обследования, нерациональная тактика ведения, отсутствие реабилитационного этапа и пр., что в целом уводит пациентку из рамок научно-обоснованного высококвалифицированного лечения соответствующего отраслевым стандартам, обуславливает снижение качества жизни и неотвратимо ведет к повышению риска РМЖ. В этих случаях уровень мотивации больной к получению своевременной и оптимальной по объему и качеству медицинской помощи играет достаточно важную роль. В связи с этим представляет интерес изучение особенностей психо-эмоционального статуса маммологических больных с оценкой его корреляции по отношению к проявлениям соматических заболеваний.

Целью исследования явилось изучение психологического состояния маммологических больных с целью прогнозирования возможности и направленности его коррекции в ходе проведения программ послеоперационной медицинской реабилитации после выполненных секторальных резекций при ДЗМЖ или пластических эстетических операций.

Материалы и методы исследования. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач было проведено обследование, оперативное лечение и медицинская реабилитация 258 пациенток в возрасте от 18 до 55 лет с доброкачественными

заболеваниями молочной железы, а также пациенток, обратившихся для проведения эстетических пластических операций. Больные были направлены на обследование и лечение женскими консультациями г. Краснодара и Краснодарского края, а также обращались самостоятельно. Основную группу наблюдения составили 122 пациентки, контрольную – 136 женщины, группы были сходны по видам и модификациям проведенных оперативных вмешательств. Медицинская послеоперационная реабилитация пациенток проводилась на базе физиотерапевтического отделения маммологической клиники «МАММЕ» г. Краснодар, МУЗ г. Краснодара «Центр восстановительной медицины и реабилитации», а также ряда санаториев федеральных курортов Краснодарского края.

В комплекс обследования входили: изучение анамнеза, а при повторных оперативных вмешательствах на молочных железах и катamnестических данных после проведенного хирургического лечения, наружный и внутренний осмотр половых органов, пальпаторное исследование молочных желез, их ультразвуковое исследование и маммография.

Оценка психо-вегетативного профиля личности включала психологические тесты (САН и адаптированный опросник ММРІ) и пробы (Шульте-Горбова, Лурии, Дембо-Рубинштейна), а также кардиоинтервалографию с применением отечественного компьютеризированного аппаратного комплекса «Поли-Спектр» («Нейросовт», Россия) [8, 9]. Уровень защитно-приспособительных реакций гомеостаза (Л.Х.Гаркави, 2000) оценивался как до операции, так и дважды после нее [10]. Особое внимание было уделено качеству жизни (КЖ) пациенток, которое изучалось с помощью опросника MOS SF-36 с определением физического и психологического здоровья.

Иммунологические исследования проводили по показателям первого уровня с определением абсолютного и относительного (в процентах) количества Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, иммуноглобулинов класса G, A, M, с оценкой иммуно-регуляторного индекса (ИРИ) по стандартным методикам [11].

Пациенткам с нарушениями (избыточная или недостаточная) массы тела дополнительно назначалась биометрия, проводившаяся при помощи анализатора оценки баланса водных секторов организма АВС-01 «Медасс» с программным обеспечением по ТУ 9441-003-33682701-97 (Рег.удост. МЗ РФ № ФСР 2007/01219 от 26.11.2007; ЗАО Нучно-техн. Центр 2МЕДАСС», Россия).

Схемы послеоперационной медицинской реабилитации включали в себя рациональную психотерапию, климатотерапию в индивидуально подобранных режимах, диетотерапию и коррекцию пищевого поведения пациенток, нарастающие по интенсивности режимы ЛФК, КВЧ-терапию с длиной волны 5,6 мм на область послеоперационных швов, 5 процедур транскраниальной электронейростимуляции и курс нормобарической гипокситерапии, проводившейся на аппарате «БиоНова-204».

Результаты исследования. Повторное хирургическое лечение узловых форм мастопатии в первые 1,5 года после операции проходит до 27% больных, при этом многие из них переносят секторальные резекции молочных желез 3 и более раз. Анализируя исходное психоэмоциональное состояние обследованных нами больных необходимо отметить, что по мнению отечественных и зарубежных авторов онкологические больные вообще и пациентки, страдающие ДЗМЖ, в частности, имеют разнообразные неблагоприятные изменения нервно-психического статуса, обусловленные как первичным стрессогенным воздействием внешних факторов, так и вторичным воздействием собственно факта наличия «предракового заболевания молочной железы» [3, 5, 6], что было подтверждено и полученными нами результатами.

Рассматривая мотивационную составляющую психо-эмоционального сопровождения деятельности, следует констатировать, что именно канцерофобия являлась одним из основных побудительных мотивов, заставляющих женщину с ДЗМЖ обратиться за медицинской помощью, в то время как среди пациенток, обратившихся для проведения эстетических пластических операций выявлялась дисморфофобия, обусловленная особенностями социального, внутрисемейного и межличностного функционирования.

В комплексе жалоб на общее состояние лидировали преимущественно те, которые отражали напряженность или истощение процессов в нервной системе: жалобы на хроническую усталость (91,2 %), отсутствие чувства отдыха после ночного сна (84,5 %), лабильность настроения и эмоциональную реакцию на перемену погоды (71,8 %), снижение

памяти и работоспособности (52,4 %), беспокойный сон (51,3 %), частые головные боли (52,9 %). Канцерофобия отмечена у 42,5 %, а у возрастной группы старше 49 лет в 74,6 % случаях, сходным по частоте был этот симптом и больных с отягощенным семейным анамнезом по онкологическим заболеваниям. Жалобы больных обеих групп были сходными по выраженности и частоте. В результате анализа полученных данных было обнаружено, что у 97,3 % обследуемых можно было диагностировать донозологические изменения нервно-психической и эмоциональной сферы.

При оценке своего самочувствия, активности и настроения по методике САН больные основной группы продемонстрировали: компенсированное состояние в 12,4 % случаев, субкомпенсированное – в 63,5 %, декомпенсированное – в 24,1 % случаев; в контрольной – 11,6 %, 64,8 %, 21,6 % случаев соответственно. Из тридцати оцениваемых пар характеристик самочувствия, активности и настроения, наиболее высокие оценки были получены в графах: напряженность, возбужденность, озабоченность, утомленность, разочарованность; а наиболее низкие – в графах: здоровье, увлеченность, радость, бодрость, работоспособность.

Проба Лурии показала снижение кратковременной памяти у пациенток, больные основной и контрольной групп могли запомнить, в среднем, 5 слов и вспомнить 4 через 30 минут, т.е. выполняли пробу на 62–71 %. В основной группе "хорошо" выполнили пробу – 20,3 %, "удовлетворительно" – 68,7 %, "неудовлетворительно" – 11 % больных, в контрольной соответственно – 21,5 %, 69,2 % и 9,3 % обследованных.

Темпы выполнения простого и сложного варианта пробы Шульте-Горбова были замедленными на 25–40 % (40 и более секунд вместо 25–30 в норме). В основной группе пациентки выполняли тест на 68 %, в контрольной на 70 %. В пробе Дембо-Рубинштейна уровень самооценки был ниже по сравнению со здоровыми женщинами на 20–30 % (1–3 балла), причем наибольшее снижение касалось графы – "здоровье" и "удовлетворенность сексуальными отношениями". Результаты пробы были сходными в обеих группах обследуемых.

Оценивая совокупный результат теста САН, можно описать больных с ДЗМЖ после секторальной резекции как утомленных, сконцентрированных на проблемах своего здоровья, пессимистично настроенных, со сниженной активностью и работоспособностью, угнетенным настроением, недовольных собой женщин. Для больных, перенесших эстетические операции на молочных железах более характерными были повышенная тревожность на фоне преимущественно оптимистичного прогноза на исход лечения и дальнейшее социальное функционирование.

Наиболее развернутую оценку психо-эмоционального профиля личности больных ДЗМЖ дает анализ результатов адаптированного теста ММР1 (таблицы 1 и 2). Для каждого из выявленных психопатологических синдромов характерно усиление определенных личностных черт.

Таблица 1.

**Варианты психо-эмоционального профиля личности
у маммологических больных**

Вариант психо-эмоционального состояния	Основная группа	Контрольная группа
Устойчивое психо-эмоциональное состояние	11,4 %	11,6 %
Астено-невротический синдром	65,8 %	68,4 %
• легкой степени	16,9 %	21,6 %
• средней степени	31,9 %	33,3 %
• выраженной степени	17 %	13,3 %
Ипохондрический синдром	22,8 %	20 %
• легкой степени	12,2 %	13,3 %
• средней степени	6,4 %	1,6 %
• выраженной степени	4,2 %	5 %

Таблица 2.

Зависимость экспрессии личностных черт от выявленного психоэмоционального профиля личности у маммологических больных (оценка в баллах от 1 до 10).

Вид синдрома⇒ NN шкалы ↓	Астено- невротический	Ипохондрический	Устойчивое психоэмоциональное состояние
1. Раздражительная слабость	9	9	7
2. Тревожность	7	8	5
3. Ипохондрия	5	8	4
4. Фобии	7	6	7
5. Подозрительность	7	8	7
6. Паранойяльность	6	7	5
7. Шизоидность	8	7	6
8. Интрапсихическая неупорядоченность	8	9-10	6
9. Гипотимия	8	8	7
10. Конфликты узкого круга	7	6	6
11. Зависимость	3	7	3
12. Совестьливость	4	4	5
13. Расторможенность	6	5	5
14. Общая активность	5	5	3
15. Робость	6	6	5
16. Общительность	7	4	7
17. Эстетическая впечатлительность	6	7	6
18. Женственность	7	4	8
19. Астения	7	8	5
20. Психотизм	8	8	6
21. Депрессия	6	9	5
22. Психопатия	7	7	6
23. Интроверсия	5	7	5
24. Утонченность	8	5	7
25. Психическая неуравновешенность	8	9	6

Больные ДЗМЖ имели достаточно вариабельный психо-эмоциональный профиль личности: это различие было наибольшим по таким факторам, как ипохондрия, зависимость, общительность, интроверсия, утонченность. У пациенток, обратившихся для эстетической маммопластики, обращали на себя внимание уровни зависимости, общительности, робости, эстетической впечатлительности. Наибольшие различия отмечались среди группы больных активного репродуктивного возраста: больные с ДЗМЖ существенно отставали по уровню общей активности и общительности, но лидировали по таким шкалам, как депрессия, утонченность, раздражительная слабость. При этом больные с ипохондрическим синдромом более скованы в общении, скрытны, подвержены ипохондрии, что затрудняет вступление с ними в эмоциональный контакт и проведение психотерапевтических мероприятий.

Анализируя отдельные ответы на вопросы – утверждения теста можно отметить у больных достаточно выраженный негативизм к окружающим и членам своей семьи, низкую успеваемость и дисциплинированность в школе, то есть черты определенной социальной дезадаптации.

При сравнении пациенток с различным психоэмоциональным состоянием, можно отметить, что больные с астено-невротическим синдромом являются наиболее социально дезадаптированными среди всех пациентов с ДЗМЖ.

При анализе результатов теста были выделены характерные для больных ДЗМЖ особенности эмоциональной окраски поведения и общения с окружающими в зависимости от акцентуированных личностных черт.

У пациентов с высокой степенью шизоидности наблюдалась несогласованность психической деятельности, причудливость и парадоксальность мышления, эмоций и поведения. Повышенная чувствительность к себе сочетается с холодностью и отчужденностью с окружающими, что часто приводит к обидчивости, злобности, агрессивности и конфликтности. Интрапсихическая неупорядоченность у больных ДЗМЖ проявлялась повышенной тревожностью, боязливостью, неуверенностью в себе, ожиданием неудачи, неверие в свои возможности, порождающие постоянный самоанализ. Они склонны к претензиям, тревоге за свое здоровье, поиску новых видов лечения. Гипотимия характеризовалась тревожно-депрессивным фоном настроения, постоянной скованностью и обособленностью при общении. Психотизм и психопатия являются показателями социальной дезадаптации и проявляются аутизмом, парадоксальностью внешнего облика, мышления и поведения, постоянным внутренним конфликтом, проявляющимся взрывами ярости и агрессивности.

Такой же интегративный показатель, как психическая неуравновешенность, доказывает выраженность социальной дезадаптации, потерю контроля над влечениями и характеризуется нарушением сна, хронической усталостью, изнуренностью, снижением работоспособности и истощением внимания, невозможностью сосредоточиться.

Результаты теста MMPI согласуются с данными, полученными при других пробах, подтверждаются анамнезом пациентки. Совокупность особенностей поведения, мышления и психо-эмоционального профиля личности характеризовали состояние нервно-психической сферы больных с локализованными формами ДЗМЖ, перенесших секторальную резекцию, как донозологические психические изменения и вписывались в субсиндромы изменения мышления, эмоций и общения при стрессе.

Таким образом, имеющиеся у маммологических больных компоненты стресс-реакции, выражающиеся в донозологических психологических изменениях, свидетельствуют о перенапряжении и срыве адаптационных возможностей нервной системы и связанным с этим ослаблением эрготрофной системы ВНС. Будучи характеристиками состояния надсегментарного отдела ВНС, тесты психо-эмоциональной диагностики демонстрируют относительное преобладание трофотропной системы с характерной для нее парасимпатической активацией у 88 % основной и 88,4 % контрольной групп. Поскольку около 90% пациентов обеих групп имеют все 4 субсиндрома стресс-реакции (изменение мышления, общения, эмоциональный и вегетативный субсиндромы), то очевидно, что они нуждаются в персонифицированной коррекции нарушений в нервно-психической сфере. Данная коррекция может осуществляться как в индивидуальном порядке путем рациональной вербальной психотерапии, так и неспецифическими средствами (климатотерапия, аппаратная физиотерапия).

Проведенный анализ показал позитивную динамику психо-эмоционального состояния у пациенток, прошедших курс медицинской реабилитации: компенсированное состояние было выявлено у 84,5 % обследованных и сопровождалось повышением уровней активности, настроения и субъективной оценки самочувствия, на 34,6±1,45 % повысились показатели в пробе Лурии, Дембо-Рубинштейна, на 44,7±3,78 % возросли темпы сенсомоторных реакций. Оценка функциональной активности ВНС выявила на КИГ повышение суммарной мощности волнового спектра, нормализацию соотношения мощности волн HV и LV спектров у 78 % обследованных. Уровень защитно-приспособительных реакций гомеостаза в основной группе был достоверно выше: состояние спокойной активации отмечалось у 34 % обследованных, а повышенной у – 52,3 % больных.

В ходе анализа результатов исходных биохимических показателей нами не было выявлено статистически достоверных различий в структуре показателей внутри основной и контрольной групп, однако их статистически достоверная позитивная динамика прослеживалась только на фоне проведения этапной послеоперационной реабилитации.

В это же время нами были отмечены нарастающие негативные изменения психоэмоционального состояния и параметров качества жизни более чем у трети больных, которым медицинская реабилитация не проводилась.

Выводы. Среди предикторов развития и прогрессирования ДЗМЖ психоэмоциональные факторы играют существенную роль. Отмечается взаимосвязь между степенью выраженности психо-вегетативной дисфункции и клиническими особенностями мастопатии. Учитывая имеющиеся изменения психоэмоционального статуса у больных, перенесших эстетические пластические операции на молочных железах, представляет интерес дальнейшее изучение взаимосвязи его проявлений с риском развития ДЗМЖ и РМЖ. Применение технологий восстановительной медицины успешно купирует широкий спектр неблагоприятных изменений психо-вегетативного статуса и соответственно выступает средством профилактики психо-соматических заболеваний у маммологических больных.

Примечания:

1. Добрякова О.Б. Профилактика и лечение осложнений при пластике молочных желез : автореф. дис. ... д.м.н. : 14.00.27 / О.Б. Добрякова. Омск, 1996. 35 с.
2. Коган М.И., Перехов А.Я. Женские сексуальные дисфункции. М.: Практическая медицина, 2011. 206 с.
3. Молочные железы и гинекологические болезни / Под ред. В.Е. Радзинского. М., 2010. 304 с.
4. Радзинский В.Е., Зубкин В.И., Семятов С.Д. Лечение диффузных форм доброкачественных заболеваний молочных желез // Развитие научных исследований на медицинских факультетах России: материалы 1 Всероссийской конференции. М., 2001. С. 95-96.
5. Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Комплексный подход к диагностике и лечению гинекологических и маммологических заболеваний и нарушений // Гинекология. 2003. Т. 5. № 4. С. 144-147.
6. Фришберг И.А. Хирургическая коррекция косметических деформаций женской груди. М., 1997. 256 с.
7. Вишневский А.В., Кузин М.И., Оленин В.П. Пластическая хирургия молочной железы. М.: Медицина, 1987. 224 с.
8. Кабанов М.М. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. Л.: Медицина, 1983. 356 с.
9. Психологические тесты / Под ред. А.А. Карелина. М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2001. 257 с.
10. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.Л. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону, 1977. 109 с.
11. Энциклопедия клинических и лабораторных тестов / Под ред. Н. Тица. Изд-во «Лабинформ». М., 1997. 940 с.

УДК 61

Клиническая реабилитация маммологических больных: психо-соматические аспекты

¹ Кирилл Владиславович Гордон

² Эдуард Сергеевич Худоев

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Россия
350004, г. Краснодар, ул. Седина, 4
доктор медицинских наук, профессор

² Кубанский государственный медицинский университет, Россия
350004, г. Краснодар, ул. Седина, 4
врач-онколог, заведующий кафедрой онкологии

Аннотация. Маммологические больные относятся к категориям пациентов, имеющих разнообразные изменения психо-эмоционального профиля личности. Нарушения психо-вегетативного статуса неблагоприятно влияют на все аспекты функционирования женского организма, в том числе и репродуктивную функцию, что обуславливает необходимость коррекции психологического состояния данной группы больных с целью профилактики гинекологических и онкологических заболеваний, поддержания высокого качества жизни и оптимизации лечебно-профилактического процесса. Применение технологий восстановительной медицины в послеоперационной реабилитации и комплексном лечении маммологических больных благоприятно воздействует на психо-эмоциональное состояние, позволяет добиться улучшения клинического состояния у 89,4 % больных, предупредить у них прогрессирование диффузных форм мастопатии, снизить на 64,7 % частоту повторного формирования очагов локализованного фиброаденоматоза и обеспечить улучшение общего клинического состояния, за счет профилактики или снижения частоты обострения экстрагенитальных и гинекологических заболеваний в 2,43 раза.

Ключевые слова: фиброаденоматоз молочных желез; послеоперационная реабилитация.

UDC 616.89

**Modern Trends in Mental Health Delivery Services
Worldwide and in the Russian Federation**¹Isaak Ya. Gurovich²Oleg O. Papsuev

¹Moscow Research Institute of Psychiatry, Russian Federation
Poteshnaia str., 3 bld. 10, Moscow, 107076
Deputy director, Professor, MD, Dr. (Medicine)
E-mail: prof.gurovich@gmail.com

²Moscow Research Institute of Psychiatry, Russian Federation
Poteshnaia str., 3 bld. 10, Moscow, 107076
Senior researcher, MD, PhD (Medicine)
E-mail: oleg.papsouev@gmail.com

Abstract. This article presents the analysis of the large-scale reform in psychiatric care systems in developed countries that is underway since the second half of the 20th century till now, its positive results and some negative consequences, important for the further development of Russian psychiatric care. The authors focus on two trends in the development of psychiatric care abroad, specifically, integration of psychiatry into general medicine and public-oriented psychiatry development. The use of publications from the mentioned countries on both specific (cited as examples) and global issues, enables to consider general trends and changes in major branches of psychiatric care. Using this data, the authors evaluate the deinstitutionalization (hospital admission decrease) stage and the most topical issues in current Russian psychiatric care, as well as directions for its further development.

Keywords: psychiatric care reform; deinstitutionalization; public-oriented psychiatry; new organizational forms of mental healthcare.

Введение. Практически все экономически развитые страны Северной Америки и Западной Европы прошли этап масштабной реформы психиатрической помощи, начавшейся во второй половине прошлого века и заключающейся в деинституциализации с закрытием или сокращением крупных психиатрических больниц и установлением альтернативных служб в сообществе – общественно ориентированной психиатрии – для замены помощи с опорой на институты. Существует два основных направления реорганизации психиатрической помощи: 1) интеграция с общей медициной и 2) развитие общественно ориентированной психиатрии. При этом первое из направлений реформы в отношении стационаров привело к тому, что традиционные психиатрические койки чаще находятся теперь в структуре больниц общего профиля или прикреплены к ним. Что касается числа психиатрических коек, то согласно данным, собранным группой авторов [1–3], оно продолжало сокращаться вплоть до последнего времени, то есть включая период с 1990 по 2006 годы в большинстве западноевропейских стран (за исключением двух – Германии и Нидерландов, где число коек за это время даже несколько возросло).

Сразу же отметим, что проанализировав за эти же годы и установив, во-первых, значительный рост числа больных в большинстве из указанных стран ежегодно госпитализирующихся недобровольно, во-вторых, рост коек (в 2 и даже в 3 раза), занятых больными на принудительном лечении, а также, в-третьих, рост тюремной популяции (значительное число лиц среди них, как предполагается, имеют психические расстройства) [4, 5], указанные авторы отмечают, что все это перекрывает изменения, связанные с деинституциализацией. Они выдвигают положение о том, что эра деинституциализации сменяется эрой реинституциализации [6]. Авторы высказывают ряд предположений, которые могли бы объяснить указанные изменения. Одно из них то, что в обществе в целом и среди клиницистов, в частности, сказывается избегание риска и это может приводить в условиях сокращения традиционных коек к более частым решениям о направлении, отчасти другими путями, пациентов в стационары, что является более безопасным.

Восточно-европейские страны вступили на путь реформ психиатрических служб с деинституционализацией значительно позже и находятся на другой стадии их развития. Что касается иных регионов, то имеются сообщения о развитии общественно ориентированной психиатрии и в этих странах [7].

Японские авторы [8] сообщают о модели деинституционализации в Японии с переводом больных из больниц в резиденциальные учреждения.

В сообщении из Тайваня [9] приводятся данные о сравнительной эффективности 2-х моделей помощи: традиционной и вновь созданной сети. Последняя включает отделения в больнице общего профиля, в том числе для длительного пребывания, 10 внебольничных клиник и мультиальтернативные программы в сообществе.

Лишь в определенной степени это пока касается стран с низким и средним доходом, в которых согласно недавнему обзору I.Petersen, C.Lund, D.Stein [10] оптимизация психиатрических служб предполагает: 1) принятие децентрализованного ступенчатого подхода к обслуживанию, включающего передачу задач не специалистам только для тех расстройств, в отношении которых это эффективно, 2) обеспечение достаточного количества специалистов в сфере психического здоровья и супервизий для них, а также путей обращения за помощью, 3) обеспечение адекватной инфраструктуры для поддержки децентрализованного обслуживания, 4) продвижение грамотности населения в области психического здоровья, 5) развитие мультисекторального обслуживания в сообществе.

Интеграция с общей медициной. Одним из направлений интеграции с общей медициной является переход к оказанию психиатрической помощи в местах расположения других медицинских учреждений, и в частности, стационарной – в психиатрических отделениях обычных соматических больниц, что считается важным для преодоления стигмы психических расстройств [11].

Представляют интерес публикации, показывающие, что процесс более тесной интеграции психиатрической помощи с общемедицинской важен и осуществляется, но имеет свои проблемы. Так, группа авторов из США [12], анализируя психиатрическую помощь в этой стране, продвинутую в смысле интеграции с общемедицинской, указывают, что сложность ее системы с учетом разных секторов обслуживания, представляет собой проблему как для пациентов, так и специалистов, а реорганизация психиатрической службы по Докладу руководителей медицинских служб, а также заключению Президентской комиссии по психическому здоровью представляется высоко приоритетной. Отмечается, что в течение последних 10 лет общий уровень использования психиатрической помощи в США в популяции вырос с 12 до 20% [13, 14]. При этом значительное увеличение произошло в объеме общемедицинской (159%), психиатрической (117%) помощи и других секторах, связанных с психиатрией (59%). Выявилась важность звена первичной помощи с передачей только более тяжелых случаев в специализированный психиатрический сектор [15], а новые лекарства облегчили врачам общей практики использование психофармакотерапии без привлечения психиатрических специалистов [16]. В то же время сомнительная безопасность и недостаточная эффективность медицинской помощи обусловили необходимость рассмотрения таких секторов как дополнительная (альтернативная) медицинская помощь и социальный сектор медицинской помощи [17]. В своей работе авторы используют данные эпидемиологических исследований, начиная с 1980г., данные Национального исследования коморбидной патологии, полученных десятью годами позже [18] и собственные данные, показывающие как помощь распределяется между секторами и как взаимоотношения между этими секторами эволюционируют во времени.

Исследовались 12-месячные показатели частоты использования разных профилей пациентами. Было установлено, что наибольший прирост отмечался в использовании практической общемедицинской помощи. Также отмечалось увеличение использования врачебной психиатрической помощи, как и профиля общемедицинской помощи с другими специализированными психиатрическими профилями. Снизилось изолированное использование других профилей специализированной психиатрической помощи, социальной и альтернативных методов лечения. Свыше 70 % респондентов соответствовали критерию комбинированной фармакологической и психотерапевтической помощи. Отмечалась значимая положительная связь между тяжестью расстройств и использованием профиля врачебной психиатрической помощи; к ней обращались на 80 % больше больных,

чем при менее тяжелых психических расстройствах, что отмечалось и в прошлых исследованиях. Кроме того, авторы высказывают предположение, что по крайней мере 10–15 % больных не получают никакой активной помощи, а также, что те больные, которые получали комбинированную фармако- и психотерапию, пользовались ею в недостаточно адекватном режиме.

Несмотря на определенные ограничения (не включались пациенты стационаров), исследование проливает свет на важные изменения профилей помощи. Профиль общей медицинской помощи обнаружил самый большой рост за последние 10 лет, и по объему занимает 1-е место, что в настоящее время является наиболее обычным. Это свидетельствует о том, что врачи общей медицинской практики (первичного звена) выступают в роли «фильтров» примерно для половины пациентов [19]. На наш взгляд, это вряд ли может считаться достижением, хотя, как указывают авторы обеспечение психиатрической помощи в общемедицинских условиях улучшилось из-за более глубокого знания врачами общей практики психических расстройств и разработки инструментов сканирования для первичной помощи [20]. Этому способствовало также появление антидепрессантов с улучшенными профилями безопасности и большее проникновение на этап общей медицинской помощи психотерапевтических методик. Есть, однако, и повод для беспокойства в связи с тем, что сфера общемедицинской помощи иногда распространяется на тяжелые психические расстройства, хотя психиатрический профиль обнаруживал рост в последнее десятилетие и в настоящее время занимает второе место. При более тяжелых расстройствах растут преимущества лечения с двойной модальностью, в том числе в виде сочетания общемедицинской помощи с другой специализированной медицинской помощью, но это сочетание не увеличилось в объеме за период между исследованиями.

Изолированный профиль другой специализированной психиатрической помощи – психотерапии, который раньше был наиболее популярным, значительно снизился за последние 10 лет.

Авторы делают вывод об излишней фрагментарности и сложности системы (к проблеме фрагментарности при общественно ориентированной психиатрии мы еще вернемся) психиатрической помощи из-за чего многие американцы не получают необходимого лечения, а также предлагают мероприятия по преодолению имеющихся недостатков.

Общественно ориентированная помощь

Цели и структура общественно ориентированной психиатрии

Среди факторов, способствующих замене модели психиатрической помощи на общественно ориентированную были следующие:

- 1) доказательство негативного влияния на лиц с психическими расстройствами длительного пребывания в институциональных условиях (социальная депривация);
- 2) необходимость организации помощи с учетом многообразия индивидуальных нужд пациентов и общественной поддержки, интеграции и соучастия в обществе;
- 3) растущие запросы пациентов к возможности выбора и контроля, гарантирование их независимого проживания в обществе;
- 4) то обстоятельство, что с институциональной помощью зачастую связаны нарушения международно принятых стандартов прав человека;
- 5) необходимость привлечения к помощи ресурсов сообщества, особенно на стадии социального восстановления лиц с психическими расстройствами.

Деинституционализация характеризуется сведением к минимуму числа психиатрических стационаров с круглосуточным пребыванием больных, кратковременной (2–3 недели) госпитализацией в случае необходимости, закрытием стационаров для длительной госпитализации и выведения из них больных в условия независимого или возможно более независимого существования в учреждениях резиденциального проживания с разной степенью активности медицинской и социальной или только социальной помощи, либо непосредственно в обществе при развитии полустационарных и многообразных бригадных дневных медицинских, реабилитационных и социально-реабилитационных программ, агентств, общественных организаций пациентов и их семей для оказания помощи в сообществе, в том числе на дому.

Отмечается большое разнообразие этих программ, и число таких самостоятельных форм помощи иногда достигает нескольких десятков. Подобный диапазон форм психиатрической помощи ориентирован не только на выявление, диагностику, лечение и реабилитацию традиционных контингентов психически больных, но отвечает также широкому кругу задач охраны психического здоровья. Вместе с тем, такая сложность структуры помощи, излишнее ее дробление, «дисперсный» характер может оборачиваться потерей цельности клинического подхода к ведению пациента, а также потерями с усугублением нагрузки на семью.

A.Parabiaghi и соавт. [21] осуществили оценку изменений с помощью национальной шкалы исходов (HoNOS), включающей клинические и социальные характеристики у 2059 пациентов, посещающих 9 итальянских психиатрических служб в сообществе в течение 1 года. Улучшение как на индивидуальном, так и на популяционном уровне достигнуто у 22 % впервые обратившихся и у около 7 % более долгосрочных пользователей. Достоверное улучшение через 6 мес. было предиктором улучшения для всей когорты к концу года. Авторы делают вывод о получении ожидаемой реалистичной картины исходов в течение года использования служб в сообществе.

В обзоре E.Roberts и соавт. [22] отмечается, что согласно многочисленным публикациям в работах, отвечающих всем стандартам проведения медицинских исследований, с точки зрения результатов лечения общественно ориентированная психиатрия является более эффективной формой организации психиатрической помощи по сравнению с госпитальной психиатрией. В обзоре авторы рассматривают 42 работы о программах общественно ориентированной психиатрии, опубликованных в основном в 80–90-е годы (с 1979 по 2003): 1) активное лечение в сообществе; 2) ведение случая; 3) патронаж психически больных; 4) сестринская помощь в сообществе; 5) лечение в дневных стационарах и 6) резиденциальные учреждения, хотя отмечается, что они не исчерпывают всех имеющихся форм.

Поскольку исследование в основном направлено на экономическую оценку программ в связи с их эффективностью, авторы обзора отмечают трудности в сопоставлении с традиционной помощью, связанные иногда с поверхностным описанием программ, а также с разноаспектными их различиями в содержании, длительности, используемых методиках, оценке эффективности. Что касается такой программы как активное лечение в сообществе (Assertive Community Treatment – АСТ), то в ходе ее реализации были достигнуты более высокие результаты на фоне снижения затрат по сравнению со стационарным и амбулаторным лечением, хотя существуют исследования, которые не подтверждают этот вывод или не обнаруживают различий. Имеются данные, что программы АСТ менее затратные по сравнению с программой, использующей метод ведения случая (case management). Данные о методе ведения случая противоречивы, отсутствуют данные, однозначно подтверждающие, что эта программа более эффективна, экономическая ее оценка менее очевидна, чем в ситуации с АСТ.

Данные, касающиеся эффективности программы с сестринским обслуживанием в сообществе (community psychiatric nurses – CPN) также являются неоднозначными. K.Cournay, J.Brooking [23] пришли к выводу, что лечение в рамках CPN и лечение, осуществляемое врачами общей практики эффективны в равной степени, но в рамках CPN оно менее дорогостоящее по сравнению со стационарным лечением.

Обратимся к данным по оценке отдельных разделов общественно ориентированной помощи.

Выведение больных в резиденциальные учреждения. О значительной «ключевой» роли в системе общественно ориентированной психиатрической помощи различных резиденциальных учреждений дают представление данные о количестве мест в них в западноевропейских странах, причем в большинстве из них за последние 20 лет их число довольно быстро возросло. В 2006 г. на 100 тыс. населения таких мест в Австрии было 86,5, в Дании – 86,9, в Англии – 24,3, в Германии – 63,3, в Ирландии – 75,1, в Италии – 38,8, в Нидерландах 51,3, в Испании – 10,6, в Швейцарии – 32,6. Кстати, следует отметить, что можно встретить публикации, в которых (сообщение из Канады) потребность в жилье под защитой определяется как 170 мест на 100 тыс. чел. населения [24]. Речь идет о различных формах резиденциального ухода и жилья с супервизией и поддержкой, которые

различаются в диапазоне от традиционных домов сестринского ухода до поддержки, предоставляемой в обычных квартирах в сообществе [25, 26]: квартиры в клубном доме, групповые дома с круглосуточным персоналом, патронажные дома, дома индивидуальной помощи.

В итальянском исследовании [27] отмечено, что уровень общественно ориентированной помощи обнаруживал обратную корреляцию с доступностью амбулаторной и дневной помощи. При анализе всех резидентов из 265 отобранных по случайному признаку учреждений постоянного проживания (20 % от всех) только 7 % резидентов были готовы в ближайшем будущем к выписке для независимого самостоятельного проживания или проживания в условиях семьи. Иными словами, эти учреждения не характеризовались достаточно заметным движением в них больных в направлении интеграции в социальную среду, такая помощь недостаточно способствовала этому. Еще одна особенность деинституционализации, как это следует из публикаций, по-видимому, нередкое стремление вывести в общественные структуры в конечном итоге всех больных из госпиталя, вплоть до его закрытия, что вряд ли свидетельствует о достаточно дифференцированном подходе к решению проблемы.

Следует отметить также другие общие недостатки системы общественно ориентированной помощи, а также недостатки ее исследований, очевидные из приведенных данных. Медицинский аспект проблемы как бы выпадает из сравнительной оценки, хотя речь идет о госпитальном контингенте больных, в том числе с более тяжелыми психиатрическими проблемами (например, 38 % пациентов имели, по меньшей мере, одно поступление в стационар на 5-летний период) [28]. Хотя в связи с переводом пациентов из институционального сектора в общественно ориентированные структуры много говорится о необходимости сопоставления проблем и нужд самих пациентов в той или другой системе помощи, не уделяется достаточно внимания одному из важнейших вопросов такого перевода: где может оканчиваться специализированная медицинская помощь, включая медико-социальную реабилитацию, где она прекращается или снижается ее активность, и когда пациент оказывается без нее в общественных структурах? При отмеченной в процессе динамической оценки во многих случаях стабильности психического состояния больных, длительное катамнестическое наблюдение выявляет также изменения, связанные с отсутствием специализированной лечебно-реабилитационной помощи. Нам [29] и ранее приходилось отмечать важность этой проблемы.

В работе, где рассматривается 12-летний катамнез перевода больных из госпиталя, отмечено, что некоторые индивидуальные поведенческие навыки у части больных пришли в упадок. Это касалось мобильности, способности к гигиеническим процедурам, навыкам регулярно мыться, следить за внешним видом снижался уровень совместного проживания. Отмечалось значительное повышение частоты необычного поведения, манерности, obsessions, депрессий и суицидальных намерений. Контакты больных включали главным образом персонал и других пользователей. Несмотря на проживание в обществе (более 10 лет), люди не были интегрированы в локальные общества, они взаимодействовали в основном в рамках «общества внутри общества».

Была также отмечена характерная особенность: пациенты, проживающие в домах, организованных местными властями, редко пользовались услугами, предоставляемыми службой здравоохранения, в то время как живущие в домах службы здравоохранения редко пользовались службами социальной помощи.

Нельзя не отметить, что сказанное свидетельствует о том, что эти формы общественно ориентированной помощи со временем могут утрачивать реабилитационный потенциал и не ведут к преодолению в достаточной мере барьеров, способствующих сохранению черт, характерных для сегрегации этих групп в социальной среде.

Из сказанного видно, что в этом, как и в некоторых других аспектах допускается доминирование социального подхода, когда психическое здоровье и психическое расстройство рассматривается только как «противоположные полюсы единого континуума, представляя собой продукт взаимодействия личности с окружающей средой» [30]. Превалирование социального подхода, выдвигая на авансцену такие важные факторы как материальная обеспеченность, социальная изоляция, дискриминация при обращении к ресурсам сообщества, маргинализация, семейное и социальное насилие и пр. (что обычно

находит отражение [31] в структуре общественно ориентированной психиатрической помощи), обнаруживает, вместе с тем, свою недостаточность, когда речь идет о помощи психически больным в системе социального обслуживания, а из междисциплинарного бригадного ее оказания начинает выпадать медицинский и медико-реабилитационный контекст.

А.Сеечерин-Neli, S.Priebe et al. [32] указывают, что резиденциальное обслуживание, жилье с супервизией и поддержкой варьирует от неприемлемого («возврат к частным приютам для умалишенных») до комфортабельного («золотые клетки»), но мало поощряющего больных к более независимому проживанию. Отмечается, что стандарты качества для жилья с супервизией и поддержкой зачастую низкие и не вполне определенные; они не требуют от этих служб продвижения пациентов к более независимому проживанию. В соответствии с этим указывается, что национальная политика должна быть нацелена на разработку и внедрение четких стандартов, с тем, чтобы все проживающие в таких учреждениях пациенты получали приемлемую помощь, включая последовательную реабилитацию.

Активное лечение в сообществе и ведение случаев. На ранней стадии деинституционализации в связи с активным сокращением коечного фонда было разработано несколько методов, направленных на то, чтобы удержать пациентов, выписанных из стационара в сфере действия психиатрических служб. Сюда относятся такие модели как активное лечение в сообществе, ведение случая (кейс менеджмент) и интенсивный кейс менеджмент. Им посвящено довольно большое количество публикаций. Роль и эффективность этих моделей была проанализирована и представлена в Кохрановской базе данных [33–35].

Ассертивное (активное, настойчивое лечение в сообществе (Assertive community treatment – АСТ) для лечения больных с тяжелыми психическими расстройствами было разработано в начале 1970-х годов как ответ на закрытие психиатрических больниц. АСТ характеризуется бригадным подходом, нацеленным на контакт психиатрических служб с пациентами с целью уменьшения госпитализаций и улучшения исходов болезни, улучшения социального функционирования и качества жизни пациентов. В опубликованных работах эффективность АСТ определяется в сравнении со стандартным обслуживанием, традиционной реабилитацией на базе больниц и в сопоставлении с кейс менеджментом.

При описании и оценке общественно ориентированной психиатрии этой организационной модели помощи придается особое значение с точки зрения предупреждения госпитализаций в острые отделения психиатрических учреждений [36]. Описываются разные варианты этой модели [37–41].

АСТ – эффективный подход к обслуживанию в сообществе тяжелых психически больных с частыми госпитализациями; с помощью АСТ можно существенно снизить стоимость помощи при улучшении исходов болезни и повысить удовлетворенность пациентов оказываемой помощью.

Кейс менеджмент (КМ) стал использоваться с 1960 года, когда вследствие закрытия крупных психиатрических больниц лечение тяжелых психически больных стало перемещаться во внебольничные клиники, дневные центры или центры психического здоровья. Использование кейс менеджмента привело к увеличению числа больных, остающихся в контакте с психиатрической службой, но почти удвоило число госпитализаций. За исключением влияния на комплаенс, не было значимых преимуществ перед стационарной психиатрической помощью, а стоимость оказалась не в пользу кейс менеджмента.

Интенсивный кейс менеджмент (ИКМ) нацелен на долгосрочное обслуживание больных с тяжелыми психическими заболеваниями, не требующими в данный момент госпитализации. Метод возник из сочетания двух моделей: ассертивного лечения в сообществе и просто кейс менеджмента. От последнего он отличается тем, что на одного специалиста, осуществляющего ведение случая приходится меньше 20 больных. В литературе до сих пор продолжают представлять данные об эффективности вариантов этой модели [42].

Дневные стационары. Определенное число исследований посвящено сравнительной оценке «острых» дневных стационаров (acute day hospital) для тяжелых психически больных с

острыми психотическими состояниями в сравнении с госпитализацией и внебольничным обслуживанием. Программы дневного лечения по улучшению психотических симптомов превосходили внебольничную помощь, в остальном по эффективности различий не было [43].

Психосоциальная терапия. Большое значение в современной психиатрической помощи придается психосоциальному лечению. Группой исследования исходов при шизофрении (The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) разработана уже 3 версия Рекомендаций по психосоциальному лечению и опубликована в журнале *Schizophrenia Bulletin* [44]. Публикации предыдущих версий вызвали предположение, что недостаточное число больных шизофренией имеет доступ к разнообразным психосоциальным программам, что повлекло за собой много крупномасштабных усилий. Указанная версия включает 7 основных и 5 новых программ. В обзор по каждой из программ включались рандомизированные контролируемые исследования, касающиеся групп пациентов, среди которых более 50 % имели диагноз расстройств шизофренического спектра. Отобранные таким образом работы соответствовали критериям значимости для терапевтических рекомендаций.

Одна из рекомендаций касается: 1. Ассертивной помощи в сообществе (АСТ); 2. Поддерживаемого трудоустройства [45, 46]; 3. Тренингов навыков социальных взаимодействий [47, 48]; 4. Когнитивно-бихевиоральной терапии (КБТ) как в групповом, так и индивидуальном формате продолжительностью 4–9 месяцев; 5. Методов жетонной системы вознаграждения; 6. Служб семьи; 7. Психосоциальных вмешательств в отношении расстройств, связанных с употреблением алкоголя и наркотиков; 8. Психосоциальных вмешательств при избыточном весе; 9. Когнитивного восстановления; 10. Поддержки со стороны пациентов и службы с их участием; 11. Вмешательств, повышающих соблюдение приема психотропной терапии (комплаенс-терапия); 12. Психосоциальных методов при недавно начавшейся шизофрении.

В заключении рекомендаций указывается, что перечисленные методы демонстрируют отсутствие согласованных подходов для классификации психосоциальных вмешательств, что не исключает того, что различные вмешательства могут использовать общие элементы. Объединение вмешательств применяется в клинической практике.

Экономический аспект проблемы.

Поскольку многие европейские системы психиатрической помощи подвергаются изменениям по мере того как общественно ориентированная помощь заменяет крупные психиатрические учреждения, появляется больше работ по сопоставлению их экономической эффективности анализируют данные из трех стран (Великобритания, Германия, Италия), «достигших хороших результатов» и прошедших длительный путь в этом направлении. При этом главным образом рассматриваются экономические последствия деинституционализации, так как смещение баланса между институциональной и общественно ориентированной помощи актуализирует проблему их сравнительной экономической оценки. Вообще, как считают авторы, стратегия деинституционализации поднимает много экономических вопросов.

Новые модели сталкиваются нередко с препятствиями, что, кстати, видно и по некоторым другим публикациям [49]. Они стремятся к тактикам, обеспечивающим индивидуализацию и благоприятные условия, а также лучшие исходы заболевания, то есть вариантам помощи, которые даже по определению могут казаться более дорогостоящими. Кроме того, они относительно более затратные, поскольку требуют вначале инвестиций, набора и обучения нового персонала, в то время как существующие институты имеют устойчивый трудовой коллектив и скромный бюджет на текущее поддержание службы.

При сравнительной оценке стоимости оказания помощи в двух указанных системах – ориентированной на учреждения и ориентированной на сообщество, авторы указывают на сложность бесчисленных связей между бюджетом, персоналом и другими нанимаемыми ресурсами (и стоимости их использования), связанными с ними видами помощи и результатами (в области изменения психического состояния и качества жизни), которые будут доступны для пользователей и их семей.

Такое исследование ставит перед собой ряд вопросов. В публикациях имеются указания об осторожности и необходимости взвешенного подхода при закрытии учреждения и переводе пользователей в условия общественной помощи [50].

Крупное сравнительное исследование стоимости двух указанных видов помощи было проведено в Англии и Уэльсе в середине 90-х годов [51–53]. Они касались почти 400 учреждений общественной адаптации и острых отделений, которые вместе обслуживали почти 2000 чел. Такое простое сравнение госпитальной и общественно ориентированной помощи показало значительно большую стоимость первой. Аналогичные результаты были получены и в других странах с высоким качеством институциональной помощи [54], в то время как в странах, где институциональная помощь осуществлялась на низком экономическом уровне и имела низкое качество, такая разница в стоимости могла отсутствовать даже независимо от тяжести состояния больных и их нужд.

Другие исследования [55, 56] показали, что для людей с более тяжелыми психическими проблемами стоимость помощи в обществе дороже, чем в госпитале.

Привлекают внимание сравнительные долгосрочные исследования [57, 58]. Эти исследования в Англии и Северной Ирландии показали, что общественно ориентированная помощь осуществляемая с меньшими или сопоставимыми затратами, может приводить к таким же или лучшим результатам для большинства пациентов, переведенных после длительного госпитального лечения, однако приспособление к условиям общественной помощи для некоторого количества из них с выраженными или сложными потребностями оказалось дорогостоящим.

Еще более долгосрочное (12-летнее) исследование последствий перевода больных из госпиталя длительного пребывания в условия общественной помощи проведено в связи со специальной программой в Англии (1980 г.) [59, 60, 61]. Из данных работ следует, что чем более ухудшалось поведение пациента за 12 лет, тем более повышалась стоимость оказываемой ему помощи в общественном секторе. В другой работе [62] были обнаружены различия стоимости обслуживаемых участков Лондона, обеспечивающих помощь 429 пациентам, живущим в специализированном общественном психиатрическом приюте. Она оказалась ниже в коммерческом секторе (небольшие дома, которые содержат владельцы-управляющие) за счет снижения качества по сравнению с сектором, где обслуживание обеспечивает Национальная служба.

Учет данных приведенного анализа основных тенденций реформирования психиатрической помощи в экономически развитых странах, ее особенностей, положительных сторон и ставших очевидными к настоящему времени некоторых отрицательных ее последствий в других странах на данном этапе очень важен **для определения путей дальнейшего развития психиатрической службы в нашей стране.**

Сопоставление с международным опытом показывает, что появление признаков завершения эры сокращения психиатрических коек в рамках деинституционализации относится и к России. Сокращение коечного фонда в нашей стране началось с 1990 года, с тех пор число психиатрических коек уменьшилось более, чем на четверть – с 200192 до 149211, то есть на 50981 коек. Обеспеченность населения психиатрическими койками снизилась в 2010 году до 106,0 на 100 тыс. населения. Россия в этом отношении уже обогнала некоторые европейские страны (Германию и Нидерланды), при этом сокращение не избежало хаотического характера, сказалось на числе небольших стационаров, часть которых были закрыты, заодно сокращено 750 мест в дневных стационарах привело к изъянам в структуре и доступности психиатрической помощи, за последние 10 лет уменьшилось число психиатрических (на 228), психотерапевтических (на 190) кабинетов, сказалось на первичном выявлении больных, в том числе с психозами, шизофренией, в 2 раза с умственной отсталостью. По другой причине снизились возможности реабилитации с исчезновением или почти полным сокращением спеццехов и ЛТМ. Актуальная задача – сохранение и восстановление ресурсов психиатрической помощи, прежде всего за счет амбулаторных форм и методов или работающих непосредственно в сообществе с реабилитационным потенциалом, направленных на социальное восстановление.

Рассмотрим состояние и перспективы дальнейшего развития психиатрической службы в нашей стране, имея в виду те направления и разделы помощи, которые представлены в опыте других стран.

Интеграция психиатрии с общей медициной является естественным процессом преодоления исторически сложившегося отрыва психиатрии от общей медицины с

развитием на определенном этапе крупных больниц-изолятов для лиц с психическими расстройствами. Нельзя не отметить, что вообще интеграция психиатрии с общей медициной связана с развитием науки и проявляется во все более широкое межпрофессиональное сотрудничество с интернистами в области клинических проблем с появлением самостоятельных направлений в психиатрии, например, в области сердечно-сосудистой патологии [63], других разделах медицины [64], в новых аспектах взаимодействия с неврологами в связи с общими проблемами изучения мозговых механизмов прежде всего в традиционных (церебрально-органические расстройства, эпилепсия) областях, а также в других (деменции, болезнь Альцгеймера) и, кроме того, в области изучения аффективных расстройств и шизофрении.

Отражением этого является появление обобщающей терминологии (нейропсихиатрия, нейронаука), совместное рассмотрение некоторых «сквозных» проблем (когнитивные расстройства) и пр. Взаимодействию с другими специалистами способствует появление в повседневной деятельности психиатров круга расстройств в качестве побочных эффектов и осложнений фармакотерапии.

Переход от обособленных психиатрических учреждений к территориально объединенным с учреждениями общей медицины, к психиатрическим отделениям в многопрофильных больницах в нашей стране, как это осуществляется в других странах, затруднен не только в связи с традициями и спецификой психиатрии, но и представил бы в настоящее время серьезную экономическую проблему.

Вместе с тем, психиатрическая помощь территориально обычно объединяется с общемедицинской в сельской местности: психиатрические кабинеты чаще всего располагаются при центральных районных больницах. В некоторых регионах в структуре этих больниц существуют также стационарные психиатрические отделения: важная роль таких отделений, приближенных к сельскому населению, доказывалась неоднократно [65].

Кроме того, в многопрофильных стационарах имеются психосоматические отделения для лечения лиц с психическими и соматическими расстройствами; в потребности в психосоматических койках постоянно сохраняется напряженность, хотя и здесь отмечается тенденция к их сокращению.

Интегративные процессы с общей медициной осуществляются и в звеньях раздела психиатрической помощи, который обычно обозначается как внедиспансерный [66]: в рамках суицидологической службы (в том числе кризисные стационары в общесоматических больницах), в системе помощи при патологии речи и нейрореабилитации, сексологии и пр.

Относительно новым шагом в направлении интеграции с общей медициной является организация психотерапевтических кабинетов при районных поликлиниках. Они выполняют важную роль взаимодействия психиатров со специалистами первичной медицинской сети по выявлению, диагностике и лечению четко очерченного контингента больных, обращающихся к различным специалистам поликлиник (до 30% от всех пациентов) с наличием их в клинической картине также неглубоких депрессий и психосоматических расстройств. Как известно, в ряде регионов проводится научно-практическая работа и внедрение в практику модели совместного ведения этих больных. Такой подход обоснован и существенно отличается от указанного выше зарубежного опыта с передачей не специалистам (врачам общего профиля) оказания помощи значительной части психически больных.

Логика направления сближения психиатрии с общей медициной будет сказываться и в дальнейшем в организации психиатрической помощи при сохранении особенностей, связанных с ее спецификой, что, несомненно, должно учитываться в плановой стратегии, но некоторые ее аспекты представляют собой сегодня важную актуальную задачу, особенно взаимодействие психиатров со специалистами первичного звена здравоохранения, а также сохранение, укрепление и развитие психиатрических звеньев на муниципальном уровне.

Переход к полипрофессиональному ведению психически больных и расширение помощи психически больным без отрыва от привычной социальной среды и непосредственно в сообществе.

Признание Минздравсоцразвития новых разработанных форм психиатрической помощи (издание Методических рекомендаций и включение их в «Порядок оказания

психиатрической помощи») может привести к тому, что впервые участковый психиатр окончательно перестанет быть в ситуации, когда он один стоит перед необходимостью решения многообразных задач помощи амбулаторному контингенту лиц с психическими расстройствами при наличии лишь такой альтернативы как госпитализация.

В этой ситуации всегда ощущалась необходимость в «промежуточных» подразделениях, помимо возможности госпитализации. Значительное место продолжают занимать расширяющееся в числе и количестве мест в них **дневные стационары**, которые практически стали центрами психофармакотерапии в диспансерах, концентрируя у себя подбор и проведение фармакотерапии при подострых психотических состояниях и частично обострениях амбулаторного уровня. Дневные стационары берут на себя обслуживание все большей части ранее госпитализированных больных.

Если по данным зарубежных авторов, как уже указывалось, до 37,5 % пациентов больниц могут быть пригодны для лечения в дневных стационарах, то в отечественных публикациях было показано [67], что этот процент может быть выше (до 49 %).

Простые расчеты показывают, что затраты на развитие дневных стационаров и введение новых должностей немедицинских специалистов не сопоставимы с сокращением ресурсов психиатрической помощи, связанных с масштабным сокращением числа психиатрических коек за последние 18 лет. Эти ресурсы должны быть вложены в развитие новых внебольничных форм психиатрической помощи.

Указанное сокращение психиатрических коек – это значительное уменьшение и без того недостаточных ресурсов психиатрической помощи, поскольку должно было сопровождаться (и что не делалось) согласно международно принятым правилам одновременно с развитием форм помощи во внебольничных условиях. Что же все-таки предпринималось в этом направлении?

С 1995 г. преимущественно медицинская модель оказания психиатрической помощи начала заменяться биопсихосоциальной моделью с возможностью полипрофессионального бригадного подхода к ее оказанию и привлечением к этому значительного числа психотерапевтов, медицинских психологов, специалистов по социальной работе и социальных работников. По прошествии 15 лет мы все еще далеки от достаточной укомплектованности штатных возможностей этими специалистами.

Как это ни странно, до сих пор вообще нет медицинских психологов в 4-х, специалистов по социальной работе – в 15, социальных работников – в 13 региональных психиатрических службах. Повышение требовательности к укомплектованию штатов указанными специалистами является важной задачей, что позволит более широко перейти к полипрофессиональному, биопсихосоциальному подходу к оказанию психиатрической помощи и дальнейшему развитию психосоциальной терапии и психосоциальной реабилитации.

Фактически в нашей стране отмечается неразвитость системы **резиденциальных учреждений**, хотя в определенном смысле аналогом такого раздела психиатрической помощи в России являются психоневрологические интернаты в рамках системы социального обеспечения а также небольшое число отделений-общежитий для лиц с психическими расстройствами, утративших жилье и социальные связи, создающиеся в структуре психиатрических учреждений.

К этому следует добавить, что число мест в этих специализированных учреждениях (психоневрологические интернаты) социального обеспечения стало превышать 90 на 100 тыс. населения (2006 г. – 90,6), то есть больше, чем в любой из стран Западной Европы. В этих странах, как указывалось, резиденциальные учреждения отличаются значительным разнообразием. Это говорит, во-первых, о том, что в нашей стране существует крен в сторону развития одной такой организационной формы, и, во-вторых, эта форма выполняет функции социального обеспечения. Этот перекокс сказывается в крайне недостаточном развитии других форм.

Другие формы должны развиваться в структуре психиатрических служб и рассматриваться в рамках медико-социальной реабилитации, то есть как реабилитационные подразделения, использующие для этого предоставление места проживания с системой медико-психосоциальной реабилитации, направленной на восстановление (формирование)

навыков независимого проживания, целью чего является интеграция в обычную социальную среду.

Следует учитывать особенности больных, из которых формируется контингент лиц особенно остро нуждающихся в подобной системе реабилитации. Это, прежде всего лица с чрезмерно длительным пребыванием в стационаре (феномен «больничного проживания»), большая часть которых утратила социальные связи, жилье, навыки независимого проживания, что в основном является препятствием к их выписке, хотя, как показывает опыт, у них сохраняется возможность социального восстановления. В течение ряда лет среднее число больных, находящихся в стационарах страны свыше года и число занятых ими коек на конец года остается около или несколько более 20%, то есть составляет примерно пятую часть стационарного контингента. В довольно значительной части территориальных служб удельный вес их свыше 30%. Даже если учесть, что из этого числа находящихся в стационарах свыше года нужно вычесть около 30%, поскольку это доля лиц на принудительном лечении, остается значительный контингент лиц, «осевших» (в том числе на 2–3–5 и более лет) в стационарах страны.

О возможность возвращения к самостоятельной жизни, по крайней мере, значительной части «осевших» в стационаре свидетельствует имеющийся сегодняшний опыт в нашей стране [68, 69]. При небольшом числе мест в общежитиях для психически больных, утративших социальные связи и жилье (всего 600, для сравнения в психоневрологических интернатах в 2006 г. – 128809) обращает на себя внимание, что разработаны разные варианты общежитий: общежития как отделение стационара, как этап реабилитации [70], этап перед выпиской после длительного пребывания в стационаре; квартира для независимого проживания [71], особенно важен вариант «континуума»: общежитие–отделение стационара – групповой дом – квартиры для независимого проживания – интеграция в социум [72].

Другая составляющая реформирования психиатрических служб – повсеместное создание внебольничных отделений уже включенных в Порядок оказания психиатрической помощи: 1) отделение медико-психосоциальной работы в амбулаторных условиях, 2) медико-реабилитационное отделение и 3) отделение интенсивного оказания психиатрической помощи. Это впервые окончательно изменит ситуацию, когда участковый врач-психиатр один оказывается перед решением нередко сложных, многоаспектных проблем помощи амбулаторному контингенту больных, без того, чтобы направить пациента в больницу, используя возможности этих подразделений. Особенно следует подчеркнуть, что открытие данных отделений позволит сдвинуть акцент реабилитационных усилий на более ранние этапы течения болезней, что соответствует современным представлениям [73].

Заключение. Изложенные материалы позволяют следующим образом представить общую характеристику отечественной психиатрической службы, по крайней мере, в ближайшей перспективе ее развития. Она должна учитывать не только общие для всех стран тенденции ее развития, но и исторически сложившиеся условия и ее особенности в нашей стране, а также выявившиеся в международном опыте реформирования психиатрических служб недостатки и некоторые негативные стороны этих реформ.

Речь идет об организационной структуре психиатрической помощи с системой диспансерного наблюдения, способствующего единству биопсихосоциального, полипрофессионального подхода на всех этапах ее оказания при наличии помимо стационаров, ряда организационных форм помощи, создающихся в соответствие с разнообразием нужд и потребностей пациентов, но без ее излишнего дробления и сегментации. Ее развитие связано с тенденцией к интеграции с общей медициной и дальнейшим сдвигом во внебольничные, менее ограничительные условия без отрыва пациентов от привычной социальной среды или непосредственно в сообществе, что будет больше способствовать их автономии и независимому проживанию. Важно иметь также в виду необходимость развития звеньев, связанных непосредственно с охраной психического здоровья.

Для современной психиатрии характерно все большее внимание, наряду с фармакотерапией и другими методами лечения, к психосоциальным воздействиям на всех этапах течения болезни, направленных на психосоциальное восстановление лиц, имевших психические расстройства. Акцент делается на адаптации пациентов в семье, социальном

окружении, сохранении социальных ролей, социальной сети, позитивной самоидентификации. Для формирования и реализации индивидуальных программ реабилитации нужна организация взаимодействия диспансеров на административном уровне с центрами социального обслуживания, центрами занятости населения, отделами по трудоустройству и пр., совместная работа с которыми могла бы стать реальностью на основе заключения с ними договоров, в которых были бы прописаны совместные обязательства по помощи лицам с психическими расстройствами, инвалидам.

Все возрастающая роль принадлежит общественным организациям больных и их родственников в дизайне психиатрической помощи, а их партнерское в ней участие – неперемное условие современной психиатрии.

Примечания:

1. Regier D., Narrow W., Rael D. et al. The de facto us mental and addictive disorders service system: Epidemiologic Carchment Area prospective 1-year prevalance rates of disorders and services // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1993. Vol. 50. P. 85–94.
2. Priebe S. Institutionalisation revisited with and without walls // *Acta Psychiatr. Scand*. 2004. Vol. 110. P. 81–82.
3. Priebe S. et al. Re-institutionalisation in mental health care: comparison of data on severe provision from six European countries // *Br. Med. J*. 2005. Vol. 330. P. 123–126.
4. Fazel S., Danisch J. Serious mental disorder in 23000 prisoners: a systematic review of 62 survey // *Lancet*. 2002. Vol. 359. P. 545–550.
5. Konrad N. Frisons as new asylums // *Curr. Opin. Psychiatry*. 1999. Vol. 15. P. 583–587.
6. Priebe S. et al. Mental Health Care Institutions in Nine European Countries. 2002 to 2006 // *Psychiatric Services*. 2008. Vol. 59, N 5. P. 570–573.
7. Trauer T., Farhall J., Newton R., Cheung P. From long-stay psychiatric hospital to Community Care Unit: Evaluation at 1 year // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epid*. 2001. Vol. 36, N 8. P. 416–419.
8. Mizuno M., Sakuma K., Ryn Y et al. The Sasagawa project: a model for deinstitutionalisation in Japan // *Keio J. Med*. 2005. Vol. 54, N 2. P. 95–101.
9. Tzeng D., Liam L., Chang L. et al. Healthcare in schizophrenia effectiveness and progress of a redesigned care network // *BMS Health Serv. Res*. 2007. Vol. 17, N 7. P. 129.
10. Petersen I., Lund C., Stein D. Optimizing mental health services in low–income and middle-income countries // *Curr. Opin. Psychiatry*. 2011. Vol. 4. P. 318–323.
11. Leff J. (Ed.) *Care in the Community: Illusion of Reality?* Chichester: J.Wiley and Sons, 1997.
12. Wang Ph., Demler O., Olfson M. et al. Changing Profiles of Service Sectors used for Mental Health Care in the United States // *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163. P. 1187–1198.
13. Kesler R., Demler O., France R. et al. Prevalence and treatment of mental disorders, 1990–2003 // *N. Engl. J. Med*. 2005. Vol. 352. P. 2515–2523.
14. Olfson M., Marcus S., Druss B. et al. National trends in the outpatient treatment of depression // *JAMA*. 2002. Vol. 287. P. 203–209.
15. Hirschfeld R., Kellert M., Panico S. et al. The National Depressive and Manic-Depressive Association Consensus Statement on the under treatment of depression // *JAMA*. 1997. Vol. 277. P. 333–340.
16. Kravitz R., Epstein R., Feldman M. et al. Influence of patients requeste for direct-to-consumer advertized antidepressants: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2005. Vol. 293. P. 1999–2002.
17. Hypericum Depression Trial Study Group: Effect of Hypericum perforatum (St. John's wort) in major depressive disorder: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2003. Vol. 287. P. 1807–1814.
18. Kessler R., McGonagle K., Zhao S. et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: result from the National Comorbidity Survey // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1994. Vol. 51. P. 8–19.
19. Forrest L. Primary care in the United States: primary care gatekeeping and referats: effective filter or failed experiment? // *BMJ*. 2003. Vol. 326. P. 692–695.
20. Spitzer R., Kroenke K., Williams J. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ Primary Care Study // *JAMA*. 1999. Vol. 282. P. 1737–1744.
21. Parabiaghi A., Rapisarda F., D'Avanzo et al. Measuring clinical change in routine mental health care: differences between first time and longer term service users // *Aust. NZ J. Psychiatry*. 2011. May 11 (Epub ahead print).
22. Roberts E., Coming Y., Nelson K. A Review of economic evaluations of community mental health care // *Med. Care Res. Rev*. 2005. Vol. 62, N 5. P. 503–543.
23. Cournay K., Brooking J. Community psychiatric nurse in primary health care // *Br. J. Psychiatry*. 1994. Vol. 165, N 2. P. 231–238.

24. Lesage A., Phill M., Gelmas D. Toward benchmarks for tertiary care for adults with severe and persistent mental disorders // *Can. J. Psychiatry*. 2003. Vol. 48, N 7. P. 485–492.
25. Dressing H., Salize H., Gordon H. Legal frameworks and key concepts regulatung diversion and treatment of mentally disordered offenders in European Union members states // *Eur. Psychiatry*. 2007. Vol. 22. P. 413–484.
26. Salize H., Dressing H. Epidemiology of in-voluntary placement of mentally ill people across the European Union // *Br. J. Psychiatry*. 2004. Vol. 184. P. 163–168.
27. DeGirolamo C., Picard I.A., Micciolo R. et al. Residential care in Italy: national survey of non-hospital facilities // *Br. J. Psychiatry*. 2002. Vol. 181. P. 220–225.
28. Leff J., Trieman N., Gooch C. The TAPS Project 33: a prospective follow up study of long-stay patients discharged from two psychiatric hospitals // *Am. J. Psychiatry*. 1996. Vol. 153. P. 1318–1324.
29. Гурович И.Я., Ньюфельдт О.Г. (Ред.). Предисловие кн. Современные тенденции развития и новые формы психиатрической помощи. М.: Медпрактика-М. 2007. 355 с.
30. Фукс Д.М. Возрастающая роль социальной работы и ее влияние на прогрессивные перемены в системе психиатрической помощи в России // *Современные тенденции развития и новые формы психиатрической помощи* Под ред. И.Я.Гуровича, О.Г.Ньюфельд. М., 2007 С. 305–317.
31. Stomwell L., Hurdle D. Psychiatric rehabilitation: An empowerment-based approach to mental health // *Health Soc. Work*. 2003. Vol. 23, N 3. P. 206–213.
32. Ceecherini-Nelli A., Priebe S. Economic factors and psychiatric hospital beds an analysts of historical trends // *Int. J. Soc. Econ*. 2007. Vol. 34. P. 788–810.
33. Dieterich M., Irving C.B., Park B., Marshall M. Intensive case management for severe mental illness // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2010. Vol. 6, N 10 CD007906.
34. Marshall M., Gray A., Lockwood A., Green R. Case management for people with severe mental disorders // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2011. Vol. 13, N 4 CD000050.
35. Marshall M., Lockwood A. Assertive community treatment for people with severe mental disorders // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2011. Vol. 13, N 4 CD001089.
36. Knapp M., Beecham J., McDavid D. et al. The economic consequences of deinstitutionalization of mental health services: lessons from a systematic review of European experience // *Health Soc. Care Comm*. 2011. Vol. 19, N 2. P. 113–125.
37. Ford R., Minghella E., Chalmer C. et al. Cost consequences of home-based and in-patients-based acute psychiatric treatment results of an implementation study // *J. Mental Health*. 2001. Vol. 10, N 4. P. 167–176.
38. Huxley P., Evans S., Burns T. et al. Quality of life outcome in a randomized controlled trial of care management // *Soc. Psychiatry Psychiatric Epid*. 2001. Vol. 36. P. 249–255.
39. Latimer E. Economic impacts of assertive community treatment a review
40. Tyrer P., Evans K., Gandini M. et al. A randomized controlled trial of two models of care for discharged patients no advantage for better community care with insufficient hospital beds // *Br. Mental J*. 1998. Vol. 316. P. 106–109.
41. Gater R., Goldberg D., Jackson G. et al. The care of patients with chronic schizophrenia a comparison between two services // *Psychol. Med*. 1997. Vol. 27. P. 1325–1336.
42. Alonso Suarez M., Bravo-Ortiz M.F., Fernandez-Liria A. et al. Effectiveness of community-of-care programs to reduce time in hospital in person with schizophrenia // *Epid. Psychiatr. Sci*. 2011. Vol. 20. N 1. P. 65–72.
43. Marshall M., Crownther R., Almaraz-Serrano A. et al. Systematic review of the effectiveness of day care for people with severe mental disorders: (1) acute day hospital versus admission; (2) vocational rehabilitation; (3) day hospital versus outpatient care // *Health Technol. Asses*. 2001. Vol. 21, N 2. P. 1–75.
44. Dixon L., Dickerson F., Bellack A. et al. The 2009 Schizophrenia PORT Psychosocial Treatments recommendations and Summary Statements // *Schizophr. Bull*. 2010. Vol. 36, N 1. P. 48–70.
45. Burns T., Catty J., Becker T. et al. The effectiveness of supported employment for people with severe mental illness: a randomized controlled trial // *Lancet*. 2007. Vol. 370. P. 1146–1152.
46. Latimer E., Lecomte T., Becker D. et al. Generalisability of the individual placement and support model of supported employment results of a Canadian randomized controlled trial serratum appearch in *Br. J. Psychiatry*. 2006. P. 189–191 // *Br. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 189. P. 65–73.
47. Xiang V.T., Weng V.Z., Li W.Y. et al. Efficacy of the community re-entry module for patients with schizophrenia in Beijing, China: outcome at 2-year follow-up // *Br. J. Psychiatry*. 2007. Vol. 190. P. 49–56.
48. Kopelovwicz A., Zarate R., Gonzales-Smith V. et al. Disease management in Latinos with schizophrenia: a family-assisted, skills training approach // *Schizophr. Bull*. 2003. Vol. 29. P. 211–227.
49. Spaulding W.D., Sullivan E., Pollard J.S., Ritchie A.J. State Psychiatric Institutions and the Left-Behinds of Mental Health Reform // *Am. J. Orthopsychiatry*. 2010. Vol. 50, N 3. P. 327–333.
50. Jones D. The TAPS Project II: The selection of patients for reprovision // *Br. J. Psychiatry*. 1993. Vol. 162. P. 36–39.

51. Chisholm D., Knapp M., Astin J. et al. The mental health residential care study: the costs of provision // *J. Mental Health*. 1997. Vol. 6, N 1. P. 85–100.
52. Knapp M., Chisholm D., Astin J. et al. The cost consequences of changing in the hospital community balance: the mental health residential care study // *Psychological Medicine*. 1997. Vol. 27, N 3. P. 681–692.
53. Lelliott P., Andini B., Knapp M. et al. The mental health residential care study: classification of facilities and description of services // *Br. J. Psychiatry*. 1996. Vol. 169, N 2. P. 139–147.
54. Rivett J. *From Cradle to Grave: 50 Years of the NHS*. 1998, King's Fund, London.
55. Beecham J., Hallam A., Knapp M. et al. Costing care in the hospital and in the community // *Care in the Community: Illusion or Reality?* / J.Leff (Ed.). 1997. P. 93–108.
56. Hafner H., van der Heiden W. The evaluation of mental health care systems // *Br. J. Psychiatry*. 1989. Vol. 155. P. 12–17.
57. Donnely M., McCilloway S., Mays N. et al. *Opening new doors: an evaluation of community care for people discharged from Psychiatric and Mental Handicap Hospitals*. Her Majesty's Stationery Office. London, 1994.
58. Knapp M., Cambridge P., Thomason C. et al. *Care in the community: Challenge and demonstration*. Ashgate, Aldershot. 1992.
59. Carpenter J., Schneider J., McNiven F. et al. *Integration and Targeting of community care for people with severe and enduring mental health problems: Users experiences of the care programme approach and care*
60. Renshaw J., Hampson R., Thomason C. et al. *Care in the Community: The First Steps*. Aldershot: Gower Publishing Company Ltd. 1988.
61. Beecham J., Hallam A., Knapp M. et al. Twelve years on: service use and costs for people with mental health problems who left psychiatric hospital // *J. Mental Health*. 2004. Vol. 13, N 4. P. 363–377.
62. Knapp M., Hallam A., Beecham J., Beines B. Private, voluntary or public? Comparative cost-effectiveness in community mental health care // *Policy Politics*. 1999. Vol. 27. P. 25–41.
63. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. М., 2011. 431 с.
64. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических заболеваниях. М.: Мед. информ. агентство, 2003.
65. Гусева Л.Я., Иванов В.И., Виноградова Р.Н. Эффективность стационарной психиатрической помощи населению района, включающей психиатрическое отделение центральной районной больницы // *Вопросы эффективности психиатрической помощи*. М., 1987. С. 134–143.
66. Ковалев В.В., Гурович И.Я. О внедиспансерном разделе психиатрической помощи // *Журн. невропатол. и психиатр. им.С.С.Корсакова*. 1986. Т. 86, № 9. С. 1410–1416.
67. Дороднова А.С. Клинико-социальные и организационные аспекты помощи больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с первыми психотическими эпизодами: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006. 167 с.
68. Лиманкин О.В. Система психосоциальной помощи больным с длительными госпитализациями в условиях психиатрического стационара: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007. 24 с
69. Уткин А.А. Новые формы оказания психиатрической помощи как часть системы комплексной психосоциальной терапии и психосоциальной реабилитации: Дисс. ...канд. мед. наук. М., 2009. 144 с.
70. Гажа Ф.К., Монастырский В.А., Асоскова Т.Н. Струкова Е.Ю. Этапы психосоциальной реабилитации пациентов психиатрического стационара // *Современные тенденции развития и новые формы психиатрической помощи* / Под ред. И.Я. Гуровича, О.Г. Ньюфельд. М., 2007.
71. Поташева А.П. "Жилье под защитой" как реабилитационная форма психиатрической помощи: клинико-социальная и экономическая эффективность: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007. 23 с.
72. Степанова О.Н. Комплексная полипрофессиональная помощь больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в отделении настойчивого (интенсивного) лечения в сообществе: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009. 157 с.
73. Багуцкий А.Ю., Былим И.А., Крестьянинова М.Г., Любов Е.Б. Психосоциальная реабилитация в краевой психиатрической больнице: клинико-экономическая и социальная результативность // *Современные тенденции развития и новые формы психиатрической помощи*. 2007. С. 226–242.

УДК 616.89

**Современные тенденции в оказании психиатрической помощи
зарубежом и в России**¹ Исаак Яковлевич Гурович² Олег Олегович Папсуев¹⁻² Московский НИИ психиатрии, Российская Федерация
107076 Россия, Москва, Потешная ул. 3, к.10¹доктор медицинских наук, профессор

E-mail: prof.gurovich@gmail.com

²Старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук

E-mail: oleg.papsouev@gmail.com

Аннотация. Приводится анализ масштабной реформы психиатрической помощи в экономически развитых странах, продолжающейся со второй половины прошлого века до настоящего времени – ее положительных результатов и некоторых отрицательных последствий, важных для учета дальнейшего развития психиатрической службы в России. Анализируются два направления развития психиатрической помощи в других странах: интеграция психиатрии с общей медициной и развитие общественно ориентированной психиатрии. Используя публикации авторов, указанных стран, посвященных как более частным вопросам (которые приводятся в качестве примеров), так и обзорные работы, позволяющие делать более широкие оценки, рассматриваются не только общие тенденции, но также изменения во всех основных разделах психиатрической помощи. С учетом этих данных оценивается этап деинституционализации (сокращения коечного фонда) и наиболее актуальные в наше время проблемы психиатрической службы и направления дальнейшего ее развития в нашей стране.

Ключевые слова: реформа психиатрической помощи; деинституционализация; общественно ориентированная психиатрия; новые организационные формы психиатрической помощи.

The Role of SPINK1 Gene Mutation in Chronic Pancreatitis Development and Progression

¹Yurii A. Kucheryavyi

²Zalina F. Tibilova

³Dmitrii N. Andreev

⁴Andrei V. Smirnov

⁵Igor' V. Maev

¹ Moscow State Medical and Dental University. AI Evdokimov, Russian Federation
PhD (Medicine)

E-mail: proped@mail.ru

² Moscow State Medical and Dental University. AI Evdokimov, Russian Federation
PhD student

³ Moscow State Medical and Dental University. AI Evdokimov, Russian Federation
PhD student

E-mail: dna-mit8@mail.ru

⁴ Polyclinic № 2 Russian Ministry of Economic Development, Russian Federation
Gastroenterologist

⁵ Moscow State Medical and Dental University. AI Evdokimov, Russian Federation
Dr. (Medicine)

E-mail: proped@mail.ru

Abstract. The research is aimed at the evaluation of the role of SPINK1 gene mutations in the development of different etiologic variants of chronic pancreatitis (CP). The examination of 240 CP patients and 107 healthy people, constituting the control group (CG) was undertaken. All the patients underwent general and biochemical blood analysis, clinical urinalysis, standard coprological examination, immunoenzyme method of fecal elastase-1 determination, esophagogastroduodenoscopy (EGC), ultrasound investigation and/or computer tomography (CT) of abdominal cavity organs and genetic research on mutation N34S (AAT>AGT) identification in SPINK1 gene, using the method of restriction analysis. N34S mutation was determined in 22 (9.2 %) CP patients and in 3 (2.8 %) CG people. The upper frequency of N34S mutation was determined in patients with toxic and idiopathic CP, which has reached 16.7 % in total and 13.3 % for homozygotes. High frequency of N34S mutation was registered in patients with complicated forms of idiopathic CP, which can increase the risk of disease complication.

Keywords: chronic pancreatitis; mutations; pancreatic secretory trypsin inhibitor; 1 Kazal-type serine protease inhibitor; SPINK1; N34S.

Введение. Хронический панкреатит (ХП) – воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ), характеризующееся длительным прогрессирующим течением с развитием необратимых морфологических изменений паренхимы железы [1]. ХП можно охарактеризовать как полиэтиологическое и полипатогенетическое заболевание. К этиологическим факторам, вызывающим ХП, относится в первую очередь злоупотребление алкоголем, курение, патология билиарного тракта и наследственные факторы [2].

Наследственный панкреатит (НП) в течение многих десятилетий оставался редчайшей патологией ПЖ, и только применение генетических исследований в середине 90-х годов прошлого века позволило выявить тип мутаций и классифицировать НП [3-5]. На сегодняшний день НП является достаточно широкой и неомогенной нозологической формой, поскольку помимо предполагаемой ранее и выявленной первой доминантной мутации (ген катионического трипсиногена – PRSS1) было выявлено много рецессивных мутаций, полиморфизмов в различных генах, предрасполагающих к развитию ХП [6, 7]. Проведенные в дальнейшем клинические исследования выявили особенности клинического течения и диагностические признаки различных подтипов НП, различающихся

генетическими дефектами и типом наследования [8, 9, 10]. Мутации в гене SPINK1 (ПИТ, панкреатический секреторный ингибитор трипсина) обнаруживаются с относительно высокой частотой у больных НП – 20,0–23,0 %, что в 2,7–7,4 раза превышает частоту носительства мутаций в данных генах у здорового населения [2, 3, 8]. Данные генетические изменения могут самостоятельно определить развитие ХП или быть фактором риска.

Детальных крупномасштабных исследований, посвященных тонким аспектам анализа генетических изменений, приводящих или предрасполагающих к развитию ХП, к настоящему моменту в Российской Федерации не проведено. Понимание генетических механизмов позволит предотвращать фенотипическое выражение НП у людей с генетической предрасположенностью, понять этиологию панкреатогенного рака, и, возможно, выработать новые подходы к лечению и профилактике НП.

Целью настоящей работы явилось определение значения мутаций в гене SPINK1 в развитии и прогрессировании хронического панкреатита у смешанного населения Москвы и Московской области.

Материалы и методы. В период с 2009 по 2011 гг. проведено одномоментное экспериментальное исследование. В исследование включено 240 больных ХП, проживающих в Москве и Московской области, в том числе 118 мужчин (49,2 %) и 122 женщины (51,8 %) со средним возрастом 45,4±1,7 лет. В КГ включено 107 здоровых лиц, соответствующих критериям отбора. Средний возраст составил 41,3±2,2 лет, из них 48 (44,9 %) мужчин и 59 (55,1 %) женщин.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 18 до 80 лет;
- европеоидная раса;
- признаки хронического панкреатита («определенный» или «вероятный» ХП по классификации M-ANNHEIM [11]);
- возможность забора венозной крови для генетического тестирования;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.
- В исследование включались пациенты, имеющие все 5 критериев.

Критерии исключения из исследования:

- Клинико-инструментальные признаки ОП;
- Наличие гепатита, цирроза печени любой этиологии;
- Холедохолитиаз;
- Обострение язвенной болезни желудка и/или ДПК;
- Синдром Золлингера-Эллисона;
- Состояние после резекции желудка или гастрэктомии, резекции тонкой кишки, правосторонней гемиколэктомии, тотальной колэктомии;
- Синдром мезентериальной ишемии;
- Любые другие причины хронической диареи (глутеновая энтеропатия, лактазная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника и др.);
- Сопутствующий прием препаратов, влияющих на тонус большого дуоденального сосочка: антагонистов кальциевых каналов, нитратов;
- Любые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (сердечнососудистая, печеночная или почечная недостаточность, сахарный диабет и др.), требующие интенсивных мер и специального лечения.
- Любые опухолевые (злокачественные) заболевания органов пищеварения и других локализаций, химиотерапия и лучевая терапия в анамнезе.
- Сахарный диабет I типа.
- Указание в первичной медицинской документации об участии на текущий момент (на момент обращения/госпитализации) в каких-либо клинических исследованиях.

Критерии контрольной группы:

- возраст от 18 до 80 лет;
- европеоидная раса;
- отсутствие признаков хронического панкреатита («определенный» или «вероятный» ХП по классификации M-ANNHEIM [11]);

- отсутствие наследственного / семейного анамнеза ХП, муковисцидоза и рака ПЖ;
- возможность забора венозной крови для генетического тестирования;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Методы. В обеих группах выполняли следующие исследования: физикальное исследование, клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, стандартное копрологическое исследование, иммуноферментный метод определения эластазы-1 в кале, ЭГДС, УЗИ и/или КТ органов брюшной полости, а также генетическое исследование по идентификации мутации N34S (AAT>AGT) в гене SPINK1.

Генетическое исследование. Выделение геномной ДНК пациентов и здоровых индивидов проводили из лейкоцитов венозной крови. Идентификацию мутации N34S (AAT>AGT) в гене SPINK1 проводили методом рестрикционного анализа: мутация приводит к образованию сайта рестрикции для эндонуклеазы Hru8I (MjaIV) (аллель 34S). Праймеры: F 5' ACACACAGTATCATTTCTCCCA R 5' TCAAAACATAACACGCATTCAT. Температура отжига 60°C. Амплифицируется фрагмент ДНК – длиной 221 п.н.; далее рестрикция Hru8I. В случае аллеля 34S (G) образуются фрагменты длиной 137+84 (п.н.). В случае аллеля N34 (A) – фрагмент 221 п.н. Разделение продуктов рестрикции проводили в полиакриламидном геле; окрашивание бромистым этидием; визуализация в ультрафиолетовом свете.

Этика. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО МГМСУ Минздрава России.

Статистическая обработка данных. Для статистической обработки данных использовался программный пакет БИОСТАТ 4.03 и Statistica release 6.0 for Windows (StatSoft, USA). Полученные результаты оценивали как статистически значимые при значениях $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Мутация N34S была выявлена у 22 больных ХП и у 3 человек контрольной группы, что составило 9,2 и 2,8 %, соответственно; $p < 0,05$ (Рис. 1). При этом гомозигот среди больных ХП также оказалось больше – 5,4 и 0,9 %, соответственно ($p < 0,05$). Мутации в равной степени встречались и у мужчин, и у женщин, что позволило нам не приводить результаты анализа по гендерным отличиям отдельно.

Полученные нами данные о распространенности мутации N34S гена ПИТ в смешанной популяции Москвы и Московской области, в целом, оказались вполне близки к результатам ряда зарубежных исследований [12-14]. В общей выборке больных ХП без акцента на этиологию заболевания, мутация N34S в гене ПИТ была выявлена у 3,9–4,1 % больных ХП [15]. В связи с большой вариабельностью частоты мутации N34S в различных странах, большой интерес для нас представляют работы, выполненные в России, или на генетически близких популяциях. В первом случае мы имеем дело с единичными публикациями, показывающими низкую частоту встречаемости этой мутации в смешанной российской популяции в пределах 1,85–3,06 % у больных ХП [16, 17]. С другой стороны, в генетически близких популяциях отмечается существенно более высокая частота встречаемости мутации N34S, достигающая 10 % у детей с ХП [14] и 28,6 % у взрослых с идиопатическим ХП против 6,5 % в контроле [12]. Возможной причиной пусть небольшого, но все же расхождения данных, является и генетическая гетерогенность населения в разных регионах мира, и гетерогенность самой формы «хронический панкреатит», и критерии диагностики этого заболевания, применяемые в том или ином исследовании, и т.д. В этой связи весьма любопытным может быть наш внутригрупповой анализ частоты мутации N34S у больных с различными этиологическими формами ХП.

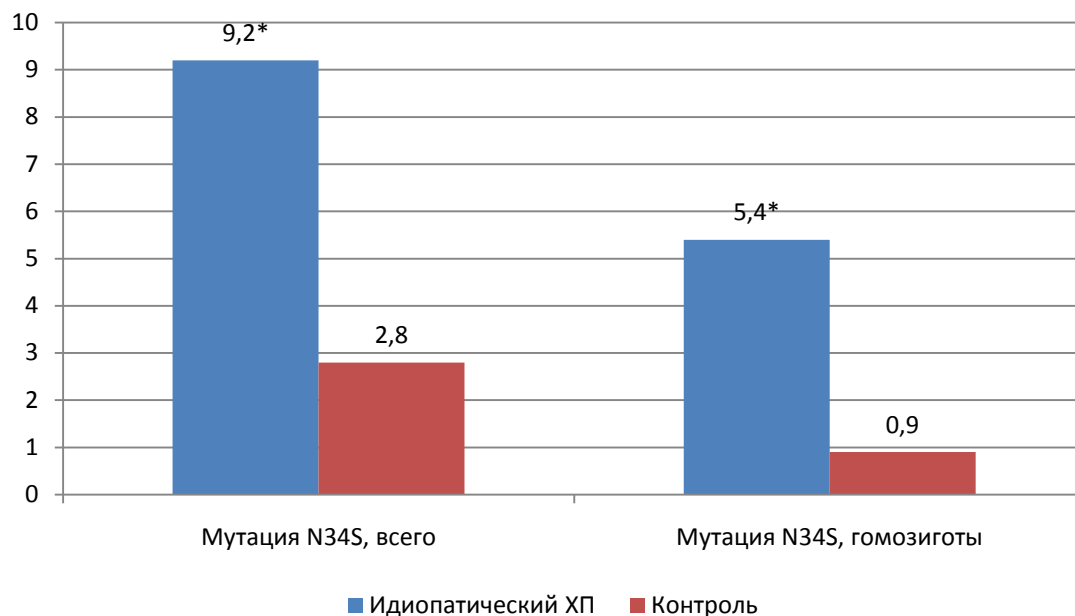


Рис. 1. Частота выявленных мутаций у больных ХП в сравнении с контролем, %;
* - достоверность отличий КГ ($p < 0,05$)

В нашем исследовании, включающем смешанное население Москвы и Московской области, частота гомозиготной мутации гена SPINK1 составила 5,3 %, что сопоставимо с большинством исследований в Европе и США.

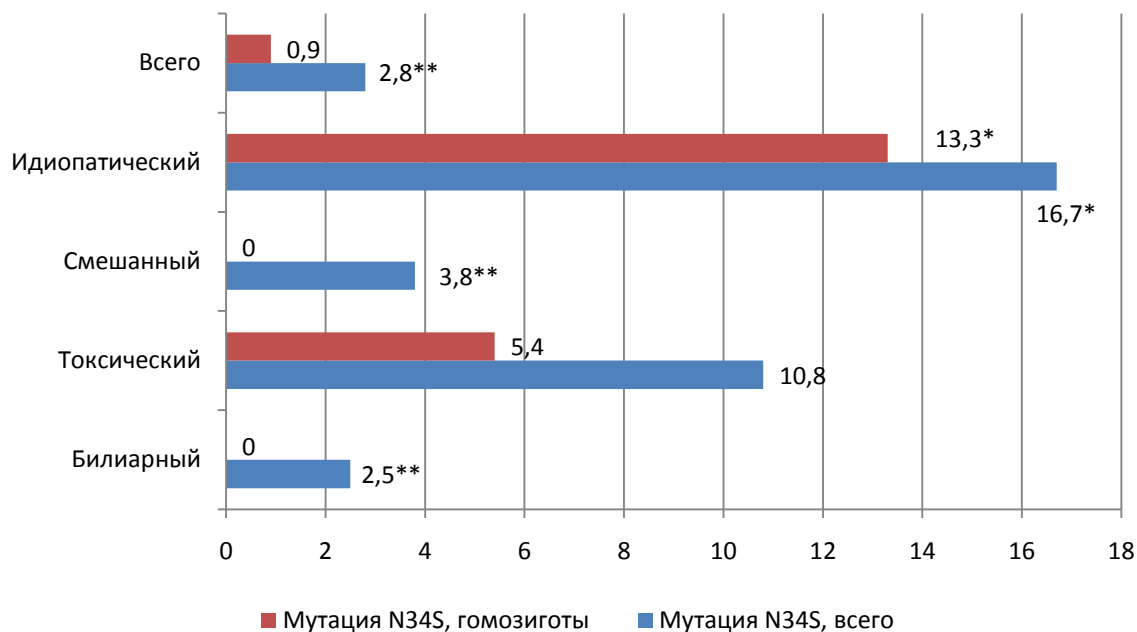


Рис. 2. Частота выявленной мутации N34S у больных различными этиологическими формами ХП; * - достоверность отличий от всех подгрупп ($p < 0,05$), включая контроль, ** - достоверность отличий от средних значений в подгруппах токсического и идиопатического ХП ($p < 0,05$)

Гомозиготное носительство N34S отмечено только 1 человека контрольной группы (0,9 %), что также соответствует данным других исследований (0–2,8 %) [18–20]. При этом, у пациента контроля с выявленной гомозиготной мутацией имелась целая совокупность факторов, вероятно объясняющих факт отсутствия у него признаков ХП – возраст 21 год,

спортивный образ жизни без употребления алкоголя и курения табака, сбалансированный рацион регулярного питания.

Так, частота мутации у больных билиарнозависимым и смешанным панкреатитом и в контроле была одинакова, что предполагает доминирование билиарных механизмов в патогенезе этих форм ХП. Наибольшая частота регистрации мутации N34S была отмечена у больных токсическим, и, особенно, идиопатическим ХП, достигая 16,7 % в целом и 13,3 % для гомозигот (Рис. 2). Действительно, частота мутаций SPINK1 у больных идиопатическим ХП колеблется в пределах до 6,4% во Франции [21] до 25% в Финляндии [22] и США [13]. Такая вариабельность результатов, безусловно, может быть также объяснена генетическими отличиями изучаемых популяций. Однако, более высокая частота регистрации N34S, чем при алкогольном ХП, все же позволяет предполагать, что мутированный ген SPINK1 ведет себя скорее как ген-модификатор болезни. Это отчасти подтверждается результатами исследования, проведенного в Германии и Швейцарии, демонстрирующего прочную ассоциацию генной мутации SPINK1 и развития «раннего» идиопатического ХП [23].

Таким образом, высокая частота регистрации мутации N34S у больных ХП, особенно токсическим и идиопатическим, предполагает значимую роль генетических изменений гена ПИТ в патогенезе ХП у россиян. С другой стороны, в ряде ранее проведенных исследований было показано, что мутация N34S лишь незначительно повышает риск развития ХП у лиц, злоупотребляющих алкоголем относительно лиц, злоупотребляющих алкоголем, но без данной мутации [22, 24]. При этом, существуют данные, свидетельствующие, что эта мутация встречается у 5,8 % [25], 7,8 % [26], 10 % [22] и даже 18 % [12] больных алкогольным ХП, проживающих в различных странах Европы и США. Наибольшая частота выявления мутации N34S у больных алкогольным ХП отмечается в Индии, где она достигает 26,8 % [27]. В то же время, в Южной Корее, частота выявления этой мутации у больных алкогольным ХП составляет всего 2,4 % [28].

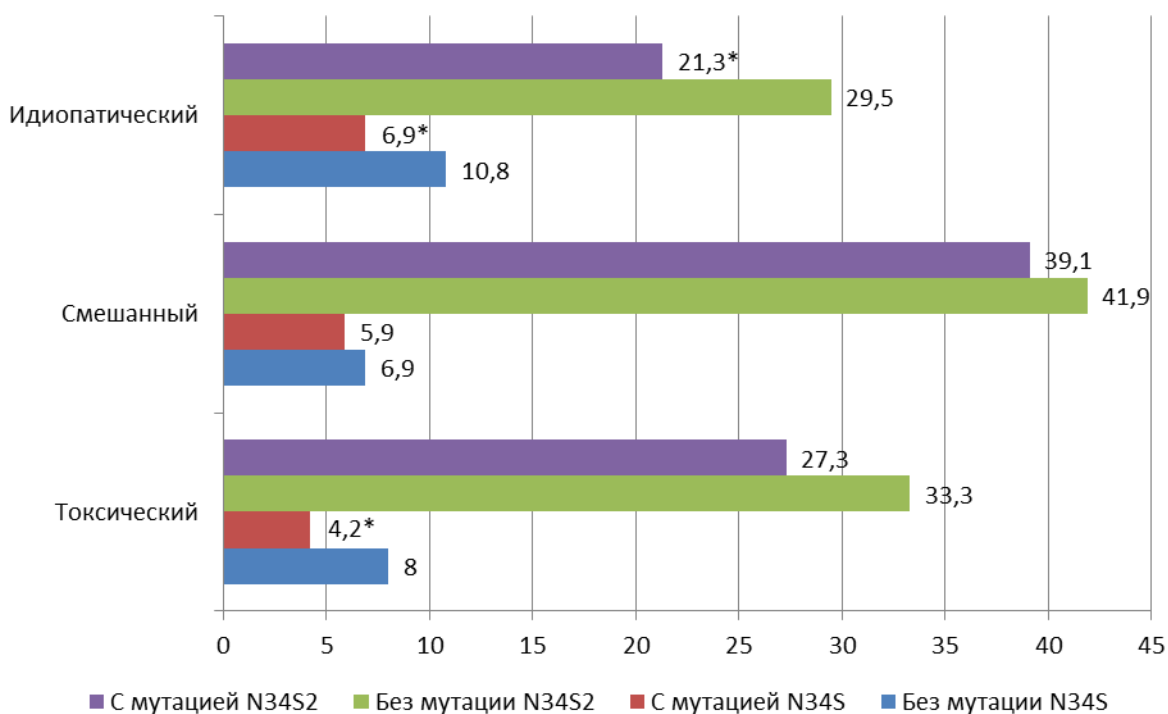
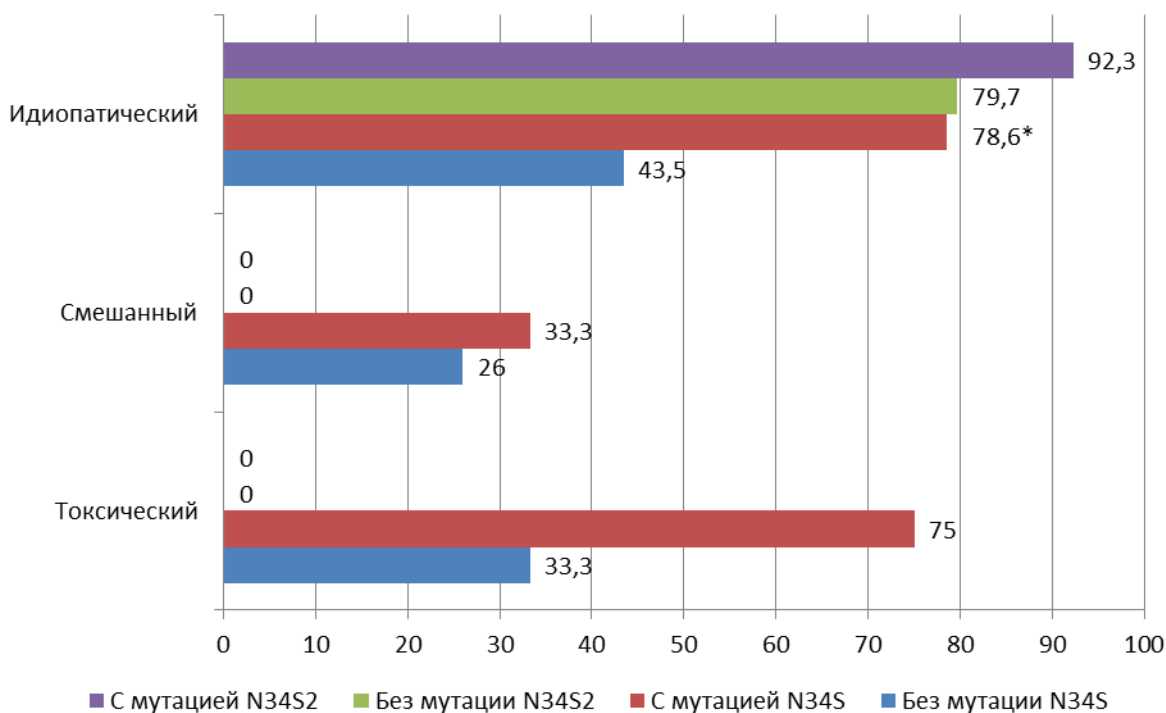


Рис. 3. Возраст клинической манифестации ХП и длительность анамнеза в зависимости от наличия мутации N34S, годы; * - достоверность отличий в подгруппах с наличием мутации от средних значений в подгруппах без мутаций ($p < 0,05$)

Наиболее значимые особенности течения ХП, исходов заболевания и осложнений в

зависимости от наличия мутации N34S представлены рисунками 3 и 4. Какой-либо зависимости наличия единственной мутации N34S в группе больных билиарнозависимым ХП нами не отмечено, что позволило не приводить эти данные.



Выраженный фиброз с уменьшением объема ПЖ, % / Частота осложнений, %

Рис. 4. Частоты осложнений и выраженного фиброза ПЖ с объемным ее уменьшением, %; * - достоверность отличий в подгруппе с наличием мутации от средних значений в подгруппе без мутаций ($p < 0,05$)

Исходя из данных, демонстрируемых рисунками 3-4, необходимо отметить отсутствие какой-либо взаимосвязи мутации N34S с течением билиарнозависимого ХП. Наличие мутации N34S встречалось у лиц с достоверно меньшей длительностью анамнеза ХП, особенно у больных алкогольным ХП. Наличие мутации сказалось на достоверном снижении возраста манифестации идиопатического ХП. Да, действительно, уже более 10 лет доступны данные, что у 20-40% пациентов с ранним началом идиопатического ХП могут присутствовать мутации гена SPINK1 [13], приводящие к дисфункции этого белка, и, как следствие к возможности неконтролируемой интрапанкреатической активации трипсина [2].

До сих пор остается спорным, оказывает ли мутация SPINK1 N34S влияние на клиническое течение ХП. Настоящее исследование с относительно небольшим числом наблюдений и отсутствием длительного проспективного наблюдения пока неспособно убедительно доказать известные ассоциации между наличием изучаемой мутации и тяжестью течения ХП [18, 29], а также возрастом начала манифестации болезни [13]. Корреляционный анализ, проведенный нами между выраженностью симптомов ХП (боль, диарея, стеаторея, ситофобия, трофологическая недостаточность) и наличием гомо- или гетерозиготного носительства мутации N34S не выявил какой-либо зависимости. Однако большая частота встречаемости мутации N34S у больных с осложненными формами идиопатического ХП предполагает повышение риска развития осложнений. У больных идиопатическим ХП с наличием мутации N34S отмечена большая частота выраженного фиброза ПЖ с объемным уменьшением паренхимы органа, однако достоверных отличий при сравнении частот не отмечено. Нам удалось только выявить более высокую и статистически значимую частоту мутации N34S у больных ХП с наличием кальцинатов при

отсутствии взаимосвязи с панкреатической недостаточностью, что было ранее отмечено в отдельных исследованиях [23].

Учитывая тот факт, что у больных билиарнозависимым и смешанным ХП мутация N34S встречалась с частотой, сопоставимой с контролем, а предшествующий анализ не показал каких-либо взаимосвязей с течением ХП, дальнейший анализ рисков (отношения шансов) проведен в подгруппах алкогольного и идиопатического ХП (Рис. 5). Наличие мутации N34S определяет низкий риск развития любой этиологии ХП, умеренный риск токсического ХП, высокий риск идиопатического ХП; низкий риск ранней клинической манифестации ХП любой этиологии, умеренный риск для токсического ХП, высокий риск – для идиопатического ХП. Полученные нами данные условно укладываются в наиболее доказательные результаты крупного метаанализа 24 исследований, включающих 2421 случай ХП (и 4857 контроль), свидетельствующие о высоком риске развития ХП у носителей мутации N34S – ОШ развития ХП достигает 11,00 (95% доверительный интервал (ДИ) 7,59-15,93), а для идиопатического ХП еще выше – 14,97 (95% ДИ 9,09-24,67) [30].

Нами также отмечен умеренный риск низкой эффективности консервативного лечения (комбинированной фармакотерапии) для токсического ХП (ОШ 2,74) и идиопатического ХП (ОШ 2,62); крайне низкий риск развития осложнений для ХП любой этиологии (ОШ 1,11), умеренный риск для токсического ХП (ОШ 3,10), более высокий умеренный риск – для идиопатического ХП (ОШ 5,36); крайне низкий риск тяжелого течения ХП любой этиологии (ОШ 1,11), умеренный риск тяжелого течения для токсического ХП (ОШ 4,18), высокий умеренный риск – для идиопатического ХП (ОШ 9,02). Наличие мутации не сказалось на риска кальцификации для ХП любой этиологии, однако отмечен умеренный риск для токсического ХП (ОШ 3,06), высокий риск – для идиопатического ХП (ОШ 13,47). Аналогично, нами отмечено отсутствие риска развития инкреторной недостаточности для ХП любой этиологии, умеренные риски для токсического ХП (ОШ 3,56) и идиопатического ХП (ОШ 2,77); отсутствие риска развития внешнесекреторной недостаточности для ХП любой этиологии; отсутствие риска эндоскопического и/или хирургического вмешательства для ХП любой этиологии.

Исходя из полученных данных, можно заключить, что ХП – гетерогенное заболевание, на развитие и течение которого оказывают влияние различные экзогенные (курение, злоупотребление алкоголем) и эндогенные факторы (патология билиарного тракта, генетическая предрасположенность). Большое значение в развитии предрасположенности к ХП у курильщиков и лиц, злоупотребляющих алкоголем, играет мутация гена ПИТ N34S, определяя более быстрое развитие ХП, большую вероятность осложнений, тяжелого течения и худшего ответа на консервативное лечение. Наиболее специфичной оказалась группа идиопатического ХП, в которой отмечена максимальная частота данной мутации, наиболее тяжелое и осложненное течение ХП, больший риск неблагоприятных исходов. Хотя роль мутаций гена ПИТ в развитии ХП была оценена в нескольких западных исследованиях [12-15, 30], наше исследование – первое, в котором была изучена частота мутации N34S у больных ХП в Москве и Московской области, и пока единственное в России, в котором удалось доказать, что данная мутация играет существенную роль в развитии, по крайней мере, токсических и идиопатических панкреатитов.

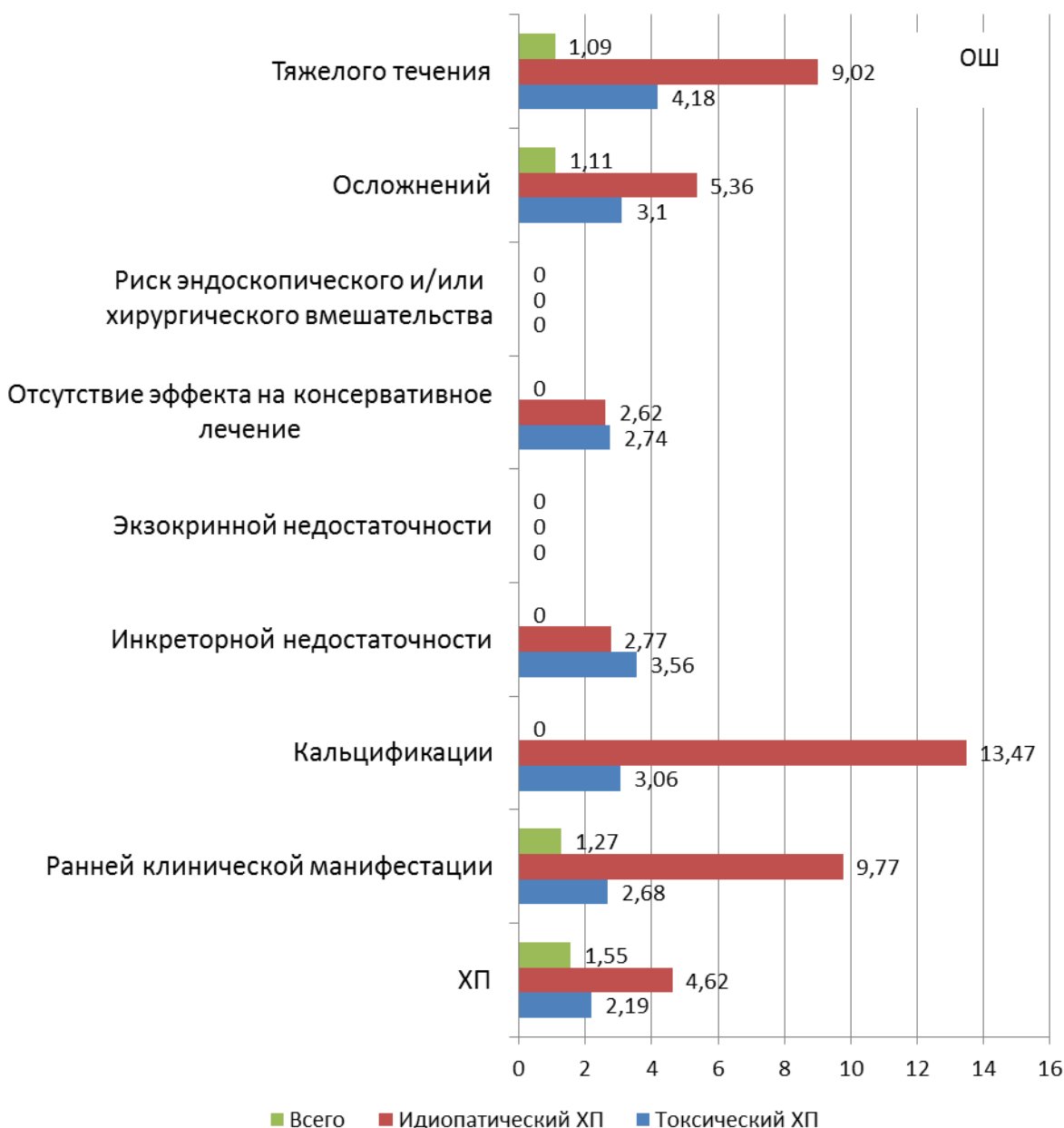


Рис. 5. Риск (ОШ) развития панкреатита, особенностей его течения и осложнений в зависимости от наличия мутации N34S

Заключение. Согласно современным представлениям физиологическая роль SPINK1 заключается в защите ПЖ от чрезмерной активации трипсиногена. Мутации гена SPINK1, ассоциированные с ХП, были обнаружены при всех, за исключением аутоиммунного, формах заболевания. Поскольку мутация N34S нередко встречается у лиц без ХП, маловероятно, что только наличие гомозиготного носительства определит развитие ХП. Таким образом, представляется, что у большинства пациентов со SPINK1-ассоциированным ХП, данная мутация действует как модификатор болезни, либо в составе многогенной модели вместе с другими неидентифицированными генетическими, экзогенными и экологическими кофакторами развития ХП. Продолжение данной работы по изучению спектра соматических мутаций в российской популяции, возможно, подтвердит данное предположение в будущем.

Примечания:

1. Буклис Э.Р. Патологические основы болезней поджелудочной железы и секреция желудка // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2004. №4. С. 60-65.
2. Маев И.В. Болезни поджелудочной железы. В 2-х томах / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый. М.: ОАО «Издательство «Медицина», издательство «Шико», 2008. 976 с.
3. Lerch, M.M. Advances in the etiology of chronic pancreatitis / M.M. Lerch, J. Mayerle, A.A. Aghdassi, C. Budde, C. Nitsche, G. Sauter, M. Persike, A. Günther, P. Simon, F.U. Weiss // *Dig Dis.* 2010. Vol. 28, № 2. P. 324-329.
4. Pitchumoni, C.S. Chronic pancreatitis: a historical and clinical sketch of the pancreas and pancreatitis // *Gastroenterologist.* 1998. Vol.6, №1. P. 24-33.
5. Whitcomb, D.C. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35 / D.C. Whitcomb, R.A. Preston, C.E. Aston, M.J. Sossenheimer, P.S. Barua, Y. Zhang, A. Wong-Chong, G.J. White, P.G. Wood, L.K. Gates Jr, C. Ulrich, S.P. Martin, J.C. Post, G.D. Ehrlich. // *Gastroenterology.* 1996. Vol.110, №6. P. 1975-1980.
6. Braganza, J.M. Chronic pancreatitis / J.M. Braganza, S.H. Lee, R.F. McCloy, M.J. McMahon // *Lancet.* 2011. Vol. 377. P. 1184-1197.
7. Derikx, M.H. Genetic factors in chronic pancreatitis; implications for diagnosis, management and prognosis / M.H. Derikx, J.P Drenth // *Best Pract. Res Clin. Gastroenterol.* 2010. Vol. 24, №3. P. 251-270.
8. Keim, V. Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene / V. Keim, N. Bauer, N. Teich, P. Simon, M.M. Lerch, J. Mössner // *Am. J. Med.* 2001. Vol. 111. P. 622-626.
9. Teich, N. Mutations of the cationic trypsinogen in hereditary pancreatitis / N. Teich, J. Mössner, V. Keim // *Hum. Mutat.* 1998. Vol.12, №1. P. 39-43.
10. Whitcomb, D.C. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation of cationic trypsinogen gene / D.C. Whitcomb, M.C. Gorry, R.A. Preston, W. Furey, M.J. Sossenheimer, C.D. Ulrich, S.P. Martin, L.K. Gates Jr, S.T. Amann, P.P. Toskes, R. Liddle, K. McGrath, G. Uomo, J.C. Post, G.D. Ehrlich // *Nat. Genet.* 1996. Vol.14, №2. P. 141-145.
11. Schneider, A. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease / A. Schneider, J.M. Löhr, M.V. Singer // *J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 42, №2. P. 101-119.
12. Gasiorska, A. The prevalence of cationic trypsinogen (PRSS1) and serine protease inhibitor, Kazal type 1 (SPINK1) gene mutations in Polish patients with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis / A. Gasiorska, R. Talar-Wojnarowska, L. Czupryniak, B. Smolarz, H. Romanowicz-Makowska, A. Kulig, E. Malecka-Panas // *Dig. Dis. Sci.* 2011. Vol. 56, №3. P. 894-901.
13. Pfützer, R.H. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis / R.H. Pfützer, M.M. Barmada, A.P. Brunskill, R. Finch, P.S. Hart, J. Neoptolemos, W.F. Furey, D.C. Whitcomb // *Gastroenterology.* 2000. Vol. 119. P. 615-623.
14. Sobczyńska-Tomaszewska, A. Analysis of CFTR, SPINK1, PRSS1 and AAT mutations in children with acute or chronic pancreatitis / A. Sobczyńska-Tomaszewska, D. Bak, B. Oralewska, G. Oracz, A. Norek, K. Czerska, T. Mazurczak, M. Teisseyre, J. Socha, M. Zagulski, J. Bal // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006. Vol. 43, №3. P. 299-306.
15. Salacone, P. Mutations of pancreatic secretory trypsin inhibitor and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator genes in patients with pancreatitis / P. Salacone, C. Bancone, M. Gallo, A. Sambataro, M. Bardesson, G. Gerbino Promis, P. Salmin, E. Gaia, C. Arduino // *JOP. J. Pancreas (Online).* 2001. Vol.2 (Suppl. 5). P.349.
16. Кучерявый, Ю.А. Генетические особенности различных форм панкреатитов: значение вклада мутаций в генах SPINK1 и CFTR / Ю.А. Кучерявый, Н.В. Петрова, Т.С. Оганесян // Тезисы докладов XI съезда НОГР 1-2 марта 2011 г., Москва. С.114-115.
17. Ямлиханова А.Ю. Основные факторы риска и качество жизни у больных острым и хроническим панкреатитом: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04. Новосибирск, 2010. 148 с.
18. Masamune, A. Differential roles of the SPINK1 gene mutations in alcoholic and nonalcoholic chronic pancreatitis / A. Masamune, K. Kume, T. Shimosegawa // *J. Gastroenterol.* 2007. Vol.42. P.135-140.

19. Mora, J. Genetic mutations in a Spanish population with chronic pancreatitis / J. Mora, L. Comas, E. Ripoll, P. Goncalves, J.M. Queralto, F. Gonzalez-Sastre, A. Farre // *Pancreatology*. 2009. Vol.9, №5. P.644-651.
20. Schneider, A. Limited contribution of the SPINK1 N34S mutation to the risk and severity of alcoholic chronic pancreatitis: a report from the United States / A. Schneider, R.H. Pfitzer, M.M. Barmada, A. Slivka, J. Martin, D.C. Whitcomb // *Dig. Dis. Sci*. 2003. Vol.48. P.1110–1115.
21. Chen, J.M. Mutations of the pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) gene in idiopathic chronic pancreatitis / J.M. Chen, B. Mercier, M.P. Audrezet, O. Raguenes, I. Quere, C. Ferec // *Gastroenterology*. 2001. Vol.120. P. 1061-1063.
22. Lempinen, M. Mutations N34S and P55S of the SPINK1 gene in patients with chronic pancreatitis or pancreatic cancer and in healthy subjects: a report from Finland / M. Lempinen, A. Paju, E. Kempainen, T. Smura, M.L. Kylänpää, H. Nevanlinna, J. Stenman, U.H. Stenman // *Scand. J. Gastroenterol*. 2005. Vol.40, №2. P. 225-230.
23. Truninger, K. Mutations of the serine protease inhibitor, Kazal type 1 gene, in patients with idiopathic chronic pancreatitis / K. Truninger, H. Witt, J. Köck, A. Kage, B. Seifert, R.W. Ammann, H.E. Blum, M. Becker // *Am. J. Gastroenterol*. 2002. Vol.97, №5. P. 1133-1137.
24. Perri, F. Mutation analysis of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene, the cationic trypsinogen (PRSS1) gene, and the serine protease inhibitor, Kazal type 1 (SPINK1) gene in patients with alcoholic chronic pancreatitis / F. Perri, A. Piepoli, P. Stanziale, A. Merla, L. Zelante, A. Andriulli // *Eur. J. Hum. Genet*. 2003. Vol. 11, №9. P. 687-692.
25. Witt, H. Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis / H. Witt, W. Luck, M. Becker, M. Böhmig, A. Kage, K. Truninger, R.W. Ammann, D. O'Reilly, A. Kingsnorth, H.U. Schulz, W. Halangk, V. Kielstein, W.T. Knoefel, N. Teich, V. Keim // *JAMA*. 2001. Vol.285. P.2716-2717.
26. Tukiainen, E. Pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) gene mutations in patients with acute pancreatitis / E. Tukiainen, M.L. Kylänpää, E. Kempainen, H. Nevanlinna, A. Paju, H. Repo, U.H. Stenman, P. Puolakkainen // *Pancreas*. 2005. Vol.30, №3. P. 239-242.
27. Chandak, G.R. Absence of PRSS1 mutations and association of SPINK1 trypsin inhibitor mutations in hereditary and non-hereditary chronic pancreatitis / G.R. Chandak, M.M. Idris, D.N. Reddy, K.R. Mani, S. Bhaskar, G.V. Rao, L. Singh // *Gut*. 2004. Vol.53. P. 723-728.
28. Lee, K.H. Mutation analysis of SPINK1 and CFTR gene in Korean patients with alcoholic chronic pancreatitis / K.H. Lee, J.K. Ryu, W.J. Yoon, J.K. Lee, Y.T. Kim, Y.B. Yoon // *Dig. Dis. Sci*. 2005. Vol.50. P.1852–1856.
29. Keim, V. The course of genetically determined chronic pancreatitis / V. Keim, H. Witt, N. Bauer, J. Rosendahl, N. Teich, J. Mossner // *JOP*. 2003. Vol.4, №4. P.146-154.
30. Aoun, E. Pathways to injury in chronic pancreatitis: decoding the role of the high-risk SPINK1 N34S haplotype using meta-analysis / E. Aoun, C.C. Chang, J.B. Greer, G.I. Papachristou, M.M. Barmada, D.C. Whitcomb // *PLoS One*. 2008. Vol.3, №4. P. 1-8.

УДК 616.37-002

Роль мутаций гена SPINK1 в развитии и прогрессировании хронического панкреатита

¹ Юрий Александрович Кучерявый

² Залина Федоровна Тибилова

³ Дмитрий Николаевич Андреев

⁴ Андрей Владимирович Смирнов

⁵ Игорь Вениаминович Маев

¹ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Российская Федерация

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

Кандидат медицинских наук, доцент

E-mail: roped@mail.ru

² ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Российская Федерация
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1
Аспирант

³ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Российская Федерация
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1
Ассистент

E-mail: dna-mit8@mail.ru

⁴ ФГЛПУ «Поликлиника №2 Минэкономразвития России», Российская Федерация
119192, г. Москва, просп. Ломоносовский, д.43
Врач-гастроэнтеролог

⁵ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Российская Федерация
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1
Член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор
E-mail: proped@mail.ru

Аннотация. Целью исследования явилось определение значения мутаций в гене SPINK1 в развитии и прогрессировании различных этиологических вариантов хронического панкреатита (ХП). В исследование было включено 240 больных ХП, а также 107 здоровых лиц, составивших контрольную группу (КГ). Всем пациентам проводили клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, стандартное копрологическое исследование, иммуноферментный метод определения эластазы-1 в кале, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), ультразвуковое исследование (УЗИ) и/или компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости, а также генетическое исследование по идентификации мутации N34S (AAT>AGT) в гене SPINK1 методом рестрикционного анализа. Мутация N34S была выявлена у 22 (9,2%) больных ХП и у 3 (2,8%) человек КГ. Наибольшая частота регистрации мутации N34S была отмечена у больных токсическим и идиопатическим ХП, достигшая 16,7% в целом и 13,3% для гомозигот. У больных с осложненными формами идиопатического ХП отмечалась достоверно высокая частота идентификации мутации N34S, что предполагает повышение риска развития осложнений заболевания.

Ключевые слова: хронический панкреатит; мутации; панкреатический секреторный ингибитор трипсина; сывороточный ингибитор протеаз Казала 1 типа; SPINK1; N34S.

UDC 61

**Phylogenetically Theory of General Pathology. Nutritive Disturbance
Is the Basis of Metabolic Syndrome Pathogenesis, Overeating Syndrome.
Leptin and Adiponectin Role**

Vladimir N. Titov

Russian Cardiology Research-and-Production Center, Russian Federation
15A, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552

Abstract. Metabolic syndrome (overeating) is a phylogenetically-determined sequence of symptoms with the same pathogenesis. There is only one etiological factor, namely, increased consumption of physiologically optimal food. Enterocytes and omentum fat cells are phylogenetically paracrine-regulated cell community that realizes the biological reactions of exo- and endotrophy. Visceral obesity, high level of unesterified fatty acids (FA), formation of a pool of micellar FA in the blood, integration of these FA into endothelial cell plasma membrane and enlargement of adipocytes are the causes of hydrodynamic hypertension. Toll-like receptors recognize the albumin associates with greater amount of FA than physiologically required as “non-self” and initiate inflammatory process. “Endoplasm stress” forms in lipid-laden cells, protein synthesis (folding) impairs and induces apoptosis-like cell death. Visceral fat is a phylogenetically repository of FA to fulfill the biological function of homeostasis, trophology, endoecology and adaptation; it is regulated at the early level of paracrine communities and is anatomically limited. The subcutaneous fat repository fulfills the phylogenetically late function of locomotion; the repository size is not anatomically limited. Visceral fat cells don't have receptors for phylogenetically late insulin (INS); specialized adipocytes laden with INS and GLUT4 receptors are cells that form the subcutaneous repository. These cells are regulated by phylogenetically late humoral factors at the body level. Leptin is the initiator of humoral hypothalamic regulation of in vivo sized ontogenetically programmed number of visceral INS-insensitive fat cells. It prevents “endoplasm stress” and apoptosis, being designed to regulate the amount of consumed food. Leptin initiates transformation of FA storing from visceral repository into subcutaneous repository. Adiponectin is phylogenetically late humoral hypothalamic regulatory factor that controls optimal number of fat cells in vivo. Its biological role is to regulate the number (proliferation) of insulin-dependent adipocytes in subcutaneous fatty tissue.

Keywords: metabolic syndrome; unesterified fatty acids; fatty cells and adipocytes; leptin and adiponectin.

Введение. Согласно филогенетической теории общей патологии и биологической функции трофологии, физиологичными параметрами питания являются: 1. отношение белки: жиры: углеводы по энергетической ценности как 1:1:1; 2. отношение насыщенные жирных кислот (НЖК): моноеновые (МЖК): ненасыщенные ЖК (ННЖК)+эссенциальные полиеновые ЖК (ЭС ПНЖК) как 1:1:1; 3. содержание пальмитиновой НЖК, среди всех ЖК, не более 15%; 4. отношении ω -3 / ω -6 ЭС ПНЖК не менее 1:5; 5. количество пищи, при котором масса тела остается постоянной [1, 2]. Метаболический синдром (МС), по нашему мнению, - синдром переедания; нарушение только последнего из физиологичных параметров. Пища пациентов с МС физиологична по составу всех ингредиентов, только количество ее больше того, которое необходимо для поддержания постоянно нормальной массы тела. Патогенез МС можно понять только при рассмотрении его в аспекте филогенеза.

1. Становление в филогенезе оментального пула жировых клеток и адипоцитов подкожной жировой ткани

МС посвящены десятки книг и сотни статей; однако изложение его далеко не однозначно. Разночтения начинаются с термина - синдром. Чаще его рассматривают как кластер (сумму) выявленных в клинике симптомов; один симптом порождает ассоциацию с остальными [3]. Вместе с тем, в греческом языке слово синдром составлено из двух слов: *сопутствие и дорога*; с позиций патофизиологии синдром это группа симптомов, которые объединяет единый патогенез. Основу симптомов, которые формируют синдром, основу

клинической картины заболевания, составляет единый патогенез. Руководствуясь первым определением, авторы не задумываются о последовательности симптомов при описании синдрома. При медицинском же понимании синдрома, появление каждого из клинических симптомов (включая изменение количества химических анализов в биологических жидкостях, в плазме крови) соответствует последовательности их роли в патогенезе. И если предлагают расширить симптомокомплекс МС (гиперурикемия), единый патогенез обязателен и для новых симптомов [4].

Согласно Reaven в синдроме X основная роль отведена резистентности к инсулину (ИНС) [5]. В кластер риска включены гипергликемия, гипертриглицеридемия (гиперТГ), низкий холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и артериальная гипертензия (АГ). Позже кластер симптомов МС назван - «смертельный квартет»: висцеральное ожирение, гиперТГ, АГ и гипергликемия. Избыток ТГ в жировых клетках и адипоцитах, является основой нарушенного при МС метаболизма. Предложено выделять ожирение андроида и гиноидного типов; нарушение метаболизма при абдоминальном ожирении более выражено, чем при гиноидном накоплении ТГ в подкожной жировой ткани. Согласно С.М. Лейтесу [6], МС чаще развивается у женщин с оментальным ожирением, гиперТГ при физиологичном уровне спирта ХС, повышении в плазме крови содержания незатерифицированных ЖК (НЭЖК), развитием умеренной АГ, гиперТГ и гипергликемии. Измеряя окружность талии, мы получаем представление одновременно о двух пулах – висцеральном и подкожном депо ЖК.

На ранних ступенях филогенеза группы дифференцированных клеток стали формировать первые, паракринные сообщества (ПС) клеток. Это - структурные и функциональные единицы всех органов. ПС состоят из трех частей: а) функционально специфичные клетки ПС; б) локальный перистальтический насос, который обеспечивает перфузию клеток ПС и в) пул рыхлой соединительной ткани (РСТ); она реализует биологические функции гомеостаза, трофологии, эндэкологии и содержит все клеточные элементы и волокна [7]. Первыми *in vivo* биологическую функцию трофологии (питания), реакции экзо- и эндотрофии стали реализовать ПС энтероцитов.

В ПС энтероцитов на ранних ступенях филогенеза произошло разделение функций: энтероциты стали поглощать и этерифицировать в ТГ экзогенные ЖК; пул РСТ, жировые клетки стали запасать в цитозоле НЖК и МЖК в форме неполярных ТГ. Дальнейшее функциональное, морфологическое, анатомическое совершенствование ПС энтероцитов привело к формированию *in vivo* органов реализации биологической функции трофологии. В них энтероциты (тонкий кишечник) реализуют биологическую реакцию экзотрофии в постпрандиальном периоде, а жировые клетки РСТ (сальник, omentum) – исполняют биологическую реакцию эндотрофии в период сна, при гибернации (зимней спячке) и голодании. Тонкий кишечник + сальник, энтероциты и жировые клетки РСТ стала единой в филогенезе системой реализации биологической функции трофологии, биологических реакций экзо- и эндотрофии. Донором ЖК в биологической реакции эндотрофии являются жировые клетки РСТ сальника. Экзогенные и эндогенные, синтезированные из глюкозы (ГЛЮ) НЖК и МЖК можно быстро этерифицировать в ТГ, запасая их в клетках сальника. Столь же быстро можно мобилизовать ЖК из клеток при липолизе олеиновых и, менее быстро, пальмитиновых ТГ в биологической реакции эндотрофии.

В реализации биологической функции локомоции на более поздних ступенях филогенеза, при начале функции гуморального (гормонального) медиатора ИНС на уровне организма, произошло формирование иного, анатомически не ограниченного пула подкожных адипоцитов. Это пул ЖК с иной функцией; формируют его инсулинзависимые клетки, которые призваны обеспечивать субстратами энергии биологическую функцию локомоции – сокращение поперечнополосатых, скелетных миоцитов. С позиций филогенетической теории общей патологии, жировые клетки РСТ нового, подкожного пула клетчатки на поздних ступенях филогенеза, одновременно с новыми поперечнополосатыми, скелетными миоцитами, кардиомиоцитами и перипортальными гепатоцитами, стали инсулинзависимыми. При экспрессии соответствующих генов, они начали синтезировать и выставлять на плазматическую мембрану рецепторы к ИНС и глюкозные транспортеры 4 (ГЛЮТ4). Это превратило функциональные клетки РСТ, которые запасали и липиды, в специализированные, инсулинзависимые адипоциты. Не исключено, что инсулинзависимой

стала и часть жировых клеток РСТ сальника, как это произошло с перипортальными гепатоцитами. При этом, количество запасенных ЖК в форме ТГ в висцеральном депо (в брюшной полости) может увеличиться лишь незначительно.

Жировые клетки РСТ филогенетически ранних пулов (оментальный пул и пул забрюшинной клетчатки), не реагируют на ИНС. Клетки подкожного жирового депо – это филогенетически поздние, специализированные инсулинзависимые адипоциты. Они формируют депо ЖК в форме ТГ для обеспечения субстратами энергии биологической функции локомоции. Они отличаются от клеток висцеральной жировой ткани: а) механизмами регуляции липогенеза (синтез ЖК) и липолиза (гидролиз ТГ и освобождения НЭЖК), а также б) по составу ЖК, которые этерифицированы в ТГ и в) по позиционной специфичности пальмитиновых и олеиновых ТГ. Это можно понять так, что филогенетически ранний пул висцерального жира в клетках РСТ, способность его быстро запасать и мобилизовать ЖК в форме НЭЖК, *in vivo* используется *ex tempore* – быстро, при первой необходимости. Висцеральный жир в РСТ и секретируемые ими НЭЖК при регуляции на уровне ПС клеток, предназначены, в первую очередь, для реализации биологической функции эндотрофии, биологических функций гомеостаза, эндоэкологии и адаптации. В то же время, специализированные, инсулинзависимые адипоциты пула подкожной жировой ткани, освобождают НЭЖК для реализации биологической функции локомоции. Различается и секреция ими гуморальных медиаторов лептина и адипонектина [8]; функционально они призваны реализовать механизмы обратной связи между паракринными сообществами самого «молодого» *in vivo* пула адипоцитов и организма в целом. И хотя при действии ИНС неспецифичные жировые клетки РСТ стали специализированными адипоцитами и запасают ЖК в форме ТГ, они всегда готовы реализовать биологическую функцию эндоэкологии, биологическую реакцию воспаления. Это произойдет при наличии субстрата – «биологического мусора», который подлежит утилизации *in vivo* при действии оседлых, специализированных макрофагов; они всегда присутствуют в жировой ткани.

2. Синдром передания, структурные, функциональные нарушения жировых клеток, адипоцитов и биологические реакции адаптации in vivo

ПС клеток реализуют: а) биологическую функцию эндоэкологии и реакцию воспаления; б) биологическую функцию адаптации, формирование иммунных реакций и секрецию всех гормонов (за исключением ИНС) в паракринных СК. Напомним, что синтез гуморальных медиаторов, которые мы именуем гормонами, клетки ПС начали задолго до формирования анатомически изолированной системы желез внутренней секреции на уровне организма. И если имеются побудительные причины, биологическая реакция воспаления в жировой ткани развивается пропорционально действию эндогенных флогенов – инициаторов воспаления.

В рамках филогенетически раннего ПС энтероцитов, после реэтерификации короткоцепочечных миристиновых, длинноцепочечных пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линоленовых полярных диглицеридов, все ЖК в форме, вероятно, первичных белок:липидных комплексов, поток лимфы переносит от энтероцитов к клеткам РСТ сальника. В рамках единого ПС энтероцитов, перенос ЖК в форме неполярных ТГ проходит по лимфатическим путям. Лимфоток в ПС, функционально соединяет энтероциты и жировые клетки сальника: энтероциты всасывают ЖК (биологическая реакция экзотрофии), а жировые клетки РСТ сальника депонируют их в форме ТГ, осуществляют липолиз и секретируют ЖК в форме полярных НЭЖК в пул межклеточной среды – биологическая реакция эндотрофии. С ранних ступеней филогенеза и много позже одно паракринное сообщество энтероцитов в биологической функции трофологии, реализует, поочередно, биологическую реакцию экзо- и эндотрофии. Производительность филогенетически самой поздней системы липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), более чем на порядок выше филогенетически более раннего поглощения ЖК в составе ЛПНП путем апоВ-100 рецепторного эндоцитоза [9].

Изменения в реакции эндотрофии в филогенезе явились менее существенными, по сравнению с экзотрофией. В межклеточной среде, секретированные жировыми клетками насыщенные ЖК и МЖК в форме полярных НЭЖК, как и миллионы лет ранее, связывает АЛБ. На мембране клеток НЭЖК из комплексов с АЛБ «извлекает» более гидрофобный

белок клатрин; далее клетки поглощают НЭЖК+клатрин путем жидкостного пиноцитоза в составе эндосом. Несмотря на много стадий и белков-посредников, клетки быстро поглощают НЭЖК, однако не активно, а только активировано [10].

Наиболее важным функциональным совершенствованием биологической реакции эндотрофии явилось: а) превращение многофункциональных жировых клеток РСТ в специализированные адипоциты, синтез ими рецепторов к ИНС и б) формирование второго, после висцерального, подкожного пула адипоцитов и депо запасания НЖК + МЖК в форме пальмитиновых и олеиновых ТГ. Размеры этого пула не ограничены анатомически и регулируются биологическими регуляторами на уровне организма. Самый поздно сформированный пул клеток *in vivo* – это инсулинзависимые адипоциты и подкожный пул жировой ткани. Наличие *in vivo* двух филогенетически, функционально разных пулов клеток для реализации биологической функции трофологии (пул инсулиннезависимых висцеральных жировых клеток и пул инсулинзависимых подкожных адипоцитов), регуляция их на разных уровнях *in vivo* и составляет основу инсулинорезистентности (ИР) и патогенеза МС, синдрома переедания. У ребенка в раннем постнатальном периоде количество жировых клеток в сальнике невелико, но постепенно увеличивается; число жировых клеток становится «запрограммированным» в позднем постнатальном периоде, в 11-12 лет и далее не возрастает. Количество жировых клеток РСТ в сальнике и брюшинной клетчатке онтогенетически индивидуально; переедание в детском возрасте может сделать число висцеральных жировых клеток большим, инициировать избыточным количества поглощаемой пищи; ребенка можно «раскормить». Таким образом, количество жировых клеток в брюшной полости в рамках становления биологической функции трофологии, запрограммировано в онтогенезе и позже увеличено быть не может.

3. Эндоплазматическая сеть, рибосомы, незавершенный фолдинг белков, накопление ТГ и эндоплазматический стресс

Депонирование липидов в клетках РСТ начитается с формирования мелких гранул, которые располагаются в цитозоле среди физиологично локализованных внутриклеточных органелл; большую часть цитозоля занимает эндоплазматическая сеть [11]. Она представлена двумя типами мембран: шероховатые (гранулярные) и гладкие. Вместе они составляют внутриклеточную структуру, которая объединяет все органеллы в единое целое и является, по сути, динамичным скелетом клетки. Мембраны шероховатой эндоплазматической сети имеют множество рибосом, в которых, происходит синтез белков. Жировые клетки РСТ сальника при депонировании ЖК, при переедании накапливают максимальное количество ТГ; постепенно формируется одна столь большая капля липидов, что для остальных органелл места практически не остается [12]. Афизиологичное количество накопленных ТГ можно считать проявлением одной из сторон многогранного феномена липотоксичности. На **рис. 1** приведена растровая электронная микроскопия (А) наполненных ТГ жировых клеток, между которыми располагаются коллагеновые, эластичные волокна, единичные фибробласты и макрофаги. В жировых клетках практически нет цитозоля (В) и выражено стесненная в объеме эндоплазматическая сеть располагается рядом с большой, единой, гомогенной каплей физиологичных пальмитиновых и олеиновых ТГ (С). Ниже изображен адипоцит с деформированной эндоплазматической сетью (D), с нарушением метаболизма в состоянии «эндоплазматического стресса» [13]; клетка начинает усиливать синтез и секрецию гуморального медиатора адипоцитов - адипонектина.

Большая липидная капля ТГ в жировых клетках и адипоцитах выражено нарушает функцию органелл, особенно эндоплазматической сети; физиологично эта сеть занимает почти весь цитозоль клеток. Это является причиной формирования «эндоплазматического стресса», незавершенного фолдинга – синтеза белков с нарушенной конформацией (пространственной формой), без активной третичной и четвертичной структуры [14].

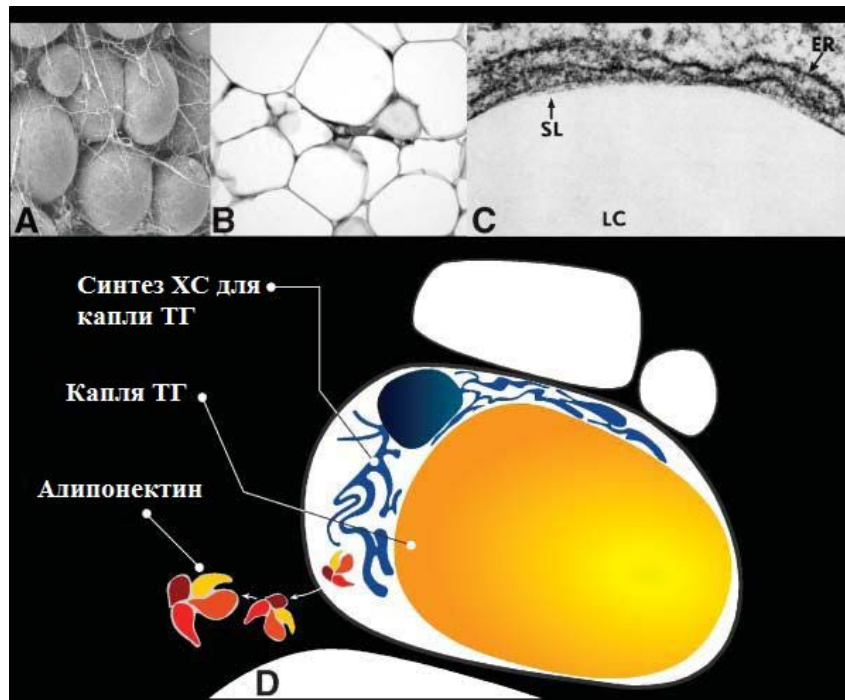


Рис. 1. Морфологические особенности перегруженных физиологическими ТГ жировых клеток, адипоцитов и происходящие при этом нарушения структуры и функции. Пояснения в тексте

Афизиологичная функция рибосом на мембранах шероховатой эндоплазматической сети явилось основой того, что часть секретированных жировыми клетками РСТ белков лишены активности. Происходит это в силу невозможности для рибосом сформировать на деформированных мембранах эндоплазматической сети правильное сворачивание (фолдинг) полипептидных цепей, их третичную и четвертичную структуру. Синтезированные белки после выхода из рибосом для обретения биологической (каталитической) активности, должны быть уложены в стабильные трехмерные структуры. Вот это-то и не происходит [15].

Нарушение фолдинга протеинов является условием активации на аутокринном уровне биологической реакции воспаления с целью поддержать «чистоту» матрикса цитозоля. «Замусоривание» цитозоля афизиологичными протеинами на аутокринном уровне запускает биологическую реакцию апоптоза и гибель клеток. Конечными продуктами этого являются тельца апоптоза; они «замусоривают» пул межклеточной среды вначале паракринных СК, а далее и организма, активируют биологическую функцию эндоэкологии и запускают биологическую реакцию воспаления [16]. Согласно филогенетической теории общей патологии, реакцию воспаления инициируют эндогенные флогены (денатурированные белки) – «биологический мусор» *in vivo*, а реализуют воспаление функциональные фагоциты – оседлые макрофаги, в том числе и в жировой ткани [17]. В них *in situ* превращаются моноциты гематогенного происхождения, когда они *per diapidesis* выходят из кровотока в ткани, в пул межклеточной среды и исполняют обязанности макрофагов [18].

Развитие *in vivo* биологической реакции воспаления можно проследить на основании содержания в межклеточной среде первичных (про- и противовоспалительные цитокины) и вторичных медиаторов биологической реакции воспаления (С-реактивный белок) [19]. Это типично как для перегрузки физиологическими ТГ висцеральных жировых клеток РСТ, так и инсулинзависимых адипоцитов в пуле подкожной жировой ткани. Как же при накоплении в жировых клетках РСТ висцеральной клетчатки избытка ЖК, содержание их можно понизить, если уменьшить пассивное поглощение ЖК клетками невозможно?

Максимальная загрузка ЖК в форме ТГ всех жировых клеток висцерального депо вынуждают их усиленно избавляться от ЖК. Клетки формируют повышенную реакцию на

норадреналин при секреции его в нервных окончаниях симпатической вегетативной нервной системы. Фосфорилирование гормонзависимой липазы и действие специфического белка перилипина [20], активируют гидролиз ТГ; клетки секретируют в кровь максимальное (физиологично избыточное) количество НЖК+МЖК в форме НЭЖК. Структура липидных капель цитозоля в жировых клетках и адипоцитах во многом сходна [21]. Перилипин – специфичный белок липидных капель участвует как в формировании одной большой капли липидов из малых, так и в деструкции ее с образованием мелких капель, увеличивая количество освобожденных НЭЖК [22]. Каждая капля липидов в цитозоле окружена монослоем из фосфолипидов (ФЛ) и перилипина.

3. Регуляция окисления митохондриями ЖК и ГЛЮ на аутокринном уровне

В отличие от стереоспецифичной постгепариновой липопротеинлипазы в плазме крови, гормонзависимая липаза гидролизует ТГ сразу на четыре полярные молекулы: три НЭЖК и спирт глицерин. Содержание НЭЖК в крови при активации липолиза в висцеральной жировой ткани может возрастать в 4-6 раз, до 5,0 и более при физиологичных значениях 0,5-0,8 ммоль/л. НЭЖК в плазме крови связывает липидпереносящий белок альбумин (АЛБ); концентрация его составляет 0,5 ммоль/л. Каждая молекула АЛБ специфично связывает 2 молекулы С 16 и С 18 ЖК; при этом повысить содержания АЛБ в плазме крови невозможно. В этих условиях НЭЖК формируют в плазме крови два пула ЖК: а) физиологичный пул НЭЖК+АЛБ и афизиологичный пул свободных ЖК (СЖК) [23]. Последние формируют в крови прямые мицеллы; стабильность их в водной среде обеспечивает гидратное окружение, оболочка из воды, **рис. 2**. Освобожденный при гидролизе ТГ трехатомный спирт глицерин также оказывается в плазме крови.

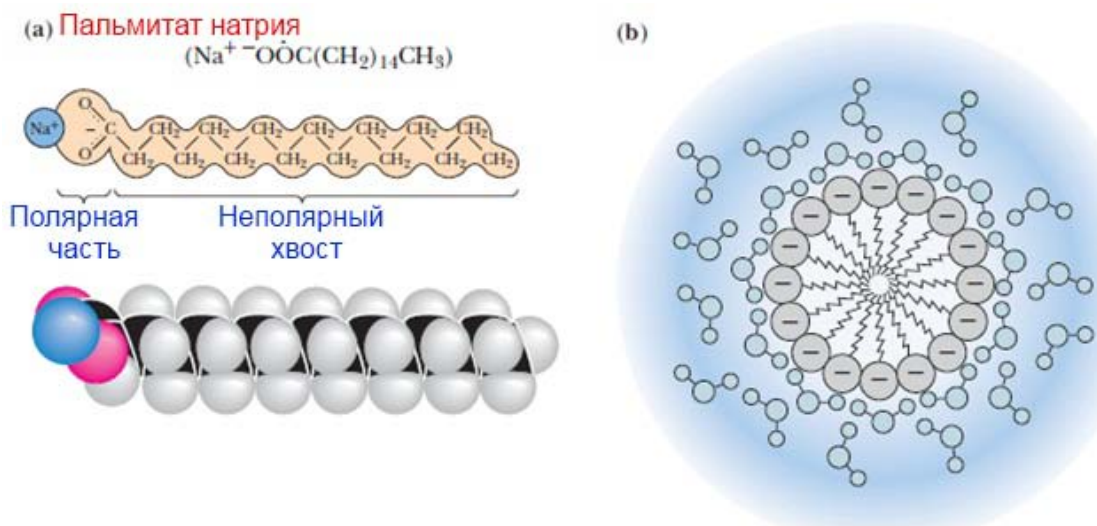


Рис. 2. НЭЖК в плазме крови, которые не связывает АЛБ, становятся СЖК; они спонтанно формируют мицеллярные структуры

Гидрофобные мицеллы из СЖК встраиваются в плазматическую мембрану эндотелия, формируя в ней афизиологичные, длительно функционирующие гидрофильные поры [24]. Согласно рис. 3, в плазматической мембране всегда есть гидрофобные поры между молекулами ФЛ. Они малоактивны и количество спонтанно, афизиологично входящих в цитозоль Na^+ и Ca^{++} и выходящих ионов K^+ требуют активации клеточной помпы - $\text{Na}^+, \text{K}^+, \text{ATP}$ -азы для удаления Na^+ и возвращения в цитозоль K^+ . Повышение в цитозоле концентрации Ca^{++} и Na^+ нарушает метаболизм митохондрий на аутокринном уровне и функцию эндотелий (поток) зависимой вазодилатации на уровне организма. Вхождение в цитозоль иона Na сопровождают 7 мол. H_2O в форме гидратной оболочки; это: а) увеличивает высоту плоского эндотелия; б) уменьшает просвет артериол мышечного типа; в) повышает периферическое сопротивление кровотоку в дистальном отделе артериального русла и г) нарушает параметры микроциркуляции. Нарушение метаболизма тканей и гипоксия с уровня сосудодвигательного центра (в рамках биологической функции адаптации, реакции компенсации) инициируют повышение гидродинамического давления в

проксимальном отделе артериального русла; это восстанавливает нарушенную микроциркуляцию. Это те механизмы, которые изложили авторы при описании мембранной теории АГ [25]. Так, мы полагаем, последовательно: а) переизбыток; б) депонирование афизиологического количества НЭЖК+МЖК в форме ТГ в жировых клетках сальника и формирование висцерального ожирения; в) секреция в кровь избытка СЖК и образование мицелл; г) встраивание мицелл в мембрану эндотелия; д) формирование липидных, гидрофильных пор; е) нарушение состава ионов цитозоля эндотелия при вхождении избытка Na^+ и потере K^+ , сужение просвета артериол мышечного типа; ж) нарушение функции эндотелий (поток) зависимой вазодилатации; з) повышение периферического сопротивления кровотоку в дистальном отделе; и) компенсаторное повышение гидродинамического давления в проксимальном отделе артериального русла и формируется повышение АД при МС, при синдроме переизбытка.

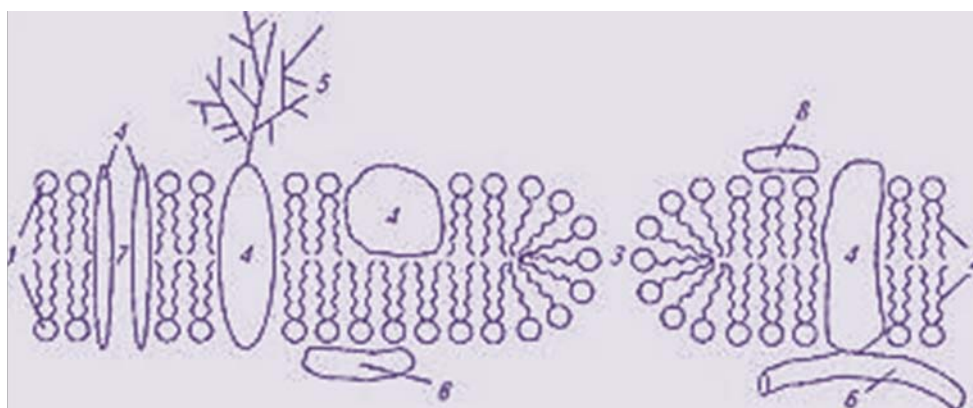


Рис. 3. Формирование в бислоидной структуре ФЛ гидрофильной липидной поры из СЖК. 1- ФЛ; 2 - СЖК; 3 - гидрофильная липидная пора; 4 - интегральные белки; 5 - гликокаликс; 6 - элемент цитоскелетона; 7 - гидрофобная пора; 8 - белок цитозоля

Согласно филогенетической теории общей патологии, на ступенях филогенеза, за миллионы лет до синтеза ИНС, сформировалось биологическое предпочтение (последовательность) в окислении субстратов: митохондрии не начнут использовать в цикле Кребса ацетил-КоА, образованный из ГЛЮ, пока есть возможность метаболизировать ацетил-КоА из ЖК. Ко времени синтеза ИНС, регуляция метаболизма ГЛЮ миллионами лет ранее была завершена; места для ИНС в регуляции не осталось. В то же время, ГЛЮ это тоже субстрат для окисления скелетными миоцитами, для синтеза АТФ и реализации биологической функции локомоции. Позднее в филогенезе действие ИНС реализовано, в первую очередь, в регуляции метаболизма ЖК.

Чтобы активировать окисление митохондриями ГЛЮ, ИНС лишает их возможности окислять ЖК. Действуя в реализации биологической реакции экзотрофии, после приема пищи, ИНС: а) ингибирует гидролиз ТГ в инсулинзависимых адипоцитах; б) понижает содержание НЭЖК в межклеточной среде и в цитозоле и в) «вынуждает» клетки окислять ГЛЮ. При МС, как бы активно ИНС не ингибировав гидролиз ТГ в инсулинзависимых адипоцитах, инсулиннезависимые жировые висцеральные клетки, особенно при образовании локальных очагов эндогенной биологической реакции воспаления, будут продолжать секретировать НЭЖК. Независимо от источника НЭЖК, клетки не будут окислять ГЛЮ, пока в цитозоле есть НЭЖК в ассоциации с АЛБ.

Физиологично, специфично АЛБ, в гидрофобных карманах между тремя доменами, связывает две НЭЖК не длиннее С 18. Но на поверхности АЛБ как универсального переносчика, имеется еще 5 мест низкоаффинного связывания; часть из них при конкуренции лигандов может быть так же занята НЭЖК; при этом образуются афизиологичные комплексы АЛБ+НЭЖК. Содержание в крови АЛБ+>2 НЭЖК придает комплексу физико-химическое

сходство с липополисахаридами, токсинами Грам-отрицательных бактерий [26]. Состоят они, в частности, из протеина А и нескольких НЖК (С 14:0 миристиновая и С 16:0 пальмитиновая). Вероятно, с афизиологичным АЛБ ассоциируется протеин первой линии защиты – белок связывающий липополисахариды, содержание его в крови это часть системы врожденного иммунитета. Перегруженный ЖК альбумин с несколькими (3-4 НЖК), Толл-подобные рецепторы иммунокомпетентных клеток, которые призваны дифференцировать *in vivo* все белки по принципу «свой – не свой», распознают такие комплексы как «не свои», как биологический «мусор» и, активируя биологическую функцию эндозеологии, запускают биологическую реакцию воспаления, синдром системного воспалительного ответа. Точечная мутация в структуре гена, выбивание его и выпадение функции Толл-подобных рецепторов-4 исключает развитие индуцированной перееданием биологической реакции воспаления в висцеральной жировой ткани [27].

Формирование на поздних ступенях филогенеза функционально столь сложного, опосредованного активностью ферментов, рецептора к ИНС на мембране инсулинзависимых клеток [28], создает дополнительные трудности в реализации действия ИНС. Нарушение восприятия сигнала ИНС формирует гликопению в цитозоле и на уровне ПС клеток активирует липолиз. После связывания ИНС с рецептором следует выставление на мембрану дополнительного количества ГЛЮТ4; активированное поглощение клетками ГЛЮ возрастает пропорционально гликопении и градиенту концентрации ГЛЮ межклеточная среда → цитозоль. Это проявляется только в инсулинзависимых клетках, в первую очередь, в скелетных миоцитах. В филогенезе действию ИНС предшествовал инсулиноподобный фактор роста-1, но действие его являлось анаболическим [29].

3. Лептин и адипонектин – гуморальные регуляторы механизма обратной связи, размеров жировых клеток и числа адипоцитов in vivo

Рассмотрение патогенеза МС с позиций филогенетической теории общей патологии дает представление о различии становления в филогенезе и разной биологической роли висцеральной и подкожной жировой клетчатки. На ранних ступенях филогенеза ПС энтероцитов сформировалось для реализации биологической функции трофологии, биологических реакций экзотрофии (всасывание ЖК энтероцитами) и эндотрофии (секреция ЖК жировыми клетками РСТ). В биологической реакции экзотрофии в энтероцитах происходит ресинтез в ТГ принятых с пищей ЖК, а в гепатоцитах синтез ЖК *in situ de novo* из углеводов пищи и запасание их в жировых клетках сальника [30]. В биологической реакции эндотрофии происходит гидролиз запасенных в жировых клетках ТГ, секреция в кровоток НЭЖК, поглощение всеми клетками *in vivo*, синтез в митохондриях АТФ для обеспечения энергией реакций метаболизма.

Часть НЭЖК из внутрисосудистого пула межклеточной среды поглощают гепатоциты, этерифицируют ЖК в ТГ, после чего апоВ-100 связывает ТГ в состав филогенетически более ранних ЛПНП. Параметры паракринного сообщества энтероцитов отработаны на ранних ступенях филогенеза, при жизни в третьем мировом океане, когда переедание было практически недостижимо [31]; запастись ЖК *in vivo* было негде. Вся регуляция биологической функции трофологии, как экзотрофии, так и эндотрофии, локализована на уровне паракринных сообществ. Регуляция только последней из функций – локомоции, включая систему ИНС, и подкожное жировое депо адипоцитов, реализована на уровне организма.

На поздних ступенях филогенеза при становлении функции локомоции (движение за счет поперечнополосатой, скелетной мускулатуры) произошло формирование системы ИНС. Роль ИНС – энергетическое обеспечение биологической функции локомоции, включая формирование нового депо жировой ткани, запаса субстратов для скелетных миоцитов - НЖК+МЖК в форме ТГ. При становлении функции локомоции произошло формирование и замкнутой системы кровообращения; она представлена филогенетически ранним, дистальным отделом артериол мышечного типа (локальные перистальтические насосы ПС) и поздним в филогенезе проксимальным отделом - сердце + артерии эластического типа. Для реализации биологической функции локомоции, ИНС сформировал *in vivo* пул инсулинзависимых клеток. Все они стали синтезировать и выставлять на мембрану рецепторы к ИНС и ГЛЮТ4. Для запасаения субстратов энергии для функции локомоции, на поздних ступенях филогенеза произошло: а) формирование пула адипоцитов подкожной жировой ткани и б) системы ЛПОНП; это высокопроизводительная система предназначена для запасаения, главным

образом, в адипоцитах только НЖК+МЖК. Эти ЖК в форме пальмитиновых и олеиновых ТГ, сформированные гепатоцитами, поглощают в составе ЛПОНП путем апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза, в основном, инсулинзависимые скелетные миоциты.

Различия между висцеральным и подкожным пулом жировой ткани *in vivo* состоят в следующем.

1. Филогенетически ранний пул висцеральных жировых клеток это часть ПС энтероцитов; он реализует *in vivo* биологическую функцию трофологии (питания), биологические реакции экзо- и эндотрофии. Поздний в филогенезе подкожный пул адипоцитов призван реализовать биологическую функцию локомоции. Синдром *Berardinelli*, при котором *in vivo* практически нет пула адипоцитов при физиологическом состоянии пула висцеральных жировых клеток, является тому аутосомно-рецессивным подтверждением.

2. Висцеральное депо ЖК – часть ПС энтероцитов и представлено клетками РСТ, которые функционально накапливать ЖК в форме ТГ. На уровне паракринного сообщества клетки РСТ регулируют все биологические функции и реакции метаболизма; делать это они продолжают и в висцеральном пуле сальника. На поздних ступенях филогенеза, ИНС экспрессировал синтез жировыми клетками РСТ рецепторов к ИНС, ГЛЮТ4 и превратил их в специализированные адипоциты. Функция адипоцитов регулирована, как и сам ИНС, на уровне организма в рамках биологической функции локомоции.

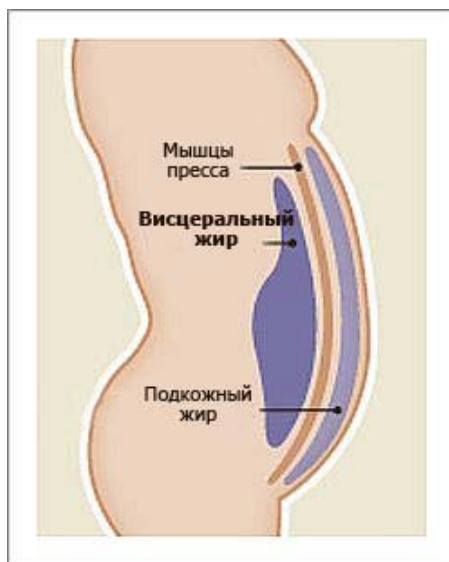


Рис. 4. Два филогенетически, анатомически и функционально разные депо жировой ткани – висцеральный и подкожные пулы

3. Жировые клетки висцерального пула являются филогенетически ранними и рецепторов к ИНС не имеют. Возможно, что у части жировых клеток сальника и появились рецепторы к ИНС, как у перипортальных гепатоцитов, однако чувствительность жировых клеток сальника к ИНС (ингибирование липолиза) всегда является низкой. В то же время, ИНС регулирует все параметры метаболизма адипоцитов *in vivo*.

4. Ни энтероциты, ни клетки висцеральной жировой клетчатки не могут оказать влияния на превращения экзогенных ЖК, поступивших с пищей; в жировом депо происходит накопление всего количества С 16:0 пальмитиновой НЖК в пище; уменьшить депонирование практически невозможно. Это определено тем, что филогенетически ранняя стеарил-КоА-десатураза-1 может превратить в С 16:1 пальмитолеиновую МЖК только малое количество С 16:0 пальмитиновой НЖК. И если пища содержит афизиологичное количество пальмитиновой НЖК, то столь же афизиологичными оказываются и пальмитиновые ТГ в висцеральных жировых клетках как пальмитоил-пальмитоил-олеат, олеил-пальмитоил-пальмитат и пальмитоил-пальмитоил-пальмитат, трипальмитат.

5. ИНС определяет и «качественные» параметры ТГ, которые депонированы в адипоцитах подкожного депо. При физиологическом действии ИНС и экспрессии стеарил-КоА-десатуразы-2,

гормон инициирует превращение всей синтезированной в гепатоцитах из ГЛЮ *in situ de novo* С 16:0 пальмитиновой НЖК в ω -9 С 18:1 олеиновую кислоту с образованием олеиновых ТГ как пальмитоил-олеил-пальмитат, олеил-олеил-пальмитат и олеил-олеил-олеат. Скорость гидролиза олеиновых ТГ в подкожной жировой ткани намного выше, чем пальмитиновых ТГ. Однако, при резистентности гепатоцитов к ИНС, когда вся синтезированная из ГЛЮ пальмитиновая НЖК физиологично не превращается в олеиновую, гидролиз ТГ в подкожных адипоцитах становится медленным. Это инициирует пальмитиновый вариант метаболизма ЖК и постоянный, потенциальный дефицит *in vivo* энергии, снижение уровня синтеза АТФ.

6. Висцеральные жировые клетки поглощают НЖК, МЖК и ННЖК путем апоВ-100 рецепторного эндоцитоза в филогенетически ранних ЛПНП; подкожные адипоциты поглощают ЖК в форме ТГ путем апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза. Количество ЖК в форме ТГ, которые переносят к клеткам филогенетически поздние ЛПОНП, во много раз больше, чем филогенетически ранние ЛПНП.

7. Пул филогенетически ранней висцеральной пул анатомически ограничен объемом брюшной полости и число жировых клеток в онтогенезе запрограммировано с возраста 11–12 лет; позже число их уже не увеличивается. Число подкожных адипоцитов анатомически не ограничено и при нарушении регуляции на уровне организма, функции нейро-эндокринной системы может увеличиться значительно.

8. Заполнение жировых клеток и адипоцитов ЖК в форме ТГ происходит последовательно тому, что и в филогенезе; вначале оментальный пул, далее подкожный. *In vivo*, можно обоснованно полагать, функционирует система гуморальных медиаторов, которые регулируют функцию филогенетически раннего и позднего в филогенезе жирового депо.

9. Эволюционно, физико-химически, миллионами лет на уровне аутокринной регуляции определились оптимальные размеры клеток. Это в полной мере относится и к висцеральным клеткам жировой ткани, которые, как и все клетки в биологической функции трофологии являются субстратзависимыми. Желание *in vivo* депонировать большее количество гидрофобных ТГ не может превысить величину биологического, анатомического и физико-химического оптимума. Мы обоснованно полагаем, что *in vivo* реализованы гуморальные механизмы, которые регулируют оптимальный объем клеток, в частности, филогенетически ранних висцеральных клеток жировой ткани. Биологическое предназначение этих механизмов – физиологичными методами на уровне организма уменьшить количество потребляемой пищи и уменьшить размеры висцеральных жировых клеток.

10. Запасание субстратов для реализации биологической функции локомоции в адипоцитах подкожной жировой ткани тоже не может быть беспредельными. Вне сомнения *in vivo* функционируют механизмы, которые регулируют оптимальное число клеток; в первую очередь, адипоцитов подкожного жирового депо. Основное условие – физиологично уменьшить индукцию субстратом, заблокировать избыточное потребление пищи и увеличить окисление ЖК в реакциях, которые происходят параллельно окислению ЖК в митохондриях, увеличив при этом потребление ЖК. Если сделать это не удастся, гуморальные регуляторы на уровне организма запускают физиологичный процесс гибели клеток по типу апоптоза. Результатом этого является формирование биологической реакции воспаления и синдром системного воспалительного ответа.

Самый эффективный способ уменьшить размеры висцеральных жировых клеток и количество подкожных адипоцитов – усиление потребления ЖК скелетными миоцитами при высокой физической активности, при реализации биологической функции локомоции. Биология миллионы лет в филогенезе совершенствовала биологическую функцию локомоции, которую все в большей мере *Homo sapiens* игнорирует. У человека есть биологическое право – потреблять с пищей, что он хочет и сколько хочет; но у него есть и биологическая обязанность – все съеденное истратить. Таков суть братия, во узах нами содержащаяся.

11. Поскольку пул адипоцитов подкожной жировой ткани сформировался на поздних ступенях филогенеза, регуляция его на уровне организма и взаимодействие с филогенетически более ранним пулом висцеральных жировых клеток, который регулирован в ПС клеток, может происходить только гуморальным путем. Реализовать регуляцию можно только на уровне организма путем нейросекреции в ядрах гипоталамуса и эндокринной системы – гуморальной системе регуляции на уровне организма [32].

Мы полагаем, что филогенетически поздний лептин является гуморальным медиатором обратной связи на уровне организма; призван он отслеживать оптимальные размеры филогенетически ранних [33], запрограммированных в онтогенезе висцеральных жировых клеток. Происходит это путем снижения индукции субстратом, уменьшения чувства голода. Неэффективность этого механизма обратной связи влечет за собой висцеральное ожирение [34], высокое содержание в межклеточной среде пула НЭЖК и СЖК в форме мицелл, повышение АД, гиперТГ, гипергликемию, гиперинсулинемию и ИР [35], т. е. МС, синдром переедания. Одновременно гуморальный медиатор адипоцитов подкожной жировой клетчатки - адипонектин, опять-таки на уровне организма, призван, при реализации также механизма обратной связи, мы полагаем, регулировать *in vivo* оптимальное количество клеток [36], чаще адипоцитов в подкожном жировом депо. Несостоятельность функции адипонектина и механизмов прямой и обратной связи на уровне гипоталамуса и эндокринной системы заложена в патогенез синдрома ожирения [37]. Нейросекреторную же систему гипоталамус + железы внутренней секреции рационально рассматривать как вариант репликации филогенетически ранней гуморальной регуляции с уровня ПС клеток на поздние ступени филогенеза, на уровень организма.

Рассматривая особенности метаболических пандемий в странах средиземноморья, можно видеть, что значительное снижение частоты атеросклероза все-таки сочетается с высокой частотой МС [38]. Это означает, что сама совершенная антиатерогенная диета может способствовать развитию МС, если количество пищи превышает параметры физиологии [39]. Происходит в тех случаях, когда самой совершенной по составу ЖК, самой антиатерогенной пищи оказывается больше, чем физиологические потребности организма. Метаболический синдром - сформированный в течение миллионов лет, на многих ступенях филогенеза, синдром переедания физиологичной по всем параметрам пищи, за исключением ее количества. Это и составляет основу лечения и профилактики метаболического синдрома – ограничение индукции физиологичным субстратом [40]. Эффективных механизмов противостояния перееданию *in vivo* на ступнях филогенеза не создано. Эффективной в данной ситуации может оказаться только биологическая функция интеллекта. Если переедание длится годами, в определенном числе наблюдений, одной диетотерапии для нормализации индукции субстратом может оказаться явно недостаточно. На повестке дня встанет вопрос о необходимости гипополипидемической терапии [40, 41]. Рациональным может оказаться и медикаментозная коррекция афизиологичной активации липолиза в условиях реализации биологической функции адаптации, биологической реакции стресса, когда избыточная секреция в кровь НЭЖК, пула СЖК становится причиной нежелательных, острых осложнений. Эти вопросы коллегиально решают терапевты, кардиологи, эндокринологи, липидологи и клинические биохимики.

Примечания:

1. Grundy S.M. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 629–636.
2. Титов В.Н. Теория гуморальной патологии К. Рокитанского, целлюлярная патология Р. Вирхова и новая филогенетическая теория становления болезни. Этиология и патогенез «метаболических пандемий». *Клин. медицина.* 2013; 4: 4–11.
3. Фурсов А.Н., Чернавский С.В., Потехин Н. П., Яковлев В.Н. Эволюция метаболического синдрома: от полиметаболических нарушений к формированию нозологических форм заболеваний. *Клин. медицина.* 2012; 2: 70–73.
4. Свеклина Т.С., Таланцева М.С., Барсуков А.В. Метаболический синдром и воспаление: актуальные вопросы патогенеза. *Клин. лаб. диагностика.* 2012; 3: 7–10.
5. Matsusava Y., Funahashi T., Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J. Atheroscler. Thromb.* 2011; 18: 629–639.
6. Лейтес С.М., Лаптева Н.Н. Очерки по патофизиологии обмена веществ и эндокринной системы. М.: Медицина, 1967. 386 с.
7. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет. М.: ИНФРА-М. 2013. 335 с.
8. Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. Жировая ткань как эндокринный регулятор (Обзор литературы). *Вестник Санкт-Петербургского университета.* 2008; 1(11): 32–43.
9. Титов В.Н. Филогенетическая теория становления болезни, теория патологии, патогенез «метаболических пандемий» и роль клинической биохимии. *Клин. лаб. диагностика.* 2012; 10: 5–13.

10. Sethi J.K., Vidal-Puig A.J. Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J. Lipid. Res.* 2007; 48(6): 1253–1262.
11. Paar M., Jungst C., Steiner N.A. et al. Remodeling of lipid droplets during lipolysis and growth in adipocytes. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(14): 11164–11173.
12. Jensen M.D. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(1): 57–63.
13. Mondal A K., Das S. K., Varma V. et al. Effect of endoplasmic reticulum stress on inflammation and adiponectin regulation in human adipocytes. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2012; 10(4): 297–306.
14. Hummasti S., Hotamisligil G.S. Endoplasmic reticulum stress and inflammation in obesity and diabetes. *Circ. Res.* 2010; 107: 579–591.
15. Tramontato A. Integral and differential form of the protein folding problem. *Physics. Life. Rev.* 2004; 1: 103–127.
16. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1796–1808.
17. Tripathi Y.B., Pandey V. Obesity and endoplasmic reticulum (ER) stresses. *Front. Immunol.* 2012; 3: 240–248.
18. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 1. Морфологические и функциональные проявления. *Проблемы эндокринологии.* 2009; 55(4): 44–49.
19. Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu. Rev. Immunol.* 2011; 29: 415–445.
20. Douglas R.S., Bell C. Chronic sympathetic activation: consequence and cause of age-associated obesity? *Diabetes.* 2004; 53: 276–284.
21. Wajchenberg B.L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr. Rev.* 2000; 21(6): 687–738.
22. Wang H., Sreenevasan U., Hu H. et al. Perilipin 5, a lipid droplet-associated protein, provides physical and metabolic linkage to mitochondria. *J. Lipid. Res.* 2011; 52(12): 2159–2168.
23. Заводник И.Б., Лапшина Е.А., Брышевская М. Эффект свободных жирных кислот на состояние липидного и белкового компонентов мембран. *Биол. мембраны.* 1995; 12(5): 516–523.
24. Белослудцев К.Н., Миронова Г.Д. Митохондриальная липидная пальмитат/ Ca^{2+} - индуцированная пора и ее возможная роль в дегенерации нервных клеток. *Патол. физиол. и эксп. терапия.* 2012; 3: 20–32.
25. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. *М.* 1987. Медицина, 192 с.
26. Титов В.Н., Дугин С.Ф. Синдром транслокации, липосахариды бактерий, нарушения биологических реакций воспаления и артериального давления (Лекция). *Клин. лаб. диагностика.* 2010; 4: 21–37.
27. Fessler M.B., Rudel L.L., Brown M. Toll-like receptor signaling links dietary fatty acids to the metabolic syndrome. *Curr. Opin. Lipidol.* 2009; 20(5): 379–385.
28. Пеньков Д.Н., Егоров А.Д., Мозговая М.Н., Ткачук В.А. Связь инсулиновой резистентности с адипогенезом: роль транскрипционных и секретируемых факторов. *Биохимия.* 2013; 78(1): 14–26.
29. Анисимов В.Н. Роль системы гормон роста – инсулиноподобный фактор роста-1 – инсулин в старении и долголетию: эволюционный аспект. *Росс. Физиол. журнал.* 2008; 94(9): 1092–1109.
30. Panchal S.K., Brown L. Rodent models for metabolic syndrome research. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010; 2011: 14 p.
31. Караман Ю.К. Механизмы адаптации организма к алиментарной высокожировой нагрузке. Автореф. дисс. 03.03.01, 03.01.04. Владивосток. 2011.
32. Панков Ю.А. Мутации в ключевых генах, контролирующих развитие ожирения и сахарного диабета. *Молекулярная биология.* 2013; 47(1): 38–49.
33. Guo S., Gonzalez-Perez R.R. Notch, IL-1 and leptin crosstalk outcome (NILCO) is critical for leptin-induced proliferation, migration and VEGF/VEGFR-2 expression in breast cancer. *PLoS ONE.* 2011; 6(6): 21467–21478.
34. van der Kallen C., van Greevenbroek M., Stehouwer C., Schalkwijk C.G. Endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in the development of diabetes: is there a role for adipose tissue and liver? *Apoptosis.* 2009; 14(12): 1424–1434.
35. Красильникова Е.И., Благосклонная Я.Б., Быстрова А.А. и др. Адипозопатия – ключевое звено развития состояния инсулинорезистентности. *Артериальная гипертензия.* 2012; 18(2): 164–176.
36. Feve B. Adiponectin: an anti – carcinogenic adipokine? *Ann. Endocrinol.* 2013; 74(2): 102–105.
37. Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Беркович О.А., Баранова Е.И. Лептин и метаболический синдром. *Росс. физиол. журнал.* 2010; 96(10): 945–965.
38. Anagnostis P. Metabolic syndrome in the Mediterranean region current status. *J. Endocrinol. Metabg.* 2012; 16(1): 72–80.

39. Kien C.L. Dietary interventions for metabolic syndrome: role of modifying dietary fats. *Curr. Diab. Rep.* 2009; 9(1): 43–50.

40. Алмазов В.А., Благодосклонная А.В., Шляхто Е.Н., Красильникова В.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб.: Изд-во СПбГМУ. 1999. 208 с.

41. Чазова Е.И., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика. 2004. 168 с.

УДК 61

Филогенетическая теория общей патологии. Нарушение биологической функции питания – основа патогенеза метаболического синдрома, синдрома переедания. Роль лептина и адипонектина

Владимир Николаевич Титов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ, Российская Федерация
121552, г. Москва, ул.3-я Черепковская, 15-а
доктор медицинских наук, профессор
E-mail: vn_titov@mail.ru

Аннотация. Метаболический синдром, синдром переедания – филогенетически обусловленная последовательность симптомов с единым патогенезом. Этиологический фактор един – повышенное потребление пищи оптимальной по всем иным параметрам. Энтероциты и жировые клетки сальника – раннее в филогенезе единое, паракринно регулируемое сообщество; реализует оно попеременно биологические реакции экзо- и эндотрофии. Висцеральное ожирение, высокий уровень неэтерифицированных жирных кислот (ЖК), формирование в крови пула ЖК в форме мицелл, встраивание их в мембрану эндотелия и увеличение размеров энтероцитов – причина повышения гидродинамического давления. Ассоциаты альбумина с большим чем физиологичное число ЖК, Толл-подобные рецепторы воспринимают как «не свои» и инициируют реакцию воспаления. В перегруженных липидами клетках формируется «эндоплазматический стресс», нарушен синтез (фолдинг) протеинов и активирована гибель их по типу апоптоза. Висцеральный жир – раннее в филогенезе депо ЖК для реализации биологических функций гомеостаза, трофологии, эндоэкологии и адаптации, регулировано на уровне паракринных сообществ и анатомически ограничен. Подкожное депо – реализация поздней в филогенезе функции локомоции; в размерах анатомически не ограничен. Висцеральные жировые клетки не имеют рецепторов к филогенетически позднему инсулину (ИНС); специализированными адипоцитами с рецепторами к ИНС и ГЛЮТ4 являются клетки подкожного депо ЖК; регулированы они филогенетически поздно гуморальным путем на уровне организма. Лептин – инициатор гуморальной, гипоталамической регуляции *in vivo* размера количественно запрограммированных в онтогенезе висцеральных, не чувствительных к ИНС жировых клеток; предотвращает «эндоплазматический стресс» и апоптоз клеток, призван регулировать количество потребляемой пищи. Лептин инициирует переключение запасаения ЖК из висцерального пула жировых клеток в подкожный пул адипоцитов. Адипонектин – филогенетически поздний, гуморальный инициатор регуляции с уровня гипоталамуса оптимального числа клеток *in vivo*. Биологически предназначен для регуляции числа (пролиферации) инсулинзависимых адипоцитов в подкожной жировой ткани.

Ключевые слова: метаболический синдром; неэтерифицированные жирные кислоты; жировые клетки и адипоциты; лептин и адипонектин.