

Рецензируемый и реферируемый
научно-практический журнал
Издаётся с 2008 г.
Выходит 6 раз в год + приложения

Импакт-фактор РИНЦ 2017 = 0,511

Решением президиума ВАК научно-практический журнал «Вестник современной клинической медицины» включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

УЧРЕДИТЕЛИ

Общество с ограниченной ответственностью
«Многопрофильный медицинский центр
«Современная клиническая медицина»
при участии ФГБОУ ВО «Казанский
государственный медицинский
университет» МЗ РФ

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Свидетельство ПИ № ФС 77-41624 от 11.08.2010 г.
Перерегистрирован 26.04.2013 г.
Свидетельство ПИ № ФС 77-53842

Языки русский и английский

Подписной индекс журнала в каталоге
«Пресса России» 41628
Каталог Казахстана 41628

Адрес редакции:

420043, Республика Татарстан,
г. Казань, ул. Вишневского, 57—83,
тел. +7(843) 291-26-76,
факс +7(843) 277-88-84,
тел/факс +7(843) 238-07-35,
e-mail: vsknjjournal@gmail.com

Доступен на сайтах:

web: <http://www.vsknjjournal.org>; www.kgmu.kcn.ru;
www.elibrary.ru; www.cyberleninka.ru;
<https://twitter.com/vsknjjournal>

Отдел договоров и рекламы

Руководитель
Амирова Рената Наилевна,
тел. +7-903-307-99-47,
e-mail: renata1980@mail.ru;
RSCI Author ID: 809932

Компьютерное сопровождение, сайт и версия журнала в Интернете

Шаймуратов Рустем Ильдарович,
тел. +7-917-900-55-10,
e-mail: russtem@gmail.com;
RSCI Author ID: 652069

Международный отдел

Руководитель
Зиганшина Арина Алексеевна,
тел. +7-927-435-34-06,
e-mail: arina.ksmu@gmail.com

*Редколлегия журнала
может не разделять точку зрения авторов
на ту или иную проблему*

© ООО ММЦ «Современная
клиническая медицина», 2019
© Казанский ГМУ МЗ РФ, 2019

ISSN 2071-0240 (Print)
ISSN 2079-553X (Online)

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 12, выпуск 2 2019

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Амиров Наиль Багауевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедры общей врачебной практики № 1 ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный деятель науки и образования, академик РАЕ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: namirov@mail.ru;
ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664;
Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; **H-index (RSCI) = 12**

Заместители главного редактора

Визель Александр Андреевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой физиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, гл. специалист-пульмонолог МЗ РТ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: lordara@mail.ru;
ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; **H-index (RSCI) = 17**

Гаявич Альберт Сарварович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик АН РТ, вице-президент РКО, заслуженный врач РТ и РФ, гл. специалист-кардиолог МЗ РТ (Казань, **Россия**), e-mail: agalyavich@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197;
RSCI Author ID: 81324; **H-index (RSCI) = 28**

Зиганшин Айрат Усманович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фармакологии фармацевтического факультета с курсом фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники, заслуженный деятель науки РТ (Казань, **Россия**), e-mail: auziganshin@gmail.com;
RSCI Author ID: 94893; **H-index (RSCI) = 19; H-index (SCOPUS) = 20**

Марио Каззола, почетный профессор в области респираторной медицины в Римском Университете Тор Вергата, Форум Европейского респираторного общества, главный редактор журналов «Pulmonary Pharmacology and Therapeutics» и «COPD — Research and Practice», первый эксперт по бронходилататорам и четвертый — по ХОБЛ во всем мире согласно Expertscape (Рим, **Италия**), e-mail: mario.cazzola@uniroma2.it; **H-index (SCOPUS) = 43;**
H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 51

Ответственный секретарь

Даминова Мария Анатольевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, **Россия**), e-mail: daminova-maria@yandex.ru; RSCI Author ID: 782936; **H-index (RSCI) = 6**

Члены редколлегии

Альбицкий Валерий Юрьевич, докт. мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, руководитель отдела социальной педиатрии РАН (Москва, **Россия**), e-mail: albicky@nczd.ru; RSCI Author ID: 559333; **H-index (RSCI) = 30**

Амиров Наиль Хабидулович, докт. мед. наук, проф. кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик РАН (Казань, **Россия**), e-mail: amirovni@yandex.ru; RSCI Author ID: 90357; **H-index (RSCI) = 10**

Киясов Андрей Павлович, докт. мед. наук, проф., директор Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, чл.-корр. АН РТ (Казань, **Россия**), e-mail: apkiyasov@ksu.ru; RSCI Author ID: 84866; **H-index (RSCI) = 13**

Малеев Виктор Васильевич, докт. мед. наук, проф., академик РАН, советник директора по научной работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, лауреат Гос. премии РФ и Премии Правительства РФ (Москва, **Россия**), e-mail: maleev@pccr.ru; ORCID org/0000-0002-8508-4367; РИНЦ: SPIN-код: 1712-9809; Author ID: 493684; **H-index (РИНЦ) = 25**

Менделевич Владимир Давыдович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой медицинской и общей психологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, **Россия**), e-mail: mend@tbit.ru; ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Researcher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; **H-index (RSCI) = 33**; **H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 9**

Синопальников Александр Игоревич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Москва, **Россия**), e-mail: aisyn@ya.ru; RSCI Author ID: 507953; **H-index (RSCI) = 26**

Созинов Алексей Станиславович, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. АН РТ, ректор ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: sozinov63@mail.ru; RSCI Author ID: 201281; **H-index (RSCI) = 10**

Угрюмов Михаил Вениаминович, докт. биол. наук, академик РАН, член отделения физиологических наук РАН (секция физиологии), директор ФГБУН «Центр исследования мозга» РАН, вице-президент Российского физиологического общества им. И.П. Павлова (Москва, **Россия**), e-mail: mugrumov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN РИНЦ: 4570-6612; **H-index (РИНЦ, RSCI) = 25**

Фассахов Рустем Салахович, докт. мед. наук, проф. кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, гл. внештатный специалист по аллергологии и иммунологии МЗ РТ и ПФО (Казань, **Россия**), e-mail: farrus@mail.ru; SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index (RSCI) = 15**

Хабриев Рамил Усманович, докт. мед. наук, докт. фарм. наук, проф., академик РАН, директор ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» (Москва, **Россия**), e-mail: institute@nrph.ru; ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index (RSCI) = 21**

Хасанов Рустем Шамильевич, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, директор КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, зав. кафедрой онкологии, радиологии и палиативной медицины, заслуженный врач РФ и РТ, гл. внештатный специалист-онколог МЗ РТ и ПФО (Казань, **Россия**), e-mail: ksma.rf@tatar.ru; **H-index (RSCI) = 12**; **H-index (SCOPUS) = 13**

Иностранные члены редколлегии

Адоल्фо Балоира, врач-пульмонолог, проф. респираторной медицины Госпиталя Понтеведра, координатор отделения генетики и легочной гипертензии Университета Виго (Понтеведра, **Испания**), e-mail: adolfo.baloira.villar@sergas.es; **H-index (SCOPUS) = 7**

Бримкулов Нурлан Нургазиевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой семейной медицины Кыргызской государственной медицинской академии, лауреат Гос. премии в области науки и техники, заслуженный врач Кыргызской Республики (Бишкек, **Кыргызстан**), e-mail: brimkulov@list.ru; ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index (RSCI) = 9**; **H-index (SCOPUS) = 5**

Жилберт Массард, проф., торакальный хирург, Страсбургский университет (Страсбург, **Франция**), e-mail: Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr; **H-index (SCOPUS) = 31**

Карл-Дитер Хеллер, проф., клиника им. Герцогини Элизабет, зав. ортопедическим отделением (Брауншвейг, **Германия**), e-mail: KD.Heller@hen-bs.de; **H-index (SCOPUS) = 16**

Маджид Сади́г, проф., Университет штата Вермонт (Берлингтон); Госпиталь Дэнбери (Берлингтон, штат Коннектикут, **США**), e-mail: majid.sadigh@yale.edu; **H-index (SCOPUS) = 7**

Мелих Эльчин, проф., Университет Хачеттепе, отделение медицинского образования и информатики (Хачеттепе, **Турция**), e-mail: melcin@hacettepe.edu.tr; ORCID ID: 0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID: 1279205520; Researcher ID: I-8395-2013

Назыров Феруз Гафурович, докт. мед. наук, проф., директор Республиканского специализированного центра хирургии им. акад. В. Вахидова (Ташкент, **Узбекистан**), e-mail: cs75@mail.ru; RSCI Author ID: 392426; **H-index (RSCI) = 11**

Тилли Тансей, проф. истории современной медицины, Лондонский университет королевы Марии (Лондон, **Великобритания**), e-mail: t.tansey@gmul.ac.uk; ORCID ID: 0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID: 7004527023; **H-index (SCOPUS) = 14**

Франтишек Высокочил, докт. наук, проф., член Ученого общества CZ, Физиологического общества, Кембридж (Лондон, **Великобритания**), Институт физиологии AVCR, факультет естественных наук Карлова университета (Прага, **Чехия**), e-mail: vyskocil@biomed.cas.cz; **H-index (SCOPUS) = 30**

Редакционный совет

Анисимов Андрей Юрьевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, гл. внештатный специалист-хирург МЗ РТ, чл.-корр. РАЕН, заслуженный врач РТ и РФ (Казань, **Россия**), e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index (RSCI) = 8**

Анохин Владимир Алексеевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, **Россия**), e-mail: anokhin56@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index (RSCI) = 11**

Жестков Александр Викторович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ (Самара, **Россия**), e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600; РИНЦ SPIN-код: 1058-2937; RSCI Author ID: 644525; Researcher ID: P-9961-2015; **H-index (RSCI) = 17**

Жиляев Евгений Валерьевич, докт. мед. наук, главный врач ЗАО «Юропиан медикал сентер», проф. кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Москва, **Россия**), e-mail: zhilyayev@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index (RSCI) = 7**

Загидуллин Шамиль Зарифович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ (Уфа, **Россия**), e-mail: zshamil@inbox.ru; RSCI Author ID: 550432; **H-index (RSCI) = 13**

Клюшкин Иван Владимирович, докт. мед. наук, проф. кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: hirurgivan@rambler.ru; RSCI Author ID: 344504; **H-index (RSCI) = 6**

Маянская Светлана Дмитриевна, докт. мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, **Россия**), e-mail: smayanskaya@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index (RSCI) = 11**

Миллер Ольга Николаевна, докт. мед. наук, проф. кафедры неотложной терапии ФПК и ППв ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ (Новосибирск, **Россия**), e-mail: miller.olga@list.ru; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index (RSCI) = 8**

Сафина Асия Ильдусовна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, **Россия**), e-mail: Safina_asia@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index (RSCI) = 9**

Сигитова Ольга Николаевна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой ОВП № 1 ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, гл. специалист-нефролог МЗ РТ, заслуженный врач РТ и РФ (Казань, **Россия**), e-mail: osigit@rambler.ru; RSCI Author ID: 527686; **H-index (RSCI) = 8**

Доступен на сайтах: web: <http://www.vskmjjournal.org>; www.kgmu.kcn.ru; www.elibrary.ru; www.cyberleninka.ru; <https://twitter.com/vskmjjournal>

Рукописи не возвращаются, любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Все права защищены. Ответственность за содержание рекламы несет рекламодатель. Все рекламируемые в данном издании лекарственные препараты, изделия медицинского назначения и медицинское оборудование имеют соответствующие регистрационные удостоверения и сертификаты соответствия.

Reviewed
scientific-practical journal
Published since 2008
Is issued 6 times a year + supplements

Impact-factor RSCI 2017 = 0,511

The «Bulletin of Contemporary Clinical Medicine» is recommended for publication of scientific results of PhD research for the degree of doctor and candidate of sciences

CONSTITUTORS

Multiprofile Medical Centre
«Contemporary clinical medicine» Ltd
with participation of FSBEI HE «Kazan State
Medical University» of HM of RF

The journal is registered
by the Federal Service for Supervision
of Communication, Information Technology
and Mass Media (Roskomnadzor).
Certificate ПИ № ФС 77-41624 of 11.08.2010
Reregistered 26.04.2013
Certificate ПИ № ФС 77-53842

The languages: russian and english

Subscription index of the journal
in the «Pressa Rossii» catalogue is 41628
Catalogue of Kazakhstan is 41628

Editorial office and publishers address:

Tatarstan Republic, 420043 Kazan,
Vishnevsky str., 57—83.

Contacts:
+7(843)291-26-76 (tel.),
+7(843)277-88-84 (fax),
+7(843)238-07-35 (tel/fax),
e-mail: vskmjournal@gmail.com

Available on the websites:

web: <http://www.vskmjournal.org>;
www.kgmu.kcn.ru; www.elibrary.ru;
www.cyberleninka.ru;
<https://twitter.com/vskmjournal>

Marketing department

Contact person —
Chief **Renata N. Amirova**,
тел. +7-903-307-99-47,
e-mail: renata1980@mail.ru;
RSCI Author ID: 809932

Computer support and web version:

Chief **Rustem I. Shaymuratov**,
тел. +7-917-900-55-10,
e-mail: russtem@gmail.com;
RSCI Author ID: 652069

International department

Chief
Arina A. Ziganshina
tel. +7-927-435-34-06,
e-mail: arina.ksmu@gmail.com

Editorial board of the journal may disagree
with authors' point of view on one
or another issue

© Multiprofile Medical Centre
«Contemporary clinical medicine» Ltd, 2019
© Kazan SMU, 2019

ISSN 2071-0240 (Print)
ISSN 2079-553X (Online)

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

Volume 12, issue 2 2019

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Amirov Nail B., D.Med.Sci., Prof. of the Department of general medicine practice № 1
of Kazan State Medical University, Honored Science and Education Worker, Academician
of RANH, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics
(Kazan, **Russia**), e-mail: namirov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-0009-9103;
SCOPUS Author ID: 7005357664; Resercher ID: E-3177-2016;
RSCI Author ID: 259320; **H-index (RSCI) = 12**

Deputies Editor-in-chief

Vizel Alexander A., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of phthisiopulmonology
of Kazan State Medical University, Head pulmonologist of TR HM, Honored Doctor of TR,
State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, **Russia**), e-mail: lordara@mail.ru;
ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; **H-index (RSCI) = 17**

Galyavich Albert S., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of cardiology of Kazan
State Medical University, Academician of TR AS, Vice-President of RCS, Honored
Doctor of TR and RF, Head cardiologist of TR HM (Kazan, **Russia**),
e-mail: agalyavich@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324;
H-index (RSCI) = 28

Ziganshin Airat U., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pharmacology
of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan,
Russia), e-mail: auziganshin@gmail.com; RSCI Author ID: 94893; **H-index (ПИИЛ) = 19**;
H-index (SCOPUS) = 20

Mario Cazzola, Prof., MD, FERS, Honorary Professor of Respiratory Medicine
at the University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy, Editor-in-chief of «Pulmonary
Pharmacology and Therapeutics» and «COPD — Research and Practice», ranked
as the first expert in bronchodilators and fourth in COPD worldwide by Expertscape
(Rome, **Italy**), e-mail: mario.cazzola@uniroma2.it; **H-index (SCOPUS) = 43**;
H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 51

Responsible Secretary

Daminova Maria A., C.Med.Sci., assistant of professor of the Department of pediatrics
and neonatology of KSMА — Branch of RMACPE (Kazan, **Russia**),
e-mail: daminova-maria@yandex.ru; RSCI Author ID: 782936; **H-index (RSCI) = 6**

Editorial Board Members

Albitsky Valery Yu., D.Med.Sci., Prof., Honored Science Worker of RF, State Honoree
of RF Government in Science and Technics, Head of Social Pediatrics Department
of RAS (Moscow, **Russia**), e-mail: albicky@nczd.ru; RSCI Author ID: 559333;
H-index (RSCI) = 30

Amirov Nail Kh., D.Med.Sci., Prof. of the Department of work hygiene medicine of Kazan
State Medical University, Academician of RAS (Kazan, **Russia**), e-mail: amirovn@yandex.ru;
RSCI Author ID: 90357; **H-index (RSCI) = 10**

Kiyasov Andrey P., D.Med.Sci., Prof., Director of Fundamental Medicine and Biology
Institute of KFU, Corresponding Member of TR AS (Kazan, **Russia**),
e-mail: apkiyasov@ksu.ru; RSCI Author ID: 84866; **H-index (RSCI) = 13**

Maleev Victor V., D. Med. Sci., Prof., Academician of RAS, adviser of Director
of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers'
Rights Protection and Human Well-being Surveillance, winner of the RF Government
Prize in Science and Technology (Moscow, **Russia**), e-mail: maleyev@pcr.ru;
ORCID org/0000-0002-8508-4367; ПИИЛ; SPIN-код: 1712-9809; Author ID: 493684;
H-index (ПИИЛ, RSCI) = 25

Mendelevich Vladimir D., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of medical
and general psychology of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**),
e-mail: mend@tbit.ru; ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID:
6602765981; Researcher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389;
H-index (RSCI) = 33; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 9

- Sinopalnikov Alexander I.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pulmonology of RMACPE (Moscow, **Russia**), e-mail: aisyn@ya.ru; RSCI Author ID: 507953; **H-index** (RSCI) = **26**
- Sozinov Alexey S.**, D.Med.Sci., Prof., Corresponding Member of TR AS, Rector of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, **Russia**), e-mail: sozinov63@mail.ru; RSCI Author ID: 201281; **H-index** (RSCI) = **10**
- Ugrumov Mikhail V.**, D. Biol. Sci., Academician of RAS, Director of Center for the study of the brain, Vice-President of the I.P. Pavlov Russian physiological society (Moscow, **Russia**), e-mail: mugrumov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN ПИИЛ: 4570-6612; **H-index** (ПИИЛ, RSCI) = **25**
- Fassakhov Rustem S.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of fundamental basics of clinical medicine of Institute of fundamental medicine and biology of KFU, chief allergist-immunologist of the Ministry of Health of TR HM and in the VFD (Kazan, **Russia**), e-mail: farrus@mail.ru; SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index** (RSCI) = **15**
- Khabriev Ramil U.**, D.Med.Sci., D.Pharm.Sci., Prof., Academician of RAS, Director of National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko (Moscow, **Russia**), e-mail: institute@nrph.ru; ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index** (RSCI) = **21**
- Khasanov Rustem Sh.**, D.Med.Sci., Prof., Corresponding Member of RAS, Director of KSMA – Branch of RMACPE of RF HM, Head of the Department of oncology, radiology and palliative medicine, Honored physician of RF and TR, Head oncologist of TR HM and in the VFD (Kazan, **Russia**), e-mail: ksma.rf@tatar.ru; **H-index** (RSCI) = **12**; **H-index** (SCOPUS) = **13**

Foreign Members of Editorial Board

- Adolfo Baloira**, Prof. of respiratory medicine of Pontevedra Hospital, coordinator of genetic and pulmonary hypertension department of Vigo University, lung specialist (Pontevedra, **Spain**), e-mail: adolfo.baloira.villar@sergas.es; **H-index** (SCOPUS) = **7**
- Brimkulov Nurlan N.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of family medicine of Kyrgyz State Medical Academy, KR Honored Doctor (Bishkek, **Kyrgyzstan**), e-mail: brimkulov@list.ru; ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index** (RSCI) = **9**; **H-index** (SCOPUS) = **5**
- Gilbert Massard**, Prof., M.D. Centre Hospitalier, Department of Thoracic Surgery Place de l'Hopital BP 426 67091 (Strasbourg, **France**), e-mail: Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr; **H-index** (SCOPUS) = **31**
- Karl-Dieter Heller**, Prof., Dr. med., Chief of Staff Herzogin Elisabeth Hospital, Orthopedic Hospital (Braunschweig, **Germany**), e-mail: KD.Heller@hen-bs.de; **H-index** (SCOPUS) = **16**
- Majid Sadigh**, Prof., University of Vermont (Burlington); Danbury Hospital (Burlington, Connecticut, **USA**), e-mail: majid.sadigh@yale.edu; **H-index** (SCOPUS) = **7**
- Melih Elcin**, Assoc. Prof., M.D., MSc. Head, Department of Medical Education & Informatics (Hacettepe, **Turkey**), e-mail: melcin@hacettepe.edu.tr; ORCID ID: 0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID: 1279205520; Researcher ID: I-8395-2013
- Nazyrov Feruz G.**, D.Med.Sci., Prof., Director of Specialized center of Surgery named after acad. V. Vakhidov (Tashkent, **Uzbekistan**), e-mail: cs75@mail.ru; RSCI Author ID: 392426; **H-index** (RSCI) = **11**
- Tilly Tansey**, Prof. of the History of Modern Medical Sciences School of History, Queen Mary University of London, Mile End Road (London E1 4NS, **UK**), e-mail: t.tansey@gmul.ac.uk; e-mail: t.tansey@gmul.ac.uk; ORCID ID: 0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID: 7004527023; **H-index** (SCOPUS) = **14**
- Frantisek Vyskocil**, Doc.Sci., Prof., CZ Physiologic fellow, Cambridge, London, Physiologic Institute AVCR, Natural Science Faculty of Karl University (Prague, **the Czech Republic**), e-mail: vyskocil@biomed.cas.cz; **H-index** (SCOPUS) = **30**

Editorial Council

- Anisimov Andrey Yu.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of emergency care of disaster medicine of KSMA — Branch of RMACPE, Head surgeon freelance TR HM, Corresponding Member of RAES, Honored Doctor of TR and RF (Kazan, **Russia**), e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index** (RSCI) = **8**
- Anokhin Vladimir A.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of children's infection of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**), e-mail: anokhin56@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index** (ПИИЛ) = **11**
- Zhestkov Alexander V.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology of Samara SMU (Samara, **Russia**), e-mail: Avzhestkov2015@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600, ПИИЛ SPIN-code: 1058-2937, RSCI Author ID: 644525, Researcher ID: P-9961-2015; **H-index** (RSCI) = **17**
- Zhilyayev Evgeniy V.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of rheumatology of RMACPE, Head physician of European Medical Center (Moscow, **Russia**), e-mail: zhilyayev@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index** (RSCI) = **7**
- Zagidullin Shamil Z.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of propedeutics of inner diseases of BSMU (Ufa, **Russia**), e-mail: zshamil@inbox.ru; RSCI Author ID: 550432; **H-index** (RSCI) = **13**
- Klyushkin Ivan V.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of general surgery of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**), State Honoree of TR in Science and Technics, e-mail: hirurgivan@rambler.ru; RSCI Author ID: 344504; **H-index** (RSCI) = **6**
- Mayanskaya Svetlana D.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**), e-mail: smayanskaya@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index** (RSCI) = **11**
- Miller Olga N.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of emergency therapy of IPSP and PRD of NSMU (Novosibirsk, **Russia**), e-mail: miller.olga@list.ru; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index** (RSCI) = **8**
- Safina Asiya I.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pediatrics of KSMA — Branch of RMACPE (Kazan, **Russia**), e-mail: Safina_asia@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index** (RSCI) = **9**
- Sigitova Olga N.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of general practice № 1 of Kazan State Medical University, Head nephrologist of TR HM, Honored Doctor of TR and RF (Kazan, **Russia**), e-mail: osigit@rambler.ru; RSCI Author ID: 527686; **H-index** (RSCI) = **8**

Available on the websites: web: <http://www.vskmjjournal.org>; www.kgmu.kcn.ru; www.elibrary.ru; www.cyberleninka.ru; <https://twitter.com/vskmjjournal>

The manuscripts are not given back, any copy without editorial board's written permission is not allowed. All rights reserved. Advertiser is responsible for publicity's content. All medicines, medical products and medical equipment, mentioned in publication, have registration certificates.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Факторы риска и прогностические показатели атипичской гиперплазии эндометрия. **Амирасланов А.Т.** (Азербайджанская Республика, Баку), **Сафарова С.И.** (Азербайджанская Республика, Баку) 7

Анализ деятельности медико-санитарных частей Министерства внутренних дел Российской Федерации по оказанию амбулаторно-поликлинической помощи в 2013–2017 годах. **Берсенева Е.А.** (Россия, Москва), **Мендель С.А.** (Россия, Москва), **Таирова Р.Т.** (Россия, Москва), **Шкарин В.В.** (Россия, Волгоград), **Кураков Д.А.** (Россия, Волгоград), **Савостина Е.А.** (Россия, Москва) 11

Спленомегалия у больных саркоидозом органов дыхания: от статистического анализа к клиническому случаю. **Визель А.А.** (Россия, Казань), **Визель И.Ю.** (Россия, Казань, Москва), **Амиров Н.Б.** (Россия, Казань), **Колесников П.Е.** (Россия, Казань) 17

Тромбоцитарный гемостаз и хронический гепатит С. **Галеева Н.В.** (Россия, Казань) 23

Частота встречаемости и сочетанности неопластических процессов гениталий в постменопаузальном периоде. **Гарашова М.А.** (Азербайджан, Баку) 28

Коррекция биоценоза влагалища при цервиковагинальной инфекции во время беременности. **Долгушина В.Ф.** (Россия, Челябинск), **Шишкова Ю.С.** (Россия, Челябинск), **Графова Е.Д.** (Россия, Челябинск), **Завьялова С.А.** (Россия, Челябинск), **Курносенко И.В.** (Россия, Челябинск), **Востренкова С.А.** (Россия, Челябинск) 33

Оценка взаимосвязи инсулинорезистентности и функционального состояния почек у лиц, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом. **Мухетдинова Г.А.** (Россия, Уфа), **Артамонова И.В.** (Россия, Уфа), **Фазлыева Р.М.** (Россия, Уфа), **Мирсаева Г.Х.** (Россия, Уфа), **Макеева Г.К.** (Россия, Уфа), **Камаева Э.Р.** (Россия, Уфа) 37

Лечебные растения Пакистана: чудо в медицинской науке. **Ниази А.-Х.** (Пакистан, Исламабад), **Мастои Ш.М.** (Пакистан, Исламабад), **Эджаз Ф.** (Пакистан, Лахор), **Гаффар А.** (Пакистан, Исламабад) 41

Клиническое доказательство биосимилярности препаратов Ринсулин® НПХ (ООО «Герофарм», Россия) и Хумулин® НПХ («Лилли Франс», Франция) с использованием метода зугликемического

го гиперинсулинемического клэмп на здоровых добровольцах. **Носков С.М.** (Россия, Ярославль), **Нагибин Р.М.** (Россия, Ярославль), **Луцкова Л.Н.** (Россия, Ярославль), **Драй Р.В.** (Россия, Санкт-Петербург), **Авдеева О.И.** (Россия, Санкт-Петербург), **Макаренко И.Е.** (Россия, Санкт-Петербург) 45

Категории ограничений жизнедеятельности и их значение для восстановления трудовой деятельности больных и инвалидов вследствие ишемической болезни сердца после коронарного шунтирования. **Полонская И.И.** (Россия, Санкт-Петербург), **Сергеева В.В.** (Россия, Санкт-Петербург) 54

Идентификация возраста по морфологическим изменениям лопатки. **Чертовских А.А.** (Россия, Москва), **Тучик Е.С.** (Россия, Москва) 58

Неоптерин – маркер активации макрофагов у детей с заболеваниями респираторной системы. **Шервашидзе М.Р.** (Грузия, Батуми), **Маглакелидзе Т.А.** (Грузия, Тбилиси), **Барабадзе К.А.** (Грузия, Тбилиси) 62

ОБЗОРЫ

Современное представление о патогенезе и подходы к профилактике и лечению ишемического и реперфузионного повреждения почечного трансплантата. **Артёмов Д.В.** (Россия, Москва), **Зулькарнаев А.Б.** (Россия, Москва) 66

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Результаты экспертной оценки организации противоболевой помощи пациентам с заболеваниями системы крови. **Левченко О.К.** (Россия, Москва), **Берсенева Е.А.** (Россия, Москва) 72

ОБМЕН ОПЫТОМ

Принципы краткосрочного обучения врачей эндоскопической хирургии: опыт 25 лет. **Федоров И.В.** (Россия, Казань), **Славин Л.Е.** (Россия, Казань), **Федоров В.И.** (Россия, Казань) 77

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Случай артериовенозной мальформации верхней доли левого легкого у беременной женщины. **Айнабекова Б.А.** (Республика Казахстан, Астана), **Гудым С.И.** (Республика Казахстан, Астана), **Имангазинова С.С.** (Республика Казахстан, Астана), **Аскарова К.М.** (Республика Казахстан, Астана) 81

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- Risk factors and prognostic indicators of atypical endometrial hyperplasia. **Amiraslanov A.T.** (Azerbaijan, Baku), **Safarova S.I.** (Azerbaijan, Baku)7
- Activity analysis for rendering outpatient service at medical units of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation in 2013–2017. **Berse-neva E.A.** (Russia, Moscow), **Mendel S.A.** (Russia, Moscow), **Tairova R.T.** (Russia, Moscow), **Shkarin V.V.** (Russia, Volgograd), **Kurakov D.A.** (Russia, Volgograd), **Savostina E.A.** (Russia, Moscow) 12
- Splenomegaly in patients with respiratory sarcoidosis: from statistical analysis to a clinical case. **Vizel A.A.** (Russia, Kazan), **Vizel I.Yu.** (Russia, Kazan), **Amirov N.B.** (Russia, Kazan), **Kolesnikov P.E.** (Russia, Kazan) 18
- Platelet hemostasis in chronic hepatitis C. **Galeeva N.V.** (Russia, Kazan) 23
- Incidence and combination of genitalia neoplastic processes in post-menopausal period. **Garashova M.A.** (Azerbaijan, Baku) 29
- Vaginal biocenosis correction in cervicovaginal infection in pregnancy. **Dolgushina V.F.** (Russia, Chelyabinsk), **Shishkova Ju.S.** (Russia, Chelyabinsk), **Grafova E.D.** (Russia, Chelyabinsk), **Zavyalova S.A.** (Russia, Chelyabinsk), **Kurnosenko I.V.** (Russia, Chelyabinsk), **Vostrenkova S.A.** (Russia, Chelyabinsk) 33
- Insulin resistance and kidney functional condition relationship assessment in patients with a history of epidemic hemorrhagic fever. **Mukhetdinova G.A.** (Russia, Ufa), **Artamonova I.V.** (Russia, Ufa), **Fazlyeva R.M.** (Russia, Ufa), **Mirsaeva G.Kh.** (Russia, Ufa), **Makeeva G.K.** (Russia, Ufa), **Kamaeva E.R.** (Russia, Ufa) 37
- Pakistani medicinal plants: miracle in medical science. **Niazi A.Kh.** (Pakistan, Islamabad), **Mastoi Sh.M.** (Pakistan, Islamabad), **Ejaz F.** (Pakistan, Lahore), **Ghaffar A.** (Pakistan, Islamabad) 42
- Clinical evidence of biosimilarity of Rinsulin® NPH (Geropharm, Russia) and Humulin® NPH (Eli Lilly, France) medications by hyperinsulinemic euglycemic clamp performance in healthy volunteers. **Noskov S.M.** (Russia, Yaroslavl), **Nagibin R.M.** (Russia, Yaroslavl), **Lutskova L.N.** (Russia, Yaroslavl), **Drai R.V.** (Russia, St. Petersburg), **Andeeva O.I.** (Russia, St. Petersburg), **Makarenko I.E.** (Russia, St. Petersburg) 46
- Disability categories and their significance for work activity restoration in patients and handicapped due to coronary heart disease after coronary artery bypass grafting. **Polonskaya I.I.** (Russia, Saint-Petersburg), **Sergeyeva V.V.** (Russia, Saint-Petersburg) 54
- Age identification by scapula morphological changes. **Chertovsky A.A.** (Russia, Moscow), **Tuchik E.S.** (Russia, Moscow) 59
- Neopterin as a macrophage activation marker in children with respiratory diseases. **Shervashidze M.R.** (Georgia, Batumi), **Maglakelidze T.A.** (Georgia, Tbilisi), **Barabadze K.A.** (Georgia, Tbilisi) 62
- ## REVIEWS
- Modern understanding of renal transplant ischemic and reperfusion injury pathogenesis and approaches to prevention and treatment. **Artyomov D.V.** (Russia, Moscow), **Zulkarnaev A.B.** (Russia, Moscow) 66
- ## ORGANIZATION OF HEALTHCARE
- Results of the expert evaluation of pain management in patients with blood diseases. **Levchenko O.K.** (Russia, Moscow), **Berseneva E.A.** (Russia, Moscow) 72
- ## EXPERIENCE EXCHANGE
- Principles in endoscopic surgeon short-term training: 25 year experience. **Fedorov I.V.** (Russia, Kazan), **Slavin L.E.** (Russia, Kazan), **Fedorov V.I.** (Russia, Kazan) 77
- ## CLINICAL CASE
- Clinical case of left lung upper lobe arteriovenous malformation in a pregnant woman. **Ainabekova B.A.** (Kazakhstan, Astana), **Gudym S.I.** (Kazakhstan, Astana), **Imangazinova S.S.** (Kazakhstan, Astana), **Askarova K.M.** (Kazakhstan, Astana) 81

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

АМИРАСЛАНОВ АХЛИМАН ТАПДЫГ оглы, академик, докт. мед. наук, зав. кафедрой онкологии Азербайджанского медицинского университета, Азербайджанская Республика, AZ1078, Баку, ул. С. Вургун, 208, тел. (+994) 12541-59-77 (102)

САФАРОВА САМИРА ИЛЬЯС кызы, врач-онколог Онкологической клиники Азербайджанского медицинского университета, Азербайджанская Республика, AZ1078, Баку, ул. С. Вургун, 208, тел. (+994) 12541-59-77 (135)

Реферат. Цель – изучение факторов риска и прогностических показателей атипической гиперплазии эндометрия, а также методов профилактики данного заболевания. **Материал и методы.** В исследование были включены 35 пациенток, поступивших в гинекологическое отделение онкологической клиники с диагнозом «атипическая гиперплазия эндометрия» с 2016 по 2017 г. Всем пациенткам с гиперплазией было проведено клинико-лабораторное обследование и диагностическое выскабливание. Возраст пациенток с диагнозом «атипическая гиперплазия эндометрия» в нашем исследовании колебался в пределах 39–56 лет. **Результаты и их обсуждение.** Среди 10 пациенток климактерического и менопаузального возраста у 8 больных атипическая гиперплазия эндометрия была диагностирована на основании обращения по поводу маточных кровотечений (80%). Большинству обследованных (28 больных, 80%) проводилось плановое хирургическое лечение, остальные случаи госпитализации (7 больных, 20%) касались экстренно госпитализированных пациенток, поступивших в клинику с маточным кровотечением. Одним из характерных симптомов в анамнезе были мено- и метроррагии, которые наблюдались более чем в половине случаев атипической гиперплазии эндометрия. Среди пациенток с атипической гиперплазией эндометрия были выявлены 11 (31,5%) больных с ожирением, 13 (37,2%) больных гипертонической болезнью и 11 (31,5%) больных сахарным диабетом. При гиперпластических процессах эндометрия происходит патологическая диффузная или очаговая пролиферация, что приводит к поражению железистых структур и в меньшей степени ее стромального компонента. В итоге происходит стромальный отек и увеличение желез. **Выводы.** Прогнозирование и профилактика данного заболевания зависит от этиологических и генетических факторов. В зависимости от раннего диагностирования новообразований органов женской репродуктивной системы пятилетняя выживаемость составляет около 75%.

Ключевые слова: атипическая гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, рак тела матки, факторы риска.

Для ссылки: Амирасланов, А.Т. Факторы риска и прогностические показатели атипической гиперплазии эндометрия / А.Т. Амирасланов, С.И. Сафарова // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 2. – С.7–11. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).7-11.

RISK FACTORS AND PROGNOSTIC INDICATORS OF ATYPICAL ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

AMIRASLANOV AKHLIMAN T., academician, D. Med. Sci., Head of the Department of oncology of Azerbaijan Medical University, Azerbaijan Republic, AZ1078, Baku, S. Vurgun str., 208, tel. (+994) 12541-59-77 (102)

SAFAROVA SAMIRA I., oncologist of the Oncology Clinic of Azerbaijan Medical University, Azerbaijan Republic, AZ1078, Baku, S. Vurgun str., 208, tel. (+994) 12541-59-77 (135)

Abstract. Aim. To study risk factors, prognostic indicators of atypical endometrial hyperplasia, as well as the methods for prevention of the disease. **Material and methods.** The study included 35 patients admitted to gynecology department at the oncology clinic with a diagnosis of atypical endometrial hyperplasia in 2016–2017. All of the patients with hyperplasia have undergone clinical and laboratory examination and diagnostic curettage. In our study the age of the patients with a diagnosis of atypical endometrial hyperplasia ranged from 39 to 56 years. **Results and discussion.** Atypical endometrial hyperplasia was diagnosed in 8 patients among 10 of menopausal and menopausal age upon the visit for uterine bleeding (80%). Most of the patients examined (28 patients, 80%) underwent planned surgical treatment. The remaining cases of hospitalization (7 patients, 20%) were the patients admitted to the hospital emergency with uterine bleeding. One of the typical symptoms in the history was meno- and metrorrhagia, which was observed in more than 1/2 cases of atypical endometrial hyperplasia. Among patients with atypical endometrial hyperplasia there were 11 (31,5%) with obesity, 13 (37,2%) with hypertension and 11 (31,5%) with diabetes. Pathological diffuse or focal proliferation, which leads to damage of the glandular structures and its stromal component to a lesser extent, occurs in endometrial hyperplastic processes. As a result, stromal swelling and gland enlargement might be developing. **Conclusion.** Prognosis and prevention of the disease depend on the etiological and genetic factors. Depending on the early diagnosis of the tumors of the female reproductive system organs, five-year survival is seen in 75%.

Key words: atypical endometrial hyperplasia, uterine cancer, endometrial cancer, risk factors.

For reference: Amiraslanov AT, Safarova SI. Risk factors and prognostic indicators of atypical endometrial hyperplasia. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (2): 7–11. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).7-11.

Изучение гиперпластических изменений эндометрия является одним из важных направлений деятельности онкогинекологов и гинекологов всех стран мира. По классификации патологии эндометрия (ВОЗ, 2014) выделяются две категории изменений: неатипическая и атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ, неоплазия эндометрия) [1].

Наиболее часто встречается данная патология у пациенток в возрасте с 45 до 55 лет. Предраковым состоянием можно считать длительную повторяющуюся гиперплазию в период климакса и менопаузы. Перерождение в злокачественный процесс зависит от формы болезни и варьирует от 8 до 29%. Исходя из практических и литературных данных, можем отметить, что АГЭ часто наблюдается в сочетании с различными заболеваниями гинекологической сферы [2, 3].

Онкологические заболевания, особенно рака тела матки (РТМ), на сегодняшний день не теряет своей актуальности среди морфологов, гинекологов, онкологов и эндокринологов. Нарастание рака эндометрия (РЭ) во всем мире связано не только с показателями продолжительности жизни, но и тесно коррелирует с урбанизацией. В развитии гормонозависимых опухолей гениталий эндокринные обменные нарушения играют своеобразную роль. Происходящие в организме метаболические нарушения, объединяющие в себе ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемию и другие состояния, приводят к системным нарушениям всего организма [4].

Поэтому немаловажное значение придается профилактике и лечению гормонозависимых опухолей, особенно у женщин молодого возраста. Среди женщин более старшего возраста важным представляется борьба с ожирением, гиперлипидемией, гипергликемией, гипертензией.

Увеличение уровня эстрогенов в крови и уменьшение уровня прогестерона в отсутствии и наличии овуляции приводит к развитию гиперплазии эндометрия (ГЭ). Циклическое изменение эндометрия зависит от соотношения эстроген-прогестероновых факторов. Проплиферация клеток происходит в первой фазе менструального цикла за счет эстрогенов, а пролиферация и стимуляция секреции происходит во второй половине, за что отвечает прогестерон. Во время ановуляторного цикла второй фазы повышение эстрогенов в крови может привести к отсутствию секреции. В результате разрастания клеток эндометрия происходит гиперплазия матки [5]. Длительное влияние эстрогенов на эндометрий может стать причиной возникновения РЭ.

В структуре гинекологических заболеваний на долю АГЭ приходится от 15 до 50%. В последние годы отмечен рост патологии эндометрия у женщин всех возрастных групп. Причем до 40% – у женщин молодого возраста, что зачастую приводит к потере репродуктивной функции. Как и отмечалось выше, АГЭ объединяет в себе ряд факторов: изменение уровня половых гормонов в крови (в зависимости от возраста), преждевременный и ановуляторный менструальный цикл при поликистозных яичниках, поздний климакс, ожирение, сахарный диабет, гипертония, в том числе генетическая склонность,

прием тамоксифена и другие причины. Маточные кровотечения являются основными признаками АГЭ. Чаще на фоне задержки менструального цикла в сроке 1–3 мес у пациенток возникает кровотечение. Реже при явной эндокринной патологии наблюдается удлинение цикла более чем на 7 дней [6].

Таким образом, АГЭ представляет собой заболевание, от которого степень риска и антириска зависит от значительного числа факторов. На фоне АГЭ в 25–30% случаев наблюдается формирование злокачественных опухолей эндометрия (ЗОЭ) [7, 8, 9, 10, 11].

Для изучения факторов риска в 2016 г. тремя ведущими европейскими онкологическими сообществами (ESMO; ESGO; ESTRO) была предложена стратификация групп риска рака эндометрия, представленная в *табл. 1*.

Таблица 1

Факторы риска рака эндометрия (ESMO; ESGO; ESTRO, 2016)

Риск	Фактор риска	Относительный риск
Повышенный	Метаболический синдром	1,89
	Ожирение	2,21
	Гипертония	1,81
	Триглицеридемия	1,17
	Сахарный диабет, в частности 2-го типа	2,1
	Отсутствие родов в анамнезе и бесплодие, склерокистозные яичники	2,8
	Ожирение, диабет, бесплодие	2,2
	Эстрогенная заместительная гормонотерапия более 5 лет	10–30
	Эстрогенпродуцирующие опухоли яичников	У 20% с раком эндометрия
	Раннее менархе и поздняя менопауза	2,0
	Менархе <12 против >15 лет Менопауза >55 против <50 лет	2,4 1,8
Высокий	Больные раком молочной железы, прием тамоксифена В менопаузе, в постменопаузе	2,53 1,0; 4,0
	Синдром Линча с мутациями в MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	У 40–60% с раком эндометрия и наследственным неполипозным колоректальным раком; у 9–12% с раком яичников

Цель исследования – изучение факторов риска и прогностических показателей АГЭ, а также методов профилактики данного заболевания.

Материал и методы. Из общего контингента больных, получавших лечение в онкологической клинике АМУ за период с 2016 по 2017 г., в наше исследование было включено 35 больных АГЭ. Возраст оперированных пациенток с диагнозом АГЭ варьировал в пределах от 39 до 56 лет, средний возраст больных составил (47,3±2,4) года. Были изучены и проанализированы амбулаторные карты и истории болезни пациенток, анамнестические данные, а также результаты клинических, лабораторных

и инструментальных исследований. Среди больных с поставленным на основании ультразвукового исследования диагнозом ГЭ 50% имели в анамнезе сахарный диабет, поликистоз яичников, гипертоническую болезнь, ожирение, длительное применение препарата тамоксифен и т.д. Этим больным было проведено диагностическое выскабливание. В зависимости от морфологического заключения пациенткам назначали наблюдение или оперативное вмешательство. Операционный материал подвергался морфологическому исследованию.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований мы установили, что большинству обследованных (28 больных, 80%) проводилось плановое хирургическое лечение, остальные случаи госпитализации (7 больных, 20%) касались экстренно госпитализированных пациенток, поступивших в клинику с маточным кровотечением. Одним из характерных симптомов в анамнезе были мено- и метроррагии, которые наблюдались более чем в половине случаев АГЭ. У пациенток репродуктивного возраста с сохранной менструальной функцией АГЭ выявлялась с помощью ультразвукового исследования при обращении по поводу различной гинекологической патологии (нарушение оварияльно-менструального цикла, бесплодие, поликистоз и мультифолликулярный яичник и др.). Данные о частоте бесплодия представлены в табл. 2.

Таблица 2

Частота встречаемости бесплодия в разных возрастных группах АГЭ

Возраст больных, лет	Больные		Бесплодие в анамнезе	
	Абс. число	%	Абс. число	%
30–39	4	11,4	2	33,3
40–49	6	17,1	3	42,8
50–59	13	37,2	3	30,0
60–69	12	34,3	3	25,0

Среди 10 пациенток климактерического и менопаузального возраста у 8 больных АГЭ была диагностирована на основании обращения по поводу маточных кровотечений (80%).

Как и было отмечено ранее, ожирение, гипертоническая болезнь и сахарный диабет – триада, которая является основной причиной патологии эндометрия [12]: эндометриальной гиперплазии (ЕН), эндометриальной (эндометриодной), интраэпителиальной неоплазии (endometrial intraepithelial neoplasia, EIN) и рака эндометрия [13]. В нашем исследовании у больных с диагнозом атипичской гиперплазии также встречались данные патологические состояния: у 11 (31,5%) больных с ожирением, у 13 (37,2%) больных гипертонической болезнью и у 11 (31,5%) больных сахарным диабетом.

АГЭ – это утолщение слизистой оболочки, в которой происходит пролиферация тканей внутреннего слоя матки. Этот процесс сопровождается морфологическими изменениями клеток, в результате чего происходит патологическое разрастание функционального слоя матки. В итоге в тканях же-

лезистого эпителия происходят глубокие изменения, чего нельзя сказать о стромальной структуре клеток.

Гиперпластические процессы эндометрия представляют собой патологическую диффузную или очаговую пролиферацию внутреннего слоя матки с преимущественным поражением железистых структур и в меньшей степени – ее стромального компонента. Во время патоморфологического исследования мы наблюдали увеличение количества желез и стромальный отек. В том числе наблюдалось близкое расположение клеток, неравномерное расположение сосудов, гиперхромное изменение клеток и ядер эпителиального слоя. Помимо этого, определялись многочисленные патологические митозы. При появлении в ткани эндометрия клеточной атипии разной степени гиперплазия эндометрия приобретает характер атипичской гиперплазии (рис. 1, 2).

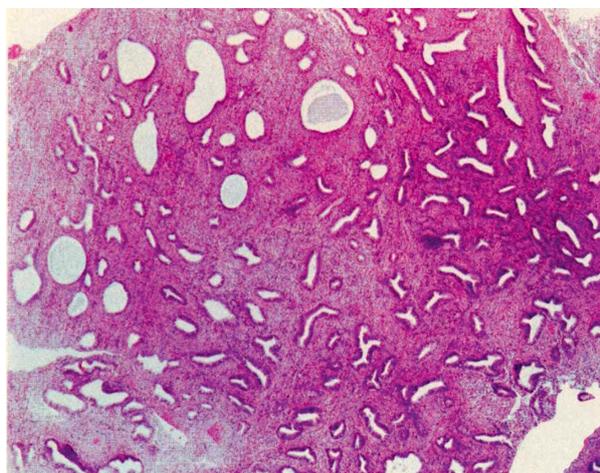


Рис. 1. Гиперплазия эндометрия

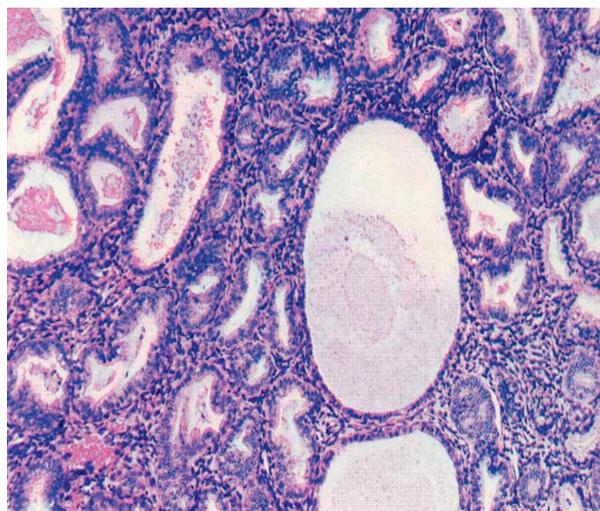


Рис. 2. Атипичская гиперплазия эндометрия I степени

Различают две формы АГЭ в зависимости от расположения и особенностей железистых клеток: простая и аденоматозная. При первой форме АГЭ в качестве основного характера процесса можно отметить увеличение клеток, избыточное их количество без изменений слизистой оболочки. При второй форме АГЭ образуются особые железистые клетки,

способствующие появлению особых структур, которые невозможно встретить в эндометрии нормальной матки. Эти атипические клетки можно наблюдать на всем протяжении внутреннего слоя матки (диффузная форма). У больных с полипозом матки обнаруживаются участки аденоматозных клеток, в результате чего происходит деградация капилляров.

Первичная профилактика рака органов репродуктивной системы у женщин, направленная на устранение этиологических факторов, в настоящее время проблематична. Более реально проводить вторичную профилактику, которая направлена на выявление и лечение предраковых заболеваний (дисплазии эпителия различной степени) и преинвазивного рака. В этом аспекте раннее диагностирование может предотвратить и снизить показатели смертности.

Длительное наблюдение за больными с гиперплазией эндометрия позволило установить, что у 80% простая и комплексная гиперплазия (суммарно) подвергается обратному развитию, а у 1% больных с простой и 3% больных с комплексной гиперплазией отмечено прогрессирование процесса вплоть до развития АГЭ.

Выводы. Прогнозирование РЭ зависит от диагностирования данной патологии на начальных стадиях. Для того чтобы атипическая гиперплазия эндометрия не перешла в рак эндометрия нужен правильный подход к больным с нарушениями эндокринной системы, гиперплазией эндометрия, а в необходимых случаях – оперативное вмешательство. Проведение скрининга среди женского населения, как и во всех случаях онкологических заболеваний, может помочь в борьбе с данной патологией. При появлении жалоб больных, имеющих менометроррагии, ГЭ на фоне бесплодия, в пост- или пременопаузальном периоде гиперплазия эндометрия (N. max. 15,0 mm, в менопаузе 5,0 mm) может предотвратить заболевание и снизить смертность. При раннем диагностировании данной патологии, по сравнению с другими новообразованиями органов женской репродуктивной системы, 5-летняя выживаемость составляет около 75%. Это связано с тем, что в таком случае опухоль матки диагностируется на начальных стадиях вследствие раннего выявления.

Основываясь на данных научных исследований и результатах нашей работы, можем сказать, что АГЭ во многих случаях становится причиной развития рака тела матки. Перерождение процесса в отсутствие лечения происходит в 1–14% случаев. В постменопаузальном возрасте встречаемость данного заболевания более выражена по сравнению с другими возрастными категориями.

Прозрачность исследования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Фонда развития науки при Президенте Азербайджанской Республики. Грант № EIF/GAM-2-2013-2(8)-25/19/3. Грант № EIF-KETPL-2-2015-1(25)-56/34/3-M04. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в

написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Молекулярно-биологические профили гиперплазии эндометрия и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии / С.А. Леваков, Н.А. Шешукова, А.Г. Кедрова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. – Т. 14. – № 2. – С.76–81.
2. Берлев, И.В. Рак эндометрия / И.В. Берлев, Л.М. Бернштейн, А.Ф. Урманчеева. – М.: Эко-вектор, 2017. – 263 с.
3. Lacey, J.V. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia / J.V. Lacey, M.E. Sherman, B.B. Rush // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28 (5). – P.788–792.
4. Suh-Burgmann, E. Complex atypical endometrial hyperplasia. The risk of unrecognized adenocarcinoma and value of preoperative dilatation and curettage / E. Suh-Burgmann, Yu. Hung, M. Armstrong // J. Obstet. Gynaecol. – 2009. –Vol. 114. –P.523–529.
5. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progesterone treatment / L.C. Horn, U. Schnurrbusch, K. Bilek [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2004. –Vol. 14, № 2. – P.348–353.
6. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 1995–2007 (the International Cancer Benchmarking 154 Partnership): an analysis of population-based cancer registry data / M.P. Coleman, D. Forman, H. Bryant [et al.] // Lancet. – 2011. – Vol. 377 (9760). – P.127–138.
7. К вопросу о патогенезе гиперплазии эндометрия / А.Х. Биштави, О.А. Горных, В.Н. Гулиева [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 3/4. – С.108–111.
8. Дисаи, Ф.Дж. Клиническая онкогинекология: в 3 т. / Ф.Дж. Дисаи, У.Т. Крисман. – М.: Практическая медицина, 2012. – Т. 2. – 320 с.
9. Diagnosing endometrial hyperplasia: why is it so difficult to agree? / K.H. Allison, S.D. Reed, L.F. Voigt [et al.] // Am. O. Surg. Pathol. – 2008. – Vol. 32 (5). – P.691–698.
10. Preoperative and postoperative correlation of histopathological findings in cases of endometrial hyperplasia / G. Gundem, F. Sendag, M. Kazandi [et al.] // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2003. – Vol. 24 (3/4). – P.330–333.
11. Masur M.T. Endometrial hyperplasia/adenocarcinoma, a conventional approach / M.T. Masur // Ann. Diagn. Pathol. – 2005. – Vol. 9(3). – P.174–181.
12. Clinical over- and under-estimation in patients who underwent hysterectomy for atypical endometrial hyperplasia diagnosed by endometrial biopsy: the predictive value of clinical parameters and diagnostic imaging / T. Kimura, S. Kamiura, T. Komoto [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2003. –Vol. 108 (2). – P.213–216.
13. Atypical hyperplasia of endometrium and hysteroscopy / A. Agostini, V. Schaeffer, L. Cravello [et al.] // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2003. – Vol. 31 (4). –P.355–358.

REFERENCES

1. Levakov SA, Sheshukova NA, Kedrova AG, Fedotova AS, Obuhova EA. Molekulyarno-biologicheskie profili giperplazii endometriya i endometrial'noj intraepitelial'noj neoplazii [Molecular biological profiles of endometrial hyperplasia and endometrial intraepithelial neoplasia]. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy [Tumors of the female reproductive system].2018; 14(2): 76-81.

2. Berlev IV, Bernshtejn LM, Urmancheeva AF. Rak endometriya [Endometrial cancer]. Moskva [Moscow]: Eko-vektor. 2017; 263 p.
3. Lacey JV, Sherman ME, Rush BB. Absolute Risk of Endometrial Carcinoma During 20-Year Follow-Up Among Women With Endometrial Hyperplasia. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (5): 788-792.
4. Suh-Burgmann E, Hung Yu, Armstrong M. Complex Atypical Endometrial Hyperplasia; The Risk of Unrecognized Adenocarcinoma and Value of Preoperative Dilatation and Curettage. *J Obstet Gynaecol*. 2009; 114: 523-529.
5. Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K, et al. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *Int J Gynecol Cancer*. 2004; 14 (2): 348-353.
6. Coleman MP, Forman D, Bryant H, et al. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking 154 Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet*. 2011; 377 (9760): 127-138.
7. Bishtavi AH, Gornyh OA, Gulieva VN, et al. K voprosu o patogeneze giperplazii endometriya [About the pathogenesis of endometrial hyperplasia]. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoj sistemy* [Tumors of the female reproductive system]. 2012; 3-4: 108-111.
8. Disai FDzh, Krisman UT. Klinicheskaya onkoginekologiya, v 3 tomah [Clinical Oncogynecology]. Moskva: Prakticheskaya meditsina [Moscow: Practical medicine]. 2012; 2: 320 p.
9. Allison KH, Reed SD, Voigt LF, et al. Diagnosing endometrial hyperplasia: why is it so difficult to agree? *Am J Surg Pathol* 2008; 32(5): 691-698.
10. Gundem G, Sendag F, Kazandi M, et al. Preoperative and postoperative correlation of histopathological findings in cases of endometrial hyperplasia. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2003; 24 (3-4): 330-333.
11. Masur MT. Endometrial hyperplasia/adenocarcinoma, a conventional approach. *Ann Diagn Pathol*. 2005; 9 (3): 174-181.
12. Kimura T, Kamiura S, Komoto T, et al. Clinical over- and under-estimation in patients who underwent hysterectomy for atypical endometrial hyperplasia diagnosed by endometrial biopsy: the predictive value of clinical parameters and diagnostic imaging. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003; 108 (2): 213-216.
13. Agostini A, Schaeffer V, Cravello L, et al. Atypical hyperplasia of endometrium and hysteroscopy. *Gynecol Obstet Fertil*. 2003; 31 (4): 355-358.

© Е.А. Берсенева, С.А. Мендель, Р.Т. Таирова, В.В. Шкарин, Д.А. Кураков, Е.А. Савостина, 2019

УДК 616-057.36-082-039.57(470+571)

DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).11-17

АНАЛИЗ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИКО-САНИТАРНЫХ ЧАСТЕЙ МИНИСТЕРСТВА ВНУТРЕННИХ ДЕЛ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В 2013–2017 ГОДАХ

БЕРСЕНЕВА ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-3481-6190; докт. мед. наук, руководитель Центра высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Россия, 105064, Москва, ул. Воронцово Поле, 12, стр. 1, тел. +7(916)216-84-59, e-mail: eaberseneva@gmail.com

МЕНДЕЛЬ СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-7679-7106; канд. мед. наук, начальник Клинического госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Москве», Россия, 127299, Москва, ул. Новая Ипатовка, 3а, тел. +7(916)076-46-41, e-mail: 89160764641@mail.ru

ТАИРОВА РАИСА ТАИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-4174-7114; канд. мед. наук, старший научный сотрудник Национального научно-исследовательского института цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, тел. +7(926)226-59-88, e-mail: tairova-r@mail.ru

ШКАРИН ВЛАДИМИР ВЯЧЕСЛАВОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4009-9733; канд. мед. наук, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, Волгоград, площадь Павших борцов, 1, тел. +7(902)311-83-66, e-mail: vlshkarin@mail.ru

КУРАКОВ ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-7753-2537; начальник отдела демографической политики комитета здравоохранения Волгоградской области, Россия, 400001, Волгоград, ул. Рабоче-крестьянская, 16, тел. +7(927)252-52-31, e-mail: dkurakov@yandex.ru

САВОСТИНА ЕЛЕНА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-2039-4639; докт. мед. наук, доцент кафедры медицинской статистики и информатики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, 123242, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, тел. +7(916)486-50-50, e-mail: eas-m@mail.ru

Реферат. Цель исследования – анализ деятельности поликлиник медико-санитарных частей Министерства внутренних дел Российской Федерации за период 2013–2017 гг. **Материал и методы.** Анализ проведен на основании показателей, характеризующих обслуживаемый контингент и объемы медицинской поликлинической помощи. Показатели сформированы в динамике и в региональном аспекте при помощи лексического анализа медицинской документации. Данные сформированы на основании статистической отчетности, формируемой медико-санитарными частями Министерства внутренних дел России за период 2013–2017 гг. **Результаты и их обсуждение.** Выявлен рост численности лиц, подлежащих прикреплению для медицинского обеспечения (показатель превысил 2,9 млн человек к концу 2017 г., что составило 90,1% по отношению к численности данного контингента лиц в 2013 г.). Выявлена значительная дифференциация и разнонаправленная динамика показателей медицинской поликлинической помощи по медико-санитарным частям (субъектам Российской Федера-

ции), отмечается положительная тенденция роста удельного веса лиц, прикрепленных для медобслуживания, и общей численности лиц, подлежащих медицинскому обслуживанию. **Выводы.** Деятельность поликлиник медико-санитарных частей Министерства внутренних дел России в 2013–2017 гг. осуществлялась в условиях роста численности и удельного веса прикрепленного для медицинского обеспечения контингента в условиях увеличения объемов посещений.

Ключевые слова: статистический учет, амбулаторно-поликлиническая помощь, медико-санитарная часть, лексический анализ.

Для ссылки: Анализ деятельности медико-санитарных частей Министерства внутренних дел Российской Федерации по оказанию амбулаторно-поликлинической помощи в 2013–2017 годах / Е.А. Берсенева, С.А. Мендель, Р.Т. Таирова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 2. – С.11–17. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).11-17.

ACTIVITY ANALYSIS FOR RENDERING OUTPATIENT SERVICE AT MEDICAL UNITS OF THE MINISTRY OF INTERNAL AFFAIRS OF THE RUSSIAN FEDERATION IN 2013–2017

BERSENEVA EVGENIA A., ORCID ID: 0000-0003-3481-6190; D. Med. Sci., the Head of the Center of the higher and additional professional education of National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko, Russia, 105064, Moscow, Vorontsovo Pole str., 12/1, tel. +7(916)216-84-59, e-mail: eaberseneva@gmail.com

MENDEL SERGEY A., ORCID ID: 0000-0001-7679-7106; C. Med. Sci., the Head of Clinical hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation in Moscow, Russia, 127299, Moscow, Novaya Ipatovka str., 3a, tel. +7(916)076-46-41, e-mail: 89160764641@mail.ru

TAIROVA RAISA T., ORCID ID: 0000-0002-4174-7114; C. Med. Sci., senior researcher of National research institute of cerebrovascular disorders and stroke of Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, 117997, Moscow, Ostrovitianov str. 1, tel. +7(926)226-59-88, e-mail: tairova-r@mail.ru

SHKARIN VLADIMIR V., ORCID ID: 0000-0002-4009-9733; C. Med. Sci., the Head of the Department of public health and health management of faculty of physician advanced training of Volgograd State Medical University, Russia, 400131, Volgograd, Pavshih boytsov square, 1, tel. +7(902)311-83-66, e-mail: vshkarin@mail.ru

KURAKOV DMITRY A., ORCID ID: 0000-0002-7753-2537; the Head of the Department of demographic policy of Health Committee of the Volgograd region, Russia, 400001, Volgograd, Raboche-Krestyanskaya str., 16, tel. +7(927)252-52-31, e-mail: dkurakov@yandex.ru

SAVOSTINA ELENA A., ORCID ID: 0000-0002-2039-4639; D. Med. Sci., associate professor of the Department of medical statistics and informatics of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, 123242, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, bild. 1, tel. +7(916)486-50-50, e-mail: eas-m@mail.ru

Abstract. Aim. Analysis of the outpatient activities at medical units of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for the period 2013–2017 was performed. **Material and methods.** The analysis was performed based on the indicators characterizing the serviced population and the volume of medical outpatient care. The indicators were composed according to dynamics and the regional aspects via lexical analysis of medical records. The data was generated on the basis of statistical reports generated at the medical units of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the period 2013–2017. **Results and discussion.** An increase in the number of persons to be assigned for medical service was revealed (the figure exceeded 2,9 million people by the end of 2017, which was 90,1% compared to the number of persons in this group in 2013). Significant differentiation and multidirectional dynamics of medical outpatient care indicators were revealed at the medical units (subjects of the Russian Federation). A positive trend of the increase in the proportion of persons assigned for medical care, and of the total number of persons, who require medical care, is seen. **Conclusion.** The outpatient activities at the medical units of the Ministry of Internal Affairs of Russia in 2013–2017 were rendered in conditions of the increase in the number and proportion of the patients assigned for the medical care as well as in the number of the visits.

Key words: statistical accounting, outpatient care, medical unit, lexical analysis.

For reference: Berseneva EA, Mendel SA, Tairova RT, Shkarin VV, Kurakov DA, Savostina EA. Activity analysis for rendering outpatient service at medical units of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation in 2013–2017. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (2): 11–17. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).11-17.

Введение. В публикации представлен анализ деятельности поликлиник медико-санитарных частей Министерства внутренних дел Российской Федерации за период 2013–2017 гг. Анализ проведен на основании показателей, характеризующих обслуживаемый контингент и объемы медицинской поликлинической помощи. Показатели сформированы в динамике и в региональном аспекте.

Материал и методы. Анализ деятельности медико-санитарных частей Министерства внутренних дел Российской Федерации по оказанию амбулаторно-поликлинической помощи в 2013–2017 гг. проведен на основании данных ведомственной медицин-

ской статистической отчетности. Состав отчетных форм и показателей, формируемых ведомственной статистической отчетностью, вполне достаточен для характеристики явления [1–5].

Анализ деятельности проведен с использованием следующих показателей:

- численность лиц, подлежащих прикреплению для медицинского обеспечения;
- численность лиц, прикрепленных для медицинского обеспечения;
- удельный вес лиц, прикрепленных для медобслуживания, в общей численности лиц, подлежащих медицинскому обслуживанию;

Численность контингентов, обслуживаемых медицинскими учреждениями МВД России в 2013–2017 гг.

	2013 г.	2015 г.	2017 г.
Число лиц, подлежащих прикреплению для медицинского обеспечения – всего			
Абс. число	3 273 547	3 329 725	2 948 267
%	100,0	101,7	90,1
<i>В том числе подлежащих прикреплению к МСЧ</i>			
Абс. число	3 168 081	3 228 405	2 826 706
%	100,0	101,9	89,2
<i>Из них подлежащих прикреплению к МСЧ за исключением 2 МСЧ, организованных в рассматриваемый период</i>			
Абс. число	3 168 081	3 171 216	2 770 396
%	100,0	100,1	87,4
Число лиц, прикрепленных для медицинского обеспечения – всего			
Абс. число	1 967 070	2 036 538	2 309 276
%	100,0	103,5	117,4
<i>В том числе прикрепленных к МСЧ</i>			
Абс. число	1 861 604	1 935 218	2 195 399
%	100,0	104,0	117,9
<i>Из них прикрепленных к МСЧ за исключением 2 МСЧ, организованных в рассматриваемый период</i>			
Абс. число	1 861 604	1 878 981	2 141 163
%	100,0	100,9	115,0
Удельный вес лиц, прикрепленных для медицинского обеспечения (к числу лиц, подлежащих прикреплению) (%)			
Все медицинские учреждения	60,0	61,2	78,3
МСЧ	58,8	60,0	77,7
Две МСЧ, организованные в рассматриваемый период	58,8	59,2	77,3

Таблица 1

Число МСЧ МВД России, в которых функционировали поликлинические подразделения в 2013–2017 гг.

Показатель	Число МСЧ		
	2013 г.	2015 г.	2017 г.
Поликлинические подразделения	82	84	84

Численность лиц, подлежащих прикреплению для медицинского обеспечения, в 2017 г. превысила 2,9 млн человек, что составило 90,1% по отношению к численности данного контингента лиц в 2013 г. Период незначительного роста отмечался с 2013 по 2015 г., что связано с реформой МВД России и других силовых ведомств: выделение из состава МВД Росгвардии, включение в состав МВД Федеральной службы по контролю и обороту наркотиков (ФСКН) и Федеральной миграционной службы (ФМС) (табл. 2).

Снижение численности лиц, подлежащих прикреплению для медицинского обеспечения, произошло в 50 МСЧ. Более чем в 2 раза снижение численности данного контингента лиц произошло в ФКУЗ «МСЧ МВД России 165», ФКУЗ «МСЧ МВД России 167», ФКУЗ «МСЧ МВД России 219», ФКУЗ «МСЧ МВД России 183», ФКУЗ «МСЧ МВД России 239»*. В 32 МСЧ отмечался рост численности данного контингента. Наиболее значительным он был в одной из медико-санитарных частей, в которой он составил 186%.

* Здесь и далее наименования медицинских учреждений (МСЧ) заменены кодами в связи с тем, что данная информация является служебной и не подлежит распространению.

Число лиц, прикрепленных для медицинского обеспечения в 2013–2017 гг., возрастало и превысило в 2017 г. 2,3 млн чел. (рис. 1).

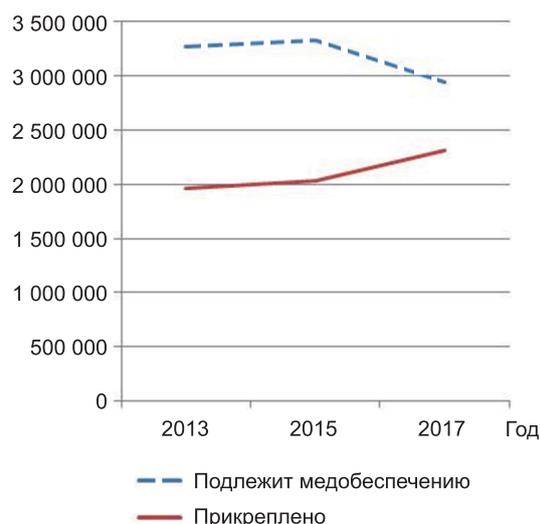


Рис. 1. Динамика численности контингентов лиц

На протяжении 2013–2017 гг. в большинстве МСЧ (61 МСЧ) произошел рост числа лиц, прикрепленных для медицинского обеспечения. Менее чем в одной трети МСЧ (21 МСЧ) данный показатель снизился.

В большинстве МСЧ снижение численности прикрепленного контингента было незначительным – в пределах 10%. Показатель роста числа прикрепленных лиц характеризуется большей вариабельностью. Максимальное снижение численности прикрепленного контингента отмечается в ФКУЗ «МСЧ МВД России 239» (снижение на 51%), максимальный рост – в ФКУЗ «МСЧ МВД России 162» (183%) (табл. 3).

Таблица 3

Распределение МСЧ по динамике показателя числа лиц, прикрепленных для медицинского обеспечения в 2013–2017 гг.*

Динамика числа лиц, прикрепленных для медицинского обеспечения (2017/2013; %)	Число МСЧ с отрицательной динамикой	Динамика числа лиц, прикрепленных для медицинского обеспечения (2017/2013; %)	Число МСЧ с положительной динамикой
- (0,1–10,0)	16	0,1–10,0	23
- (10,1–20,0)	4	10,1–20,0	15
- (20,1–30,0)	0	20,1–30,0	8
(-30,1 и ниже)	1	30,1 и выше	15
Итого	21		61

Примечание: *за исключением двух МСЧ, организованных в рассматриваемый период.

Удельный вес лиц, прикрепленных для медицинского обеспечения (к числу лиц, подлежащих прикреплению для медицинского обеспечения), за указанный период возрос (см. табл. 2).

За рассматриваемый период произошел сдвиг кривой распределения МСЧ по удельному весу лиц, прикрепленных для медобслуживания, в общей численности лиц, подлежащих медицинскому обслуживанию, в сторону больших значений показателя. Так, если в 2013 г. наибольшее число МСЧ (30) имели данный показатель на уровне 40,1–60,0%, то в 2017 г. наибольшее число МСЧ (37) имели данный показатель на уровне 80,1–100,0%. В 2013 г. в одной МСЧ данный показатель составлял 100%, в 2017 г. – в 17 МСЧ. Тем не менее в 16 МСЧ удельный вес лиц, прикрепленных для медобслуживания в общей численности лиц, подлежащих медицинскому обслуживанию, снизился. Максимальное снижение отмечается в ФКУЗ «МСЧ МВД России 156» (с 93 до 69%), максимальный рост – в ФКУЗ «МСЧ МВД России 183» (с 33 до 100%) (табл. 4, рис. 2).

Таблица 4

Динамика распределения МСЧ по удельному весу лиц, прикрепленных для медобслуживания в общей численности лиц, подлежащих медицинскому обслуживанию в 2013–2017 гг.*

Удельный вес лиц, прикрепленных для медобслуживания (в % к числу лиц, подлежащих медобслуживанию)	Число МСЧ (абс. число)		
	2013 г.	2015 г.	2017 г.
20,1–40,0	9	7	1
40,1–60,0	30	31	14
60,1–80,0	27	28	30
80,1–100,0	16	16	37
В том числе 100,0	1	0	17
Итого	82	82	82

Примечание: *за исключением двух МСЧ, организованных в рассматриваемый период.

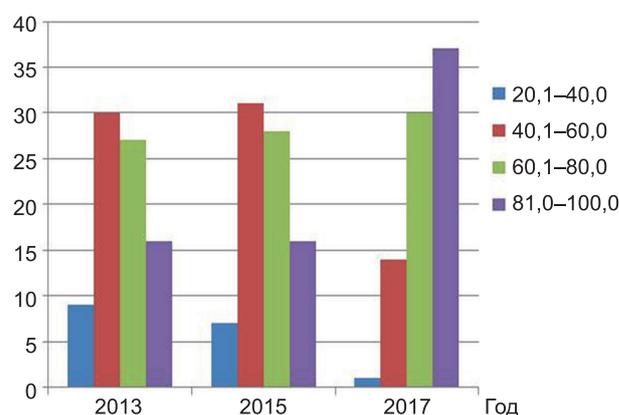


Рис. 2. Динамика распределения МСЧ по удельному весу лиц, прикрепленных для медобслуживания в общей численности лиц, подлежащих медицинскому обслуживанию в 2013–2017 гг.

Число посещений в поликлинических подразделениях МСЧ МВД России устойчиво росло. В 2017 г. данный показатель превысил 13 млн посещений. Показатель прироста посещений с 2013 по 2017 г. превысил 10%.

Рост абсолютного показателя числа посещений с 2013 по 2017 г. произошел в 62 МСЧ. Наиболее высокий показатель темпа роста отмечался в ФКУЗ «МСЧ МВД России 157», где он составил 126,9%, минимальный темп роста отмечался в ФКУЗ «МСЧ МВД России 162» – 0,5%. Снижение абсолютного числа посещений за этот же период произошло в 20 МСЧ. Максимальный показатель снижения числа посещений отмечен в ФКУЗ «МСЧ МВД России 253», где он составил 82,6%, минимальный показатель темпа снижения – в ФКУЗ «МСЧ МВД России 194» – 0,1%.

Тенденция к росту числа посещений на 1 000 лиц подлежащих медицинскому обеспечению, была более выраженной, чем рост абсолютного числа посещений: в 2017 г. данный показатель составил 4,76 тыс. посещений, более чем на четверть превысив аналогичный показатель 2013 г. (табл. 5, рис. 3).

Таблица 5

Деятельность поликлинических подразделений МСЧ в 2013–2017 гг.

	2013 г.	2015 г.	2017 г.
Число посещений (абс. число)	11 832 173	12 439 708	13 195 436
Число посещений (%)	100	105,1	111,5
Число посещений на 1000 лиц	3 734,8	3 922,7	4 763,0
Число посещений на 1000 лиц (%)	100,0	105,0	127,5

Рост числа посещений на 1000 лиц с 2013 по 2017 г. произошел в 60 МСЧ. Наиболее высокий показатель темпа роста отмечался в ФКУЗ «МСЧ МВД России 178», где он составил 349,8%, минимальный – в ФКУЗ «МСЧ МВД России 213» – 0,1%. Снижение числа посещений на 1 000 лиц за этот же период произошло в 22 МСЧ. Максимальный показатель снижения отмечен в ФКУЗ «МСЧ МВД



Рис. 3. Динамика основных показателей деятельности поликлинических подразделений МСЧ МВД

России 195», где он составил 46,0%, минимальный – в ФКУЗ «МСЧ МВД России 251» – 0,8% (табл. 6).

Таблица 6

Распределение МСЧ МВД России в зависимости от показателей динамики посещений в 2013–2017 гг.

Прирост/снижение (на %)	Число МСЧ с динамикой числа посещений			
	Абс.число		На 1 000 лиц	
	рост	снижение	рост	снижение
0,1–10,0	22	15	11	12
10,1–20,0	19	4	8	7
20,1–30,0	13	0	15	1
30,1–40,0	4	0	4	0
40,1–50,0	2	0	6	2
50,1–60,0	1	0	3	0
60,1–70,0	0	0	2	0
70,1–80,0	0	0	0	0
80,1–90,0	0	0	1	0
90,1–100,0	0	0	3	0
100,1–110,0	0	0	0	0
110,1–120,0	1	0	1	0
120,1–130,0	0	0	0	0
130,1–140,0	1	0	1	0
140,1–50,0	0	0	0	0
150,1 и выше	0	0	5	0
Итого	62	20	60	22
Справочно: минимальные и максимальные показатели динамики посещений (%)				
Min	0,5	0,1	0,1	0,8
Max	126,9	82,6	349,8	46,0

Примечание: 0 – значение отсутствует.

В 2013 г. минимальный показатель числа посещений на 1 000 лиц (1035,5) отмечался в ФКУЗ «МСЧ МВД России 147». Максимальный показатель отмечался в ФКУЗ «МСЧ МВД России 253» (31712,2). Однако данное значение показателя логичнее было бы отнести к так называемым «выпадающим» значениям. Второй по рангу показатель отмечался в ФКУЗ «МСЧ МВД России 173», где он составил 8520,5

посещений на 1 000 лиц. Аналогичные показатели в 2015 г. составили: минимальный – 1080,7 (ФКУЗ «МСЧ МВД России 249»), максимальный – 8746,1 (ФКУЗ «МСЧ МВД России 176»). В 2017 г. минимальный показатель составил 1366,8 (ФКУЗ «МСЧ МВД России 249»), максимальный – 9838,0 (ФКУЗ «МСЧ МВД России 178»). Сразу можно отметить, что показатель числа посещений на 1 000 лиц, так же как и большинство других показателей деятельности МСЧ, значительно варьирует. Однако отмечается четкая тенденция к снижению дифференциации: кратность максимального и минимального показателей снижается (табл. 7).

Таблица 7

Распределение МСЧ МВД России в зависимости от числа посещений на 1 000 лиц в 2013–2017 гг.

Число посещений на 1000 лиц	Число МСЧ		
	2013 г.	2015 г.	2017 г.
До 2000,0 включительно	5	4	3
2000,1–3000,0	13	13	6
3000,1–4000,0	29*	24*	19*
4000,1–5000,0	18	23	19*
5000,1–6000,0	9	8	15
6000,1–7000,0	5	6	9
7000,1–8000,0	1	3	6
8000,1–9000,0	2	1	4
9000,1–10 000,0	0	0	1
Итого	82	82	82
Справочно: число посещений на 1000 чел.			
Min	1035,5	1080,7	1366,8
Max	31712,2 8520,5	8746,1	9838,0
Max/Min	30,6/8,2	8,1	7,2

Примечание: *мода вариационного ряда в указанном году.

Таким образом, отмечается четко выраженный сдвиг распределения МСЧ по показателю числа посещений на 1000 лиц в сторону больших объемов посещений с одновременным снижением дифференциации данного показателя. На графике данный сдвиг отражается смещением верхней точки графика вниз и вправо (рис. 4). На гистограмме наглядно видно изменение структуры совокупности (совокупность МСЧ) в 2013–2017 гг. (рис. 5).

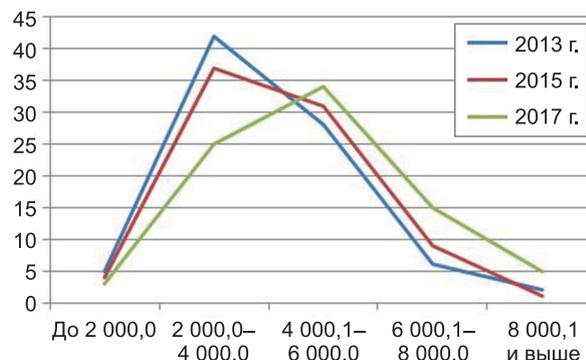


Рис. 4. График динамики распределения МСЧ МВД России в зависимости от числа посещений на 1 000 лиц

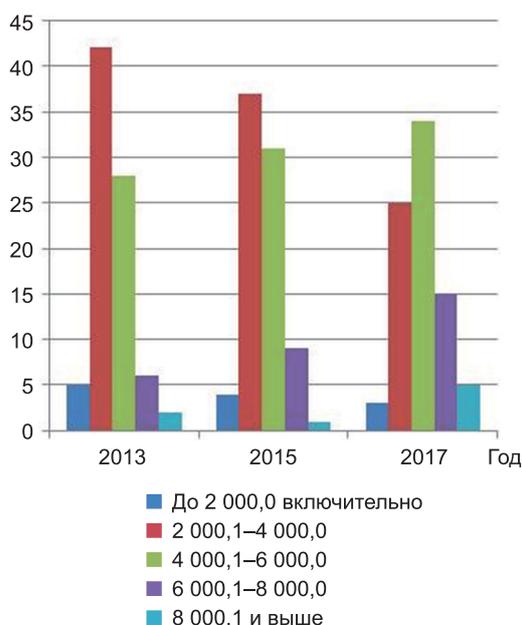


Рис. 5. Гистограмма динамики распределения МСЧ МВД России в зависимости от числа посещений на 1 000 лиц

Лексический анализ документации [9, 10] прикрепленных пациентов в МСЧ МВД амбулаторно-поликлинического профиля позволил обеспечить сбор, хранение, лексический разбор медицинских документов с последующим анализом на предмет целостности, уникальности и объема используемых медицинских терминов.

Выводы. Проведенный анализ деятельности поликлиник медико-санитарных частей Министерства внутренних дел Российской Федерации в 2013–2017 гг. позволяет идентифицировать следующие закономерности:

- деятельность поликлиник медико-санитарных частей МВД России в 2013–2017 гг. осуществлялась в условиях роста численности и удельного веса прикрепленного для медицинского обеспечения контингента;

- в течение рассматриваемого периода наблюдается рост объемов амбулаторной медицинской помощи (в абсолютном и относительном выражении);

- наблюдается значительная дифференциация и разнонаправленная динамика показателей медицинской поликлинической помощи по медико-санитарным частям (субъектам Российской Федерации) при наличии положительной тенденции к их выравниванию.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоренко, В.А. Современное амбулаторно-поликлиническое учреждение МВД России – ведущее звено

единой системы оказания первичной медицинской помощи прикрепленному контингенту / В.А. Сидоренко, А.Л. Сухоруков, Н.А. Костин // Медицинский вестник МВД. – 2016. – № 6. – С.9–12.

2. Сидоренко, В.А. Ведомственному здравоохранению МВД России – 95 лет / В.А. Сидоренко // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, вып. 6. – С.9–12.
3. Сидоренко, В.А. Развитие ведомственной медицины – основа укрепления здоровья сотрудников органов внутренних дел / В.А. Сидоренко, В.Ф. Зубрицкий // Медицинский вестник МВД. – 2017. – № 2 (87). – С.2–4.
4. Здравоохранение России – 2015 г.: стат. сборник // Официальный сайт Росстата – URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b15_34/Main.htm (дата обращения: 04.06.2016).
5. Здравоохранение России – 2017 г.: стат. сборник // Официальный сайт Росстата – URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b17_34/Main.htm (дата обращения: 04.06.2018).
6. Демографический ежегодник России // Официальный сайт Росстата – URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1137674209312 (дата обращения: 04.06.2018).
7. Основные направления модернизации здравоохранения МВД России и пути их реализации / Е.А. Берсенева, А.В. Коньков, С.А. Мендель, Е.А. Савостина // Перспективы развития современной медицины: сб. науч. тр. по итогам Международной научно-практической конференции. (11 дек. 2017 г.). – Воронеж, 2018. – URL: <http://izron.ru/articles/perspektivy-razvitiya-sovremennoy-meditsiny-sbornik-nauchnykh-trudov-po-itogam-mezhdunarodnoy-nauchn/sektsiya-26-obshchestvennoe-zdorove-i-zdravookhraneniye-spetsialnost-14-02-03/osnovnyie-napravleniya-modernizatsii-zdravookhraneniya-mvd-rossii-i-puti-ikh-realizatsii/>
8. Берсенева, Е.А. Информационно-статистическое обеспечение медицинской службы Министерства внутренних дел Российской Федерации / Е.А. Берсенева, С.А. Мендель, Е.А. Савостина // Актуальные вопросы медицины в современных условиях: сб. науч. тр. по итогам Международной научно-практической конференции (11 янв. 2018 г.). – СПб., 2018. – Вып. V. – С.39–41.
9. Чеченин, Г.И. Медико-экономическая и социальная эффективность модели экспертизы временной нетрудоспособности / Г.И. Чеченин, А.И. Белявский, Н.М. Жилина // Сибирский научный медицинский журнал. – 2007. – Вып. 1. – С.35–37.
10. Таирова, Р.Т. Анализ качества оказания медицинской помощи населению Российской Федерации: возможные пути оптимизации / Р.Т. Таирова, Е.А. Берсенева, В.В. Ушенин // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т. 10, вып. 6. – С.75–80.

REFERENCES

1. Sidorenko VA, Sukhorukov AL, Kostin NA. Sovremennoye ambulatorno-poliklinicheskoye uchrezhdeniye MVD Rossii – vedushcheye zveno yedinoy sistemy okazaniya pervichnoy meditsinskoj pomoshchi prikrepennomu kontingentu [Modern outpatient polyclinic institution of the Ministry of Internal Affairs of Russia is the leading element of the unified system of primary medical care for the assigned contingent]. Meditsinskiy vestnik MVD [Medical messenger of the Ministry of Internal Affairs]. 2016; 6: 9-12.
2. Sidorenko VA. Vedomstvennomu zdravookhraneniyu MVD Rossii – 95 let [Departmental Healthcare of the Ministry of Internal Affairs of Russia is 95 years old]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2016; 9 (6): 9-12.

3. Sidorenko VA, Zubritskiy VF. Razvitiye vedomstvennoy meditsiny – osnova ukrepleniya zdorov'ya sotrudnikov organov vnutrennikh del [The development of departmental medicine is the basis of health promotion for the officers of the internal affairs bodies]. Meditsinskiy vestnik MVD [Medical messenger of the Ministry of Internal Affairs]. 2017; 2 (87): 2-4.
4. Rosstat [Rosstat]. Zdravookhraneniye Rossii – 2015 god; Statisticheskiy sbornik [Healthcare of Russia – 2015; The statistical compilation]. 2016; http://www.gks.ru/bgd/regl/b15_34/Main.htm
5. Rosstat [Rosstat]. Zdravookhraneniye Rossii – 2017 god; Statisticheskiy sbornik [Healthcare of Russia – 2017; The statistical compilation]. 2018; http://www.gks.ru/bgd/regl/b17_34/Main.htm
6. Rosstat [Rosstat]. Demograficheskiy yezhegodnik Rossii [Demographic Yearbook of Russia]. 2018; http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1137674209312
7. Berseneva YeA, Kon'kov AV, Mendel' SA, Savostina YeA. Osnovnyye napravleniya modernizatsii zdravookhraneniya MVD Rossii i puti ikh realizatsii [The main directions of modernization of public health services of the Ministry of Internal Affairs of Russia and the ways of their implementation]. Voronezh: Perspektivy razvitiya sovremennoy meditsiny: sbornik nauchnykh trudov po itogam mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii (11 dekabrya 2017 goda) [Voronezh: Prospects for the development of modern medicine; Collection of scientific papers on the results of the international scientific-practical conference (December 11, 2017)]. 2018; <http://izron.ru/articles/perspektivy-razvitiya-sovremennoy-meditsiny-sbornik-nauchnykh-trudov-po-itogam-mezhdunarodnoy-nauchno-sektsiya-26-obshchestvennoe-zdorove-i-zdravookhraneniye-spetsialnost-14-02-03/osnovnyye-napravleniya-modernizatsii-zdravookhraneniya-mvd-rossii-i-puti-ikh-realizatsii/>
8. Berseneva YeA, Mendel' SA, Savostina YeA. Informatsionno-statisticheskoye obespecheniye meditsinskoy sluzhby ministerstva vnutrennikh del Rossiyskoy Federatsii [Information and statistical support of the medical service of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation]. Sankt-Peterburg: Aktual'nyye voprosy meditsiny v sovremennykh usloviyakh; sbornik nauchnykh trudov po itogam mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii (11 yanvarya 2018 goda) [St Petersburg: Actual questions of medicine in modern conditions; Collection of scientific papers on the basis of the international scientific-practical conference (January 11, 2018)]. 2018; 5: 39-41.
9. Chechenin GI, Belyavskiy AI, Zhilina NM. Mediko-ekonomicheskaya i sotsial'naya effektivnost' modeli ekspertizy vremennoy netrudosposobnosti [Medico-economic and social effectiveness of the model for the examination of temporary disability]. Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal [Siberian Scientific Medical Journal]. 2007; 1: 35-37.
10. Tairova RT, Berseneva YeA, Ushenin VV. Analiz kachestva okazaniya meditsinskoy pomoshchi naseleniyu Rossiyskoy Federatsii: vozmozhnyye puti optimizatsii [Analysis of the quality of medical care to the population of the Russian Federation: possible ways to optimize]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2017; 10 (6): 75-80.

© А.А. Визель, И.Ю. Визель, Н.Б. Амиров, П.Е. Колесников, 2019

УДК 616.411-007.61:616.24-002.282

DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).17-23

СПЛЕНОМЕГАЛИЯ У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ: ОТ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА К КЛИНИЧЕСКОМУ СЛУЧАЮ

ВИЗЕЛЬ АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7(987)296-25-99, e-mail: lordara@inbox.ru

ВИЗЕЛЬ ИРИНА ЮРЬЕВНА, докт. мед. наук, профессор РАЕ, доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; научный сотрудник ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7(917)903-91-13, e-mail: tatpulmo@mail.ru

АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; докт. мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики № 1 ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: namirov@mail.ru

КОЛЕСНИКОВ ПАВЕЛ ЕВГЕНЬЕВИЧ, клинический ординатор кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. (987)230-47-63, e-mail: poulk17@gmail.com

Реферат. Саркоидоз остается полиорганным эпителиоидно-клеточным гранулематозом неизвестной природы, распространенность которого в мире растет, а лечение носит рекомендательный характер. Назначение лечения определяется объемом и тяжестью поражения органов и систем. Поражение селезенки варьируется от 1 до 40%, а клиническая значимость спленомегалии чаще всего невысока. **Целью работы** было оценить клиническую значимость наличия спленомегалии у вновь выявленных больных саркоидозом легких. **Материал и методы.** Проведен анализ базы данных больных саркоидозом, созданной в прикладной программе SPSS-18, с помощью которой была проведена статистическая обработка по методу непрямых разностей и сравнении частот двух явлений с уровнем достоверности $p < 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** Из 1218 пациентов [67,7% женщины и 32,3% мужчин, средний возраст (42,4±0,4) года (12,1)] у 132 (10,84%) были выявлены изменения селезенки, у 100 (75,8%) из них была спленомегалия, у 27 (20,5%) – очаги или кальцинаты в ткани селезенки, у 4 (3,0%) – доказанный на тканевом уровне саркоидоз селезенки и у 1 (0,8%) – гиперспленизм. Был проведен детальный анализ 100 больных со спленомегалией и 100 больных саркоидозом, не имевших спленомегалии. Подбор парного случая был основан на возрасте, поле и лучевой стадии саркоидоза. Проведенное исследование не

выявило клинически и статистически значимого отягощения состояния больных при увеличении селезенки. У этих пациентов несколько чаще встречался семейный саркоидоз, более выражена была слабость. В то же время явления гиперспленизма с падением содержания тромбоцитов в периферической крови встречались в единичных случаях. Однако клинический разбор случая больной со спленомегалией продемонстрировал рецидивирующее течение саркоидоза после применения преднизолона. **Выводы.** Расхождение обобщенных данных и отдельного случая свидетельствует о том, что мы далеки от понимания этого заболевания, и ведение каждого пациента должно проводиться в соответствии с принципами персонализированной медицины.

Ключевые слова: саркоидоз легких, спленомегалия, диагностика, клинический случай.

Для ссылки: Спленомегалия у больных саркоидозом органов дыхания: от статистического анализа к клиническому случаю / А.А. Визель, И.Ю. Визель, Н.Б. Амиров, П.Е. Колесников // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 2. – С. 17–23. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).17-23.

SPLENOMEGALY IN PATIENTS WITH RESPIRATORY SARCOIDOSIS: FROM STATISTICAL ANALYSIS TO A CLINICAL CASE

VIZEL ALEXANDER A., ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7(987) 296-25-99, e-mail: lordara@inbox.ru

VIZEL IRINA YU., D. Med. Sci., professor of RAE, associate professor of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49; researcher of Central Research Institute for Tuberculosis, Russia, 107564, Moscow, Yauzskaya alley, 2, tel. +7(917) 903-91-13, e-mail: tatpulmo@mail.ru

AMIROV NAIL B., ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; D. Med. Sci., professor of the Department of general medical practice № 1 of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: namirov@mail.ru

KOLESNIKOV PAVEL E., resident of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. (987)230-47-63, e-mail: poulk17@gmail.com

Abstract. Sarcoidosis is a multiorgan epithelioid-cell granulomatosis of unknown origin, the incidence of which is increasing all over the world, while the treatment remains a recommendation. The goal of treatment depends on the volume and severity of damage to the organs and systems. The frequency of involvement of the spleen varies from 1 to 40%. So, the clinical value of splenomegaly is usually not that high. **Aim.** The aim of the study was to evaluate the clinical significance of splenomegaly in newly identified patients with lung sarcoidosis. **Material and methods.** The analysis of a database of patients with sarcoidosis created in the SPSS-18 program was carried out. The data was used for statistical processing using the method of indirect differences as well as for comparing the frequencies of the two phenomena with a confidence level of $p < 0,05$. **Results and discussion.** 132 (10,84%) out of 1218 patients [67,7% women and 32,3% men, mean age (42,4±0,4) years (12,1)] showed the changes in the spleen. 100 of them (75,8%) had splenomegaly, 27 (20,5%) had calcinates in the spleen, 4 (3,0%) had morphologically confirmed sarcoidosis of the spleen, and 1 (0,8%) had hypersplenism. Detailed analysis of 100 splenomegaly cases and 100 sarcoidosis cases without splenomegaly was performed. Pair selection was based on the age, gender and stage of sarcoidosis according to the X-Ray. The study did not reveal any clinically or statistically significant complications in patients with enlarged spleen. Familial sarcoidosis was more common, and the weakness was more pronounced in such patients. At the same time, the phenomenon of hypersplenism associated with low platelet count was seen only in a few cases. However, clinical analysis of splenomegaly case revealed recurrent sarcoidosis after the use of prednisolone. **Conclusion.** Discrepancy between the general data and the individual case indicates that we are far from understanding the disease. So that, every patient has to be managed according to the principles of personalized medicine.

Key words: pulmonary sarcoidosis, splenomegaly, diagnosis, clinical case.

For reference: Vizel AA, Vizel IYu, Amirov NB, Kolesnikov PE. Splenomegaly in patients with respiratory sarcoidosis: from statistical analysis to a clinical case. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (2): 17–23. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).17-23.

Актуальность проблемы. Саркоидоз – полиорганный эпителиоидно-клеточный гранулематоз – остается заболеванием с неустановленной этиологией и отсутствием этиотропной терапии. Клинически значимыми в России чаще всего считают поражения внутригрудных лимфатических узлов и легких, тогда как поражение других органов и систем нередко оказывается случайной находкой внимательного врача. Критически значимыми для прогноза жизни пациента считаются поражения сердца, центральной нервной системы и глаз. Данные о частоте поражения селезенки при саркоидозе за последние полвека широко варьируют. Один из ведущих отечественных исследователей саркоидоза академик А.Г. Хоменко отмечал, что частота поражения селезенки варьирует в пределах от 15 до 25% [1]. Анализ 6074 случаев саркоидоза в Хьюстоне

(США) показал, что частота спленомегалии составляет только 10%, а массивной спленомегалии – только 3% [2]. Британские ученые спленомегалию при саркоидозе описывали с разной частотой – от 1 до 40% [3], турецкие авторы также отмечали, что частота спленомегалии при саркоидозе варьирует от 1 до 40%, необходимость в удалении селезенки крайне редка [4]. В международном исследовании саркоидоза ACCESS (A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis) селезенка была поражена у 6,7% пациентов [5], в Сербии спленомегалия встречалась в 13% случаев [6], а по данным американских авторов, – в 10% [7]. В Нижнем Новгороде при 5-летнем наблюдении больных саркоидозом доля больных с поражением селезенки составила всего 2,7% [8].

Изменения селезенки при саркоидозе встречаются во многих описаниях клинических случаев.

Так, отечественные авторы наблюдали больного с генерализованным саркоидозом с поражением легких, печени, желудка и селезенки, портальной гипертензией, кровотечением из варикозно-расширенных вен желудка. В течение наблюдения размеры селезенки менялись от 130×60 мм при неоднородной структуре до 157×79 мм при однородной структуре органа. При этом клинически значимых проявлений спленомегалии не было [9]. Наличие внелегочных поражений рассматривается как неблагоприятный признак, требующий активной терапии, включая системные глюкокортикостероиды [10]. В связи с этим представилось актуальным сопоставить больных саркоидозом органов дыхания со спленомегалией и без нее и оценить клиническую значимость спленомегалии у этих пациентов.

Целью работы было оценить клиническую значимость наличия спленомегалии у вновь выявленных больных саркоидозом легких.

Материал и методы. Была проанализирована база данных больных саркоидозом кафедры фтизиопульмонологии Казанского медицинского университета, которая включала в себя 1218 пациентов [67,7% женщин и 32,3% мужчин, средний возраст (42,4±0,4) года (12,1)]. В 55,6% случаев диагноз был гистологически подтвержден. В 20% случаев у них был синдром Лёфгрена. Лучевая стадия 0 была у 0,7%, стадия I – у 34,7%, стадия II – у 57,3%, стадия III – у 6,0%, стадия IV – у 1,2% и у 0,1% – саркоидоз плевры.

У 132 (10,84%) из них были выявлены изменения селезенки. Эти пациенты стали предметом более детального анализа [62,9% женщин, средний возраст (41,9±1,1) года (12,5)], у 67,4% из них была проведена инвазивная верификация диагноза. У 100 (75,8%) из них была спленомегалия, у 27 (20,5%) – очаги или кальцинаты в ткани селезенки, у 4 (3,0%) – доказанный на тканевом уровне саркоидоз селезенки и у 1 (0,8%) – гиперспленизм. Лучевые стадии у этих больных на момент выявления существенно не отличались от всех больных данной клинической базы: стадия I была у 28,0%, стадия II – у 62,9%, стадия III – у 7,6%, стадия IV – у 1,5%. У 17,4% был синдром Лёфгрена.

Поскольку наиболее частым признаком патологии селезенки при саркоидозе была спленомегалия, дальнейший анализ был посвящен именно этой подгруппе из 100 больных. Для них из общей когорты (1218 пациентов) было отобрано 100 больных саркоидозом, не имевших спленомегалии. Подбор парного случая был основан на возрасте, поле и лучевой стадии саркоидоза.

Ведение базы данных и статистическая обработка проводились с помощью программы SPSS-18 в среде Windows-10. Определяли средние значения, ошибку средней и стандартное отклонение, а также частоту явлений в процентах. Критерий Стьюдента с уровнем достоверности $p < 0,05$ рассчитывался методом непрямых разностей и для сравнения частот двух явлений.

Результаты и их обсуждение. Сопоставимость исследуемых групп с поражением селезенки и без поражения доказывает *таблица*. По возрасту, полу,

лучевым стадиям, синдрому Лёфгрена, месту и способу выявления, частоте верификации, группе крови и индексу массы тела пациенты не различались. Достоверно реже больных со спленомегалией выявляли в противотуберкулезных учреждениях. При сопоставлении всех больных со спленомегалией с остальными 1084 пациентами без спленомегалии также не было различий как по частоте лучевых стадий, так и по частоте синдрома Лёфгрена.

Семейный саркоидоз был у 6% больных со спленомегалией и у 2% – без нее. Была тенденция к большей частоте лихорадки – 41% против 29% ($p > 0,05$), и достоверно чаще была слабость – 64% против 50% ($p < 0,05$).

Сопоставление показателей клинического анализа периферической крови не выявило различий между этими группами пациентов. У больных со спленомегалией СОЭ была (15,67±1,23) (12,3) мм/ч, а без нее – (16,28±1,17) (11,73) мм/ч ($p > 0,1$), количество лейкоцитов было практически тождественным – (6,00±0,18) (1,84) Гига/л и (6,01±0,19) (1,96) Гига/л ($p > 0,1$), не было различий и в лейкоцитарной формуле. У больных со спленомегалией была выше доля больных с уровнем гемоглобина более 150 г/л – 18,9% против 8,1% ($p < 0,05$).

При спленомегалии имелась тенденция к большему числу тромбоцитов в периферической крови – (265,6±14,3) (105,7) Гига/л против (236,4±8,1) (54,6) Гига/л ($p = 0,08$). У больных саркоидозом с увеличенной селезенкой был большой разброс в количестве тромбоцитов – от 57 до 606 Гига/л, тогда как при нормальных размерах селезенки – от 125 до 367 Гига/л. Тромбоцитопения была у 1,9% против 4,3%, тромбоцитоз – у 9,3% против 0%, нормальное содержание тромбоцитов – 88,9% против 95,7% (различия были недостоверными).

Активность аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы крови и их соотношение (индекс де Ритиса) различий между группами не имели.

Уровень общего кальция крови был достоверно выше у пациентов с увеличенной селезенкой (2,39±0,03) (0,26) ммоль/л против (2,27±0,04) (0,27) ммоль/л ($p < 0,05$). Однако по частоте гиперкальциемии группы не имели достоверных различий – 18,8% против 12,5% ($p > 0,1$).

Реакция Манту в 2 ТЕ PPD-Л различий не имела: положительная нормэргическая у 8,5 и 10,2% соответственно ($p > 0,1$).

Параметры форсированного выдоха (тест Тиффно) и насыщение крови кислородом не имели достоверных различий (*рис. 1*). Системное артериальное давление и частота сердечных сокращений также различий между группами не имели.

Клинический случай. Больная А., 1997 года рождения, в августе 2012 г. обратилась к врачу в связи с сильным кашлем и подъемом температуры тела до 38,5°C. Были диагностированы ОРВИ и острый бронхит, получала N-ацетилцистеин и азитромицин, которые дали хороший клинический эффект. В ноябре 2012 г. симптомы возобновились, и больной были назначены аминопенициллины. На фоне лечения кашель сохранялся, пациентку направили в противотуберкулезный диспансер, где она

Сопоставление параметров больных саркоидозом с наличием спленомегалии и без нее ($n_1=n_2=100$)

Параметр	Больные без спленомегалии	Больные со спленомегалией	Достоверность различий, p
Средний возраст, лет	41,17±1,23 (12,43)	41,74±1,28 (12,81)	> 0,1
Доля мужчин, %	38,0	39,0	> 0,1
Доля женщин, %	62,0	61,0	> 0,1
Наличие потенциальных вредных воздействий, %	51,0	41,0	> 0,1
Доля верифицированных случаев, %	69,0	65,0	> 0,1
Лучевые стадии:			
стадия I, %	30	27	> 0,1
стадия II, %	60	63	> 0,1
стадия III, %	8	8	> 0,1
стадия IV, %	2	2	> 0,1
Синдром Лёфгрена, %	19	18	> 0,1
Метод выявления:			
лучевая диагностика, %	54	56	> 0,1
обращение с жалобами, %	46	41	> 0,1
поражение других органов, %	0	3	–
Учреждение, где было выявлено заболевание:			
противотуберкулезное, %	41	28	> 0,05
многопрофильное, %	39	51	> 0,1
онкологическое, %	17	17	> 0,1
пульмонологическое, %	3	4	> 0,1
Курил ранее или курит, %	13	18	> 0,1
Не курил никогда, %	77	72	> 0,1
Индекс массы тела, кг/м ²	26,77±0,54 (5,40)	26,87±0,53 (5,33)	> 0,1
Группа крови:			
0 (I), %	37,9	26,2	> 0,1
A (II), %	27,3	39,3	> 0,1
B (III), %	22,7	29,8	> 0,1
AB (IV), %	12,1	4,8	> 0,1
Резус фактор:			
Rh(+), %	86,4	86,9	> 0,1
Rh(-), %	13,6	13,1	> 0,1

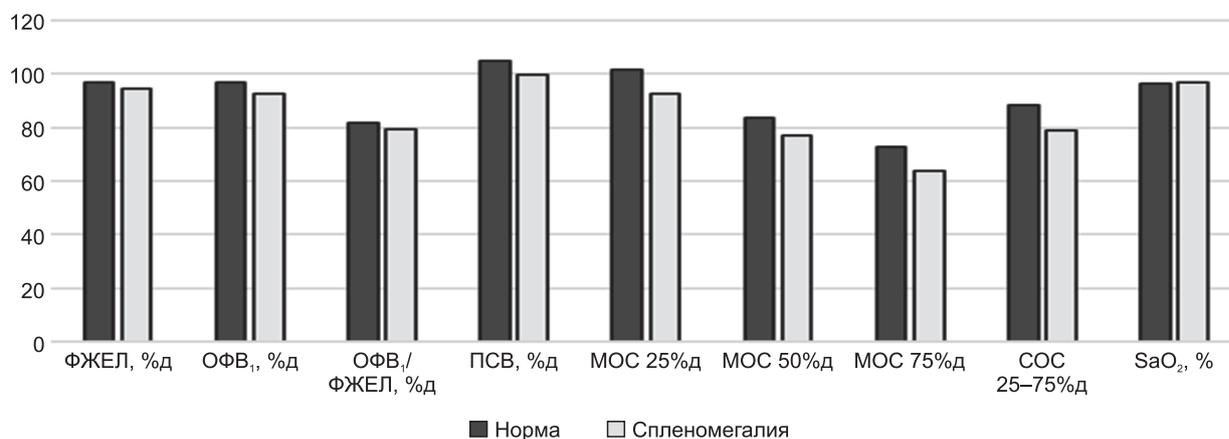


Рис. 1. Параметры форсированного выдоха и насыщения крови кислородом у больных саркоидозом органов дыхания со спленомегалией и без нее ($n_1=n_2=100$)

была дообследована. Реакция Манту и Диаскин-тест были отрицательными, в индуцированной мокроте микобактерии отсутствовали. Была проведена рентгенография, а затем РКТ органов грудной полости, на которой были выявлены двусторонняя среднеочаговая диссеминация и увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) до 2,5 см. Из анамнеза: отец болел туберкулезом, был излечен, умер от рака легких; у матери выявлена спленомегалия, не дообследована.

В марте 2013 г. пациентка была госпитализирована в городскую детскую больницу, где проходила лечение по поводу предполагаемой пневмонии. В ходе лечения и дообследования был заподозрен саркоидоз, и пациентка была направлена в учреждение более высокого уровня. Пациентка была дообследована в условиях многопрофильной детской больницы, где наряду с изменениями в легких выявлена гепатоспленомегалия (рис. 2, 3, 4, 5). Был выставлен предварительный диагноз «саркоидоз

легких и ВГЛУ, гепатоспленомегалия». При этом по рентгенограмме органов грудной клетки была отмечена отрицательная динамика в виде нарастания изменений в легочной паренхиме. Согласно УЗИ размеры селезенки увеличились до 178×101 мм, ткань оставалась однородной при умеренно сниженной эхогенности. Для лечения саркоидоза были назначены пентоксифиллин 100 мг 3 раза в сутки и альфа-токоферол по 200 мг 2 раза в сутки. Общее состояние оставалось стабильным. Учитывая невысокий рост пациентки, было предположено наличие синдрома Шерешевского – Тернера, но генетическое обследование эту версию не подтвердило.

В январе 2014 г. состояние оставалось стабильным, но больная стала жаловаться на боли в левом боку, которая усиливалась при ходьбе. Размеры селезенки оставались большими – 173×72 мм, согласно РКТ в легких сохранялся двусторонний диссеминированный процесс на фоне интерстициальных изменений легочной ткани, размеры ВГЛУ немного

уменьшились – до 2 см. Функция внешнего дыхания не снижалась, оставаясь на нижней границе нормы.

В условиях онкологического диспансера пациентке была проведена видеоторакоскопия с взятием биоптата и выявлен гранулематозный процесс в легких.

Ввиду отсутствия ремиссии больной был назначен курс лечения преднизолоном с начальной дозой в 40 мг в сутки и сохранено назначение витамина Е, с гастропротективной целью был назначен омепразол. Спустя 3 мес размеры селезенки сократились до 155×79 мм, уменьшилась выраженность гепатомегалии. На РКТ была отмечена небольшая положительная динамика с формированием участков фиброза и отдельных булл. ФВД несколько улучшилась, оставаясь на нижней границе нормы. Диффузионная способность легких была снижена до 68% от должной.

В ноябре 2014 г. (9 мес приема преднизолона) размеры селезенки стали нормальными –

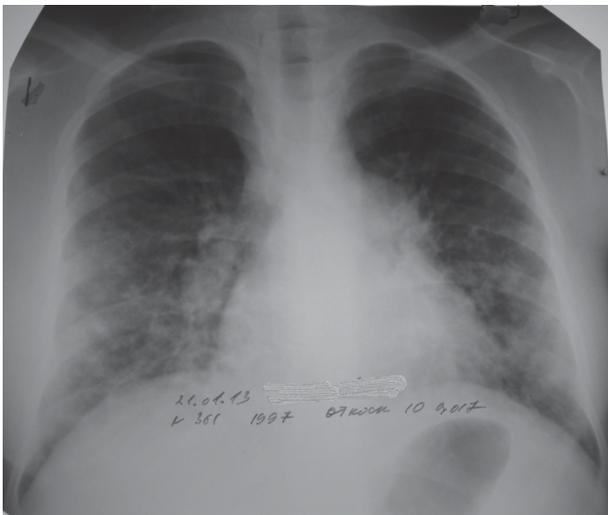


Рис. 2. Прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больной А. при выявлении

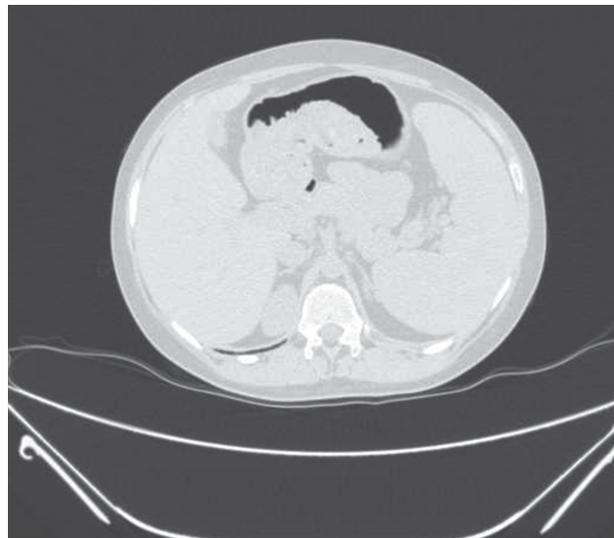


Рис. 4. РКТ печени и селезенки (аксиальная проекция)

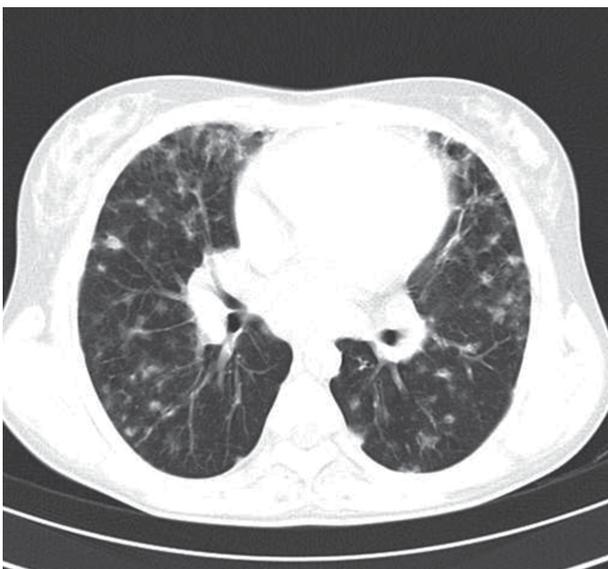


Рис. 3. РКТ органов грудной клетки больной А. при выявлении

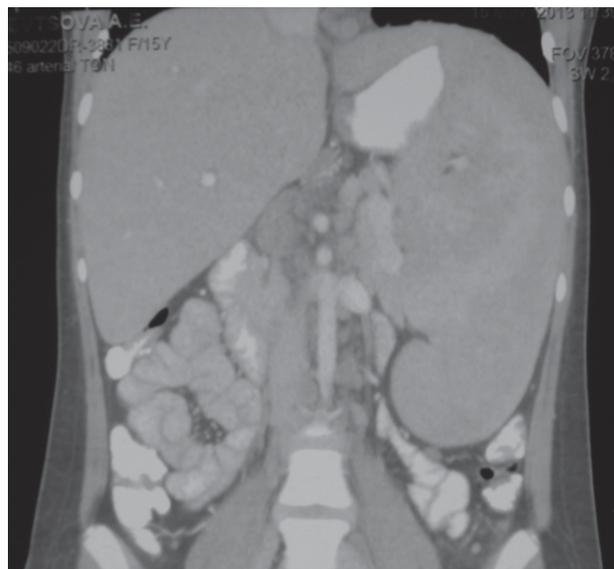


Рис. 5. РКТ печени и селезенки (корональная проекция)

109×54 мм, ткань была однородной. Были жалобы на округление лица. Данные спирометрии оставались нормальными. Рентгеновская компьютерная томография в динамике: множество плотных очагов, ВГЛУ уменьшились до нормы – 10 мм. Курс лечения преднизолоном с постепенным снижением дозы был проведен с общим сроком в 13 мес.

В июне 2015 г., спустя три месяца после завершения стероидной терапии, появилась тяжесть в левом боку, согласно РКТ размеры ВГЛУ увеличились до 20 мм, размеры селезенки – до 131×67 мм, ее ткань стала неоднородной. На ФВД было отмечено снижение жизненной емкости легких в динамике. Сатурация оставалась нормальной – 97,6%. Было констатировано обострение саркоидоза после отмены преднизолона.

Были назначены 3 сеанса плазмафереза и курс лечения метотрексатом в дозе 10 мг 1 раз в неделю под защитой фолиевой кислотой – 5 мг через сутки. В феврале 2016 г. (курс метотрексата 6 мес) состояние было удовлетворительным, дыхание было везикулярным, хрипов не было. РКТ-динамика отсутствовала (преимущественно фиброзные изменения). Более чем на 200 мл улучшилась ЖЕЛ, однако размеры селезенки увеличились до 153×75 мм, ее ткань стала однородной. Было принято решение о повторном курсе плазмафереза с последующей комбинированной терапией глюкокортикостероидами и метотрексатом в средних дозировках. Однако большая сменила место жительства, и дальнейшее ее наблюдение было прервано.

Выводы. Проведенное исследование больных саркоидозом легких со спленомегалией и без нее с дизайном «копия-пара» не выявило клинически значимого отягощения состояния больных при увеличении селезенки. У этих пациентов несколько чаще встречался семейный саркоидоз, более выражена была слабость. В то же время явления гиперспленизма с падением содержания тромбоцитов в периферической крови встречались в единичных случаях. Приведенный клинический пример вносит диссонанс в это статистическое благополучие, показывая, что в отдельных наблюдениях сочетание саркоидоза ВГЛУ и легких со спленомегалией протекает с выраженной клинической картиной, дает значительную положительную динамику на адекватную терапию преднизолоном, но сопровождается обострением после отмены гормональной терапии. Подобное рецидивирующее течение после курса гормонов коры надпочечника описали французские интернисты, которые провели ретроспективный анализ 17 случаев гистологически доказанного системного саркоидоза со спленомегалией. В 13 случаях спленомегалия была распознана клинически, селезенка выступала на 4 см или более за реберный край у 11 пациентов, у 5 она была болезненна. У 9 больных была лихорадка. У 9 больных имела место двусторонняя лимфаденопатия, а у 5 – патологии легких не было. Применение СКС и удаление селезенки (была проведена двум больным для исключения лимфомы) не повлияли на исход болезни и не предупредили хронизации [11].

Данная работа подтверждает мнение одного из ведущих исследователей саркоидоза XX в. Дэвида Джеймса, который называл саркоидоз «инигой XX века» или «великим имитатором» [12]. Расхождение обобщенных данных и отдельного случая свидетельствует о том, что мы далеки от понимания этого заболевания, и ведение каждого пациента должно проводиться в соответствии с принципами персонализированной медицины.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хоменко, А.Г. Саркоидоз органов дыхания (диагностика и терапия) / А.Г. Хоменко // Клиническая медицина. – 1983. – № 12. – С.129–134.
2. Massive splenomegaly in sarcoidosis / J. Fordice, T. Katras, R.E. Jackson [et al.] // South Med. J. – 1992. – Vol. 85, № 7. – P.775–778.
3. Endoscopic ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of focal lesions of the spleen / A. Fritscher-Ravens, M. Mylonaki, A. Pantas [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98, № 5. – P.1022–1027.
4. Yanardag, H. Splenectomy in sarcoidosis / H. Yanardag, S. Tetikkurt, T. Karayel // Europ. Resp. J. – 2002. – Vol. 20, suppl. 38. – Ref. P2760. – P.435s.
5. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis / R.P. Baughman, A.S. Teirstein, M.A. Judson [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2001. – Vol. 164, № 10. – P.1885–1889.
6. Liver and splenic sarcoidosis: diagnostic procedures / V. Skodric-Trifunovic, V. Vucinic, R. Colovic [et al.] // Med. Pregl. – 2004. – Vol. 57, № 9/10. – P.462–466.
7. Jhaveri, K. Sarcoidosis and its splenic wonder: a rare case of isolated splenic sarcoidosis / K. Jhaveri, A. Vakil, S. Surani // Case Rep. Med. – 2018. – Vol. 2018. – P.4628439.
8. Смирнова, М.С. Стандартизация медицинской помощи пациентам с саркоидозом / М.С. Смирнова, С.Г. Бережнова // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2018. – № 1/2. – С. 14–19.
9. Круглякова, Л.В. Генерализованный саркоидоз с поражением органов пищеварения, мочевого выделения и лимфатической системы (клиническое наблюдение) / Л.В. Круглякова, Е.В. Маркова, М.В. Сулима // Амурский медицинский журнал. – 2017. – Т. 2 (18). – С.72–76.
10. Baughman, R.P. Treatment of Sarcoidosis / R.P. Baughman, E.E. Lower // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2015. – Vol. 49 (1). – P.79–92.
11. Splenomegaly in sarcoidosis: clinical features and outcome. Analysis of 17 cases / S. Madaule, D. Lauque, L. Sailler [et al.] // Rev. Med. Interne. – 2004. – Vol. 25, № 5. – P.348–356.
12. James, D.G. Sarcoidosis 2001 / D.G. James // Postgrad. Med. J. – 2001. – Vol. 77, № 905. – P.177–180.

REFERENCES

1. Khomenko AG. Sarkoidoz organov dykhaniya (diagnostika i terapiya) [Sarcoidosis of the respiratory organs (diagnosis

- and therapy)]. *Klinicheskaya meditsina [Clinical Medicine]*. 1983; 12: 129–134.
2. Fordice J, Katras T, Jackson RE, et al. Massive splenomegaly in sarcoidosis. *South Med J*. 1992; 85 (7): 775–778.
 3. Fritscher-Ravens A, Mylonaki M, Pantès A, et al. Endoscopic ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of focal lesions of the spleen. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98 (5): 1022–1027.
 4. Yanardag H, Tetikkurt S, Karayel T. Splenectomy in sarcoidosis. *Europ Resp J*. 2002; 20 (38): 2760: 435.
 5. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164 (10): 1885–1889.
 6. Skodric-Trifunovic V, Vucinic V, Colovic R, Videnovic J, Zugic V, Stojisic J. Liver and splenic sarcoidosis: diagnostic procedures. *Med Pregl*. 2004; 57 (9-10): 462–466.
 7. Jhaveri K, Vakili A, Surani SR. Sarcoidosis and its splenic wonder: a rare case of isolated splenic sarcoidosis. *Case Rep Med*. 2018; 2018: 4628439. doi: 10.1155/2018/4628439
 8. Smirnova MS, Berezhonova SG. Standartizatsiya meditsinskoy pomoshchi patsiyentam s sarkoidozom [Standardization of care for patients with sarcoidosis]. *Problemy standartizatsii v zdravookhraneniі [Problems of standardization in health care]*. 2018; 1-2: 14-19.
 9. Kruglyakova LV, Markova YeV, Sulima MV. Generalizovannyi sarkoidoz s porazheniyem organov pishchevareniya, mochevydeleniya i limficheskoy sistemy (klinicheskoye nablyudeniye) [Generalized sarcoidosis with lesions of the digestive, urinary and lymphatic systems (clinical observation)]. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal [Amursky Medical Journal]*. 2017; 2 (18): 72-76.
 10. Baughman RP, Lower EE. Treatment of Sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015; 49 (1): 79-92.
 11. Madaule S, Lauque D, Sailler L, Arlet P, Carles P. Splenomegaly in sarcoidosis: clinical features and outcome; analysis of 17 cases. *Rev Med Interne*. 2004; 25 (5): 348–356.
 12. James DG. Sarcoidosis 2001. *Postgrad Med J*. 2001; 77 (905): 177–180.

© Н.В. Галеева, 2019

УДК 616.151.5:616.36-002.2

DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).23-28

ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ И ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С

ГАЛЕЕВА НЕЛЛИ ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-5080-6529; канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова 49, e-mail: nell_04@mail.ru

Реферат. Цель исследования – выявить особенности тромбоцитарного гемостаза у больных с хроническим гепатитом С в динамике естественного течения заболевания с учетом активности инфекционного процесса.

Материал и методы. Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза у 535 больных с хроническим гепатитом С оценивалось по числу тромбоцитов, степени их агрегации с применением индуктора аденозинтрифосфата, а также среднему объему тромбоцитов и ширине их распределения. Исходя из числа тромбоцитов, характерных для фаз синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, все пациенты условно были разделены на 3 группы: I группа – гиперкоагуляции; II – переходная фаза между гипер- и гипокоагуляцией и III – гипокоагуляции, куда вошли и больные с циррозом печени. **Результаты и их обсуждение.** Независимо от фазы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания у больных с хроническим гепатитом С наблюдалось повышение агрегации тромбоцитов с ростом максимальной амплитуды. Отмечались значительные изменения физиологической активности тромбоцитов – увеличение среднего объема и уменьшения ширины распределения, наиболее заметное в фазе гипокоагуляции как относительно здоровых лиц, так и между рассматриваемыми группами. На фоне низкого числа тромбоцитов и нарушения их физиологической активности у больных с хроническим гепатитом С имело место повышение уровня аланинаминотрансферазы, отражающего состояние воспаления печени, особенно выраженное в фазу гипокоагуляции. **Выводы.** При хроническом гепатите С наблюдались все фазы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания с нарушениями тромбоцитарного гемостаза. Наиболее демонстративным было снижение числа тромбоцитов с нарушением их физиологической активности при гипокоагуляции, включая больных с циррозом печени, совпадающее с ростом уровня аланинаминотрансферазы.

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов, аланинаминотрансфераза, хронический гепатит С.

Для ссылки: Галеева, Н.В. Роль тромбоцитарного гемостаза при хроническом гепатите С / Н.В. Галеева // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 2. – С.23–28. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).23-28.

PLATELET HEMOSTASIS IN CHRONIC HEPATITIS C

GALEEVA NELLIE V., ORCID ID: 0000-0001-5080-6529; C. Med. Sci., associate professor of the Department of infectious diseases of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: nell_04@mail.ru

Abstract. Aim. The aim of the study was to reveal the features of platelet hemostasis in patients with chronic hepatitis C along natural progression of the disease taking into account the activity of infection process. **Material and methods.** Vascular and platelet components of hemostasis were assessed in 535 patients with chronic hepatitis C according to platelet count, aggregation degree upon adenosine triphosphate inductor application and mean platelet volume and distribution. The patients were divided into 3 groups according to the number of platelets, typical for the phases of disseminated intravascular coagulation syndrome: group I – hypercoagulation; II – transient phase between hyper and hypocoagulation and III – hypocoagulation, typical for the patients with liver cirrhosis. **Results and discussion.** Regardless of the phase of disseminated intravascular coagulation in patients with chronic hepatitis C, an increase in platelet aggregation as well as in the maximum amplitude was observed. There were significant changes in platelet

physiological activity, such as an increase in the mean volume and a decrease in the width of the distribution, most noticeable in the hypocoagulation phase, both in relatively healthy individuals and between the groups. Against the background of low platelet count and impaired physiological activity in patients with chronic hepatitis C, there was an increase in alanine aminotransferase level, reflecting the state of liver inflammation, mostly expressed during hypocoagulation phase. **Conclusion.** All phases of disseminated intravascular coagulation with platelet hemostasis were observed in chronic hepatitis C. The most pronounced was the decreased platelet count and impaired physiological activity during hypocoagulation, typical for the patients with liver cirrhosis, which coincides with an increase in alanine aminotransferase level.

Key words: platelet aggregation, alanine aminotransferase, chronic hepatitis C.

For reference: Galeeva NV. Platelet hemostasis in chronic hepatitis C. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (2): 23–28. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).23-28.

Введение. Печень играет ключевую роль в нормальном функционировании системы гемостаза. Не случайно печеночная недостаточность сопровождается многочисленными изменениями в этой системе [1–7]. Решающее значение в изменении гемостаза при хронических вирусных гепатитах придается снижению образования плазменных факторов свертывания крови, многие из которых синтезируются только в печени. Вместе с тем на начальных этапах нарушения коагуляции ведущая роль принадлежит тромбоцитарному звену, что связано с ангиотрофической, адгезивно-агрегационной, концентрационно-транспортной функциями тромбоцитов (Тг), их способностью вызывать спазм сосудов и ингибировать фибринолиз [4].

Агрегация является важнейшей функцией тромбоцитов, поэтому ее отклонение от границ физиологической нормы может быть причиной развития различных патологических состояний. Высокая степень агрегации тромбоцитов при наличии гиперкоагуляции и стаза крови может быть даже одним из факторов риска развития внутрисосудистого тромбоза печени [4]. Не вызывает сомнения, что знание этих процессов помогает выработать лечебную тактику возникающих нарушений при патологии печени.

Цель исследования – выявить особенности тромбоцитарного гемостаза у больных с хроническим гепатитом С в динамике естественного течения заболевания с учетом активности инфекционного процесса.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 535 пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС). Клинический диагноз устанавливали на основании комплексной оценки, включающей изучение анамнеза, клинической картины, определение биохимических параметров, ультразвуковую характеристику печени, а также выявление по ПЦР РНК-вируса и его генотипов. Оценка состояния гемостаза в сосудисто-тромбоцитарном звене проводилась по числу тромбоцитов, степени их агрегации, среднему объему Тг (MPV), ширине распределения Тг (PDW), определяемые гематологическим анализатором.

Проведено исследование функциональной активности Тг, которая оценивалась по максимальной амплитуде (МА) агрегатограммы с применением индуктора аденозинтрифосфата (АДФ) компании НПО «Ренам» в двух концентрациях – пороговой (10^{-6} моль/л) и оптимальной (5×10^{-6} моль/л), а также спонтанной агрегации, которую определяли без индуктора. Индуцированная агрегация тромбоци-

тов исследовалась на отечественном оптическом агрегометре AP-2110, (ЗАО «Солар», Беларусь) в богатой тромбоцитами цитратной плазме. Материалом для исследования служила кровь, стабилизированная 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1.

Полученные данные были обработаны с помощью статистической программы Statistica 10, Microsoft Excel 2007. В нашем случае все рассматриваемые показатели не укладывались в понятие нормального распределения выборочной совокупности при использовании критерия Шапиро – Уилка. В связи с этим для описания выборочного распределения количественных признаков указывали число (n) объектов исследования, медиану (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили (Q_1 и Q_3) в формате Me [Q_1 – Q_3]. Достоверность различий между двумя независимыми совокупностями оценивалась с помощью критерия Манна – Уитни. Для изучения связи между явлениями использовали непараметрический метод – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия показателей считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Как известно, число Тг из-за их потребления в ходе патологии являются одним из самых демонстративных параметров, отражающих не только клеточное звено гемостаза, но и является активным участником фаз синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) от гипер- до гипокоагуляции [1–4]. В связи с этим был выбран патогенетический подход: проанализировать изменения свертывающей и противосвертывающей систем крови и больных с учетом хорошо известных степеней этого синдрома. Условно все пациенты были разделены в зависимости от числа Тг на 3 группы: I группа – гиперкоагуляции (число Тг $> 350 \times 10^9$ /л; $n=42$); II группа – переходная фаза (ПФ) между гипер- и гипокоагуляцией, которую удачно называют фазой разнонаправленных сдвигов [8] (число Тг – 350 – 200×10^9 /л; $n=173$) и III группа – гипокоагуляции (число Тг $< 200 \times 10^9$ /л; $n=264$), куда вошли больные с циррозом печени (ЦП). Больные с ЦП ($n=56$) относились к классу А по Чайлду – Пью.

Количество Тг на фоне естественного ХГС значимо снижалось по мере прогрессирования инфекционного процесса с достоверной разницей с данными здоровых лиц (291 [264–317]). У пациентов в фазе гиперкоагуляции Тг было выше на 22% (354 [344–378]; $p=0,000$); в фазе ПФ снижено на 12% (255 [236–282]; $p=0,004$); в фазе гипокоа-

гуляции – на 39,5% (176 [116–194]; $p=0,000$) и на 69% (91 [68–163]; $p=0,000$) при ЦП. Отмечена значимая разница ($p=0,000$) в уровне Тг между группой больных с числом Тг выше $350 \times 10^9/\text{л}$ и пациентами всех других изучаемых групп. Аналогичная разница ($p=0,000$) была между фазами разнонаправленных сдвигов/гипокоагуляции, ПФ/ЦП, гипокоагуляции/ЦП.

Проведенное исследование показало, что во всех группах больных наблюдались изменения функциональной активности Тг по максимальной амплитуде (МА) агрегации Тг (табл. 1). Ее амплитуда значимо отличалась от уровня здоровых во всех изучаемых группах больных по рассматриваемым видам агрегации Тг. Исключение составила только МА спонтанной агрегации у больных ХГС в фазе гиперкоагуляции.

При пороговой дозе АДФ (10^{-6}М), исходя из числа тромбоцитов, статистически значимо выявлена более высокая МА у больных ХГС с низкими значениями тромбоцитов: на 37% в фазе гипокоагуляции относительно группы с гиперкоагуляцией и на 19,9% группы больных в промежуточной фазе. При ЦП данные МА агрегации были на 34,3% выше показателя фазы гиперкоагуляции и на 9,7% в фазе разнонаправленных сдвигов (см. табл. 1).

Использование оптимальной концентрации индуктора (АДФ – $5 \times 10^{-6}\text{М}$) давало двуволновую агрегацию. Показатель первой волны отражает начальную агрегацию тромбоцитов, обусловленную введением извне (в частности, АДФ) стимулятора этого процесса. Вторая волна связана с реакцией высвобождения из тромбоцитов собственных биологически активных веществ (АДФ, адреналина, тромбосана А2 и др.), которые усиливают начавшуюся агрегацию кровяных пластинок.

Выявлено статистически значимое различие между группами по уровню МА первой волны агрегации с АДФ (5×10^{-6} моль/л) (см. табл. 1). У пациентов

с гипокоагуляцией она была статистически значимо выше, чем в группе с гиперкоагуляцией на 12,8 и на 13% в сравнении с ЦП. У больных промежуточной фазы значимых различий не обнаружено, разница составила 8,6%. У пациентов с ЦП уровень МА первой волны агрегации Тг был значимо ниже, чем в группе пациентов в ПФ (см. табл. 1).

Максимальная амплитуда второй волны агрегации была также статистически значима выше у пациентов с низким числом Тг – как относительно контрольной группы, так и больных с более высокими показателями (см. табл. 1). Ее уровень был на 25% значимо выше у больных ЦП относительно значений гиперкоагуляционной фазы и на 15,9% фазы разнонаправленных сдвигов. У пациентов в состоянии гипокоагуляции МА агрегации второй волны была на 23,4% статистически выше данных фазы гиперкоагуляции и на 14,5% в ПФ.

Спонтанная агрегация тромбоцитов имеет не только важное значение в патогенезе развития и прогрессирования различных заболеваний, но и является одним из независимых прогностических факторов, прежде всего, в плане развития тромбозов и тромбоэмболий различных локализаций [9]. Изменение числа Тг, состава плазмы (повышение в крови уровня ряда биологически активных веществ) усиливает способность тромбоцитов к формированию агрегатов [10]. Повышенную тромботическую активность связывают еще с недостаточностью естественных антикоагулянтов и, в первую очередь, с АТ III, которая коррелирует с тяжестью поражения печени [9]. А.С. Тугушев в своей работе также обращает внимание на состояние гиперкоагуляции у больных ЦП при возникновении у них таких исходов, как внутри- и внепеченочных тромбозов, легочной эмболии, портопальмонарной гипертензии, гепаторенального синдрома и бактериального асцитперитонита [11].

Таблица 1

Индукцированная и спонтанная агрегации Тг по максимальной амплитуде (%) у больных ХГС и ЦП в исходе болезни с разным уровнем Тг ($\times 10^9/\text{л}$), отражающим фазы синдрома ДВС и в контроле (здоровые лица), Ме [Q₁-Q₃]

Изучаемые группы		АДФ, 10^{-6}М	АДФ, $5 \times 10^{-6}\text{М}$		Спонтанная		
			I волна	II волна			
Здоровые лица, $n=47$		1	20,2 [15–24]	33,2 [29–40]	16,5 [15–18]	2,3 [1,5–3,1]	
Фазы ДВС	Гиперкоагуляция, Тг $>350 \times 10^9/\text{л}$, $n=41$	2	31,8 [21–36]	39,0 [34–48]	19,2 [15–22]	2,8 [2,5–3,2]	
	Переходная фаза (ПФ) между гипер- и гипокоагуляцией, Тг – $350\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$, $n=88$	3	34,9 [25–47]	40,5 [36–48]	20,7 [16–26]	3,1 [2,3–3,3]	
	Гипокоагуляция	Тг $<200 \times 10^9/\text{л}$, $n=102$	4	45,9 [31–57]	44,0 [30–47]	23,7 [21–27]	3,9 [3,5–4,4]
		Больные циррозом печени, Тг $<200 \times 10^9/\text{л}$, $n=54$	5	42,7 [30–56]	38,9 [34–43]	24,0 [19–29]	3,8 [3,4–4,2]
<i>p</i> , критерий Манна – Уитни			<i>p</i>1-2=0,000 <i>p</i>1-3=0,000 <i>p</i>1-4=0,000 <i>p</i>1-5=0,000 <i>p</i>2-3=0,020 <i>p</i>2-4=0,000 <i>p</i>2-5=0,000 <i>p</i>3-4=0,002 <i>p</i>3-5=0,031 <i>p</i>4-5=0,826	<i>p</i>1-2=0,002 <i>p</i>1-3=0,000 <i>p</i>1-4=0,000 <i>p</i>1-5=0,000 <i>p</i>2-3=0,421 <i>p</i>2-4=0,026 <i>p</i>2-5=0,587 <i>p</i>3-4=0,062 <i>p</i>3-5=0,042 <i>p</i>4-5=0,000	<i>p</i>1-2=0,013 <i>p</i>1-3=0,000 <i>p</i>1-4=0,000 <i>p</i>1-5=0,000 <i>p</i>2-3=0,321 <i>p</i>2-4=0,000 <i>p</i>2-5=0,000 <i>p</i>3-4=0,001 <i>p</i>3-5=0,051 <i>p</i>4-5=0,738	<i>p</i>1-2=0,454 <i>p</i>1-3=0,004 <i>p</i>1-4=0,000 <i>p</i>1-5=0,000 <i>p</i>2-3=0,105 <i>p</i>2-4=0,007 <i>p</i>2-5=0,000 <i>p</i>3-4=0,032 <i>p</i>3-5=0,006 <i>p</i>4-5=0,706	

Примечание: Ме [Q₁-Q₃] – медиана и межквартильный размах (значения 25-го и 75-го перцентилей); ПФ – переходная фаза (фаза разнонаправленных сдвигов); *p*-уровни при статистически значимых различиях между группами выделены жирным шрифтом.

По нашим данным, более высокая активность спонтанной агрегации Тг наблюдалась вновь в группе больных ХГС в стадии гипокоагуляции. Относительно пациентов с гиперкоагуляцией – на 39,3 и на 25,8% относительно ПФ. Статистически значимо высокую активность спонтанной агрегации имели и пациенты с ЦП – на 22,6% ЦП/ПФ и на 35,7% ЦП/гиперкоагуляция (см. табл. 1).

Несомненный интерес при ХГС в плане понимания патогенеза болезни представляет связь синдрома ДВС с воспалением ткани печени, классическим маркером которого в клинической практике является уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ). В последние годы в отношении оценки активности АЛТ при болезнях печени появились новые данные [12, 13]. Еще в 2002 г. D. Prati et al., изучив уровень АЛТ у 6835 доноров крови, обнаружили разницу между мужчинами и женщинами. При этом мужчины имели более высокие величины [14]. Кроме того, на практике при работе с больными вирусными гепатитами не всегда учитывается не только вышеописанная разница по полу, но нередко врачи пользуются рекомендациями, приложенными в инструкциях к аппарату, где уровень АЛТ у здоровых лиц дается довольно приблизительно. Оценку активности АЛТ у больных ХГС проводили, базируясь на результатах исследования нашей клиники. Определение активности АЛТ у здоровых мужчин и женщин дало статистически достоверные результаты между ними (табл. 2).

Результаты показали, что количество и функциональная активность тромбоцитов падала при возрастании степени воспаления в печени, определяемого по АЛТ (см. табл. 2). С усилением синдрома цитолиза как фактора, показывающего выраженность воспаления, уменьшалось и количество Тг в сравнении со здоровыми лицами (см. табл. 2). Особенно это заметно на стадии цирроза печени, где происходит дальнейшее снижение количества тромбоцитов и их функциональной активности на

фоне развития гиперспленизма и эндогенной интоксикации [15]. Более низкая активность фермента АЛТ соответствовала фазам – гиперкоагуляции и разнонаправленных сдвигов (ПФ).

Отмечалась обратная ($r = -0,20670$, $p < 0,01$) корреляционная зависимость между АЛТ/Тг во всей когорте изучаемых ($n = 535$) больных ХГС.

Тромбоциты, циркулирующие в крови, по своим размерам неоднородны. Среди них есть как более крупные, так и более мелкие клетки. Показатель PDW характеризует степень отклонения размеров Тг от средних величин (PDW – относительная ширина распределения по объему).

Прослежена прямая корреляционная связь между уровнем Тг и шириной их распределения в группе пациентов с ЦП ($r = 0,33713$; $p < 0,05$), ПФ ($r = 0,53143$; $p < 0,001$) и в состоянии гиперкоагуляции ($r = 0,33331$; $p < 0,05$).

Во всех группах по фазам синдрома ДВС выявлено статистически значимое снижение PDW относительно значений здоровых лиц на 16,3% в фазе гипокоагуляции, на 13,7% при ЦП, на 14,4% в фазе ПФ и на 5,9% в состоянии гиперкоагуляции (табл. 3). В группе пациентов в фазе гиперкоагуляции тромбоцитарный индекс достоверно был выше данных других исследуемых групп на 11,1% относительно гипокоагуляции, на 8,3% данных при ЦП и на 9,0% уровня ПФ, что является признаком малочисленности плоских кровяных телец у пациентов с ХГС в состоянии гипокоагуляции.

MPV в анализе крови позволяет определить, какое количество тромбоцитов разного размера находится в крови в данный момент, т.е. зрелость пластин и содержание в них биологически активных веществ. В связи с относительно небольшим сроком жизни тромбоцитов и их постоянным синтезом в крови человека все время присутствуют форменные элементы, находящиеся на разных стадиях своего жизненного цикла. При этом молодые и зрелые

Таблица 2

Активность фермента АЛТ (Ед/л) в зависимости от фаз синдрома ДВС у больных ХГС и ЦП в исходе заболевания и в контроле (здоровые лица), Ме [Q₁–Q₃]

Изучаемые группы		АЛТ (жен)	АЛТ (муж)		
Здоровые лица		16,6 [12–18], n=56	24,9 [20–35], n=46		
		$p_{\text{муж., жен.}} = 0,000$			
Фазы ДВС	Гиперкоагуляция, Тг >350×10 ⁹ /л	2 52,0 [35–60], n=19	58,4 [41–65], n=23		
			$p_{\text{муж., жен.}} = 0,291$		
	Переходная фаза, Тг – 350–200×10 ⁹ /л	3 54,9 [35–87], n=75	70,4 [43–106], n=98		
			$p_{\text{муж., жен.}} = 0,020$		
	Гипокоагуляция	Тг <200×10 ⁹ /л	4 88,7 [52–120], n=82	118,7 [73–178], n=182	
		$p_{\text{муж., жен.}} = 0,000$			
Больные циррозом печени		5 94,0 [60–130], n=22	138,0 [91–199], n=32		
		$p_{\text{муж., жен.}} = 0,027$			
p, критерий Манна – Уитни		p1-2=0,000 p1-3=0,000 p1-4=0,000 p1-5=0,000 p2-3=0,325	p2-4=0,000 p2-5=0,000 p3-4=0,000 p3-5=0,000 p4-5=0,510	p1-2=0,000 p1-3=0,000 p1-4=0,000 p1-5=0,000 p2-3=0,067	p2-4=0,000 p2-5=0,000 p3-4=0,000 p3-5=0,000 p4-5=0,409

Примечание: ПФ – переходная фаза (фаза разнонаправленных сдвигов);

$p_{\text{муж., жен.}}$ – критерий Манна – Уитни по активности АЛТ мужчины – женщины;

Ме [Q₁–Q₃] – медиана и межквартильный размах (значения 25-го и 75-го процентилей);

p-уровни при статистически значимых различиях между группами выделены жирным шрифтом.

Тромбоцитарная фракция крови по уровню MPV (фемтолитр) и PDW (%) с разным уровнем Tg ($\times 10^9/\text{л}$), отражающим фазы синдрома ДВС у больных ХГС, ЦП в исходе заболевания и в контроле (здоровые лица), Me [Q_1-Q_3]

Исследуемые группы		MPV	PDW	
Здоровые лица, n=45		7,5 [7,2–8,0]	15,3 [14,5–16,0]	
фазы ДВС	Гиперкоагуляция, Tg > 350 $\times 10^9/\text{л}$, n=39	8,4 [8,0–8,7]	14,4 [13,8–14,8]	
	Переходная фаза, Tg – 350–200 $\times 10^9/\text{л}$, n=150	8,4 [8,1–9,0]	13,1 [12,2–13,9]	
	Гипокоагуляция	Tg < 200 $\times 10^9/\text{л}$, n=160	9,1 [8,7–9,0]	12,8 [12,2–13,4]
		Больные циррозом печени, n=54	8,6 [8,1–9,3]	13,2 [12,0–13,6]
p, Критерий Манна – Уитни		p1-2=0,000 p1-3=0,000 p1-4=0,000 p1-5=0,000 p2-3=0,414 p2-4=0,000 p2-5=0,163 p3-4=0,000 p3-5=0,212 p4-5=0,013	p1-2=0,000 p1-3=0,000 p1-4=0,000 p1-5=0,000 p2-3=0,000 p2-4=0,000 p2-5=0,000 p3-4=0,045 p3-5=0,328 p4-5=0,595	

Примечание: Me [Q_1-Q_3] – медиана и межквартильный размах (значения 25-го и 75-го перцентилей);

ПФ – переходная фаза (фаза разнонаправленных сдвигов);

p-уровни при статистически значимых различиях между группами выделены жирным шрифтом.

клетки крови, в частности тромбоциты, чей жизненный цикл уже близится к завершению, не только отличаются размерами и насыщенностью биологически активными веществами, но и несут разную функциональную нагрузку. В группе пациентов с низким числом Tg эти изменения были более выражены как относительно значений здоровых лиц, так и в сравнении с данными ПФ и гиперкоагуляции. «Молодые» клетки, к примеру, еще не способны к адгезии и агрегации, а для «старых» этот процесс уже недоступен. У больных ХГС в наблюдаемых группах выявлено статистически значимое увеличение MPV относительно здоровых показателей на 21,3% в фазе гипокоагуляции, на 14,7% у пациентов с ЦП, на 12,0% в фазе ПФ и у больных с гиперкоагуляцией (см. табл. 3). В фазах гиперкоагуляции и ПФ MPV на 8,3% был ниже относительно фазы гипокоагуляции и на 2,4% в сравнении с ЦП.

Выводы:

1. При ХГС наблюдались все фазы синдрома ДВС с нарушениями тромбоцитарного гемостаза. Наиболее демонстративным было снижение числа Tg на 40% при гипокоагуляции и на 69% при ЦП, в меньшей степени на 12% в ПФ.

2. Независимо от фазы синдрома ДВС и вида агрегации (индуцированная, спонтанная) для больных с ХГС характерно повышение ее МА.

3. У пациентов с ХГС при падении числа Tg в фазе гипокоагуляции отмечались значительные изменения их физиологической активности – повышение MPV и снижение PDW как у относительно здоровых лиц, так и между сравниваемыми группами.

4. На фоне низкого числа Tg и нарушения их физиологической активности у больных ХГС имело место повышение уровня АЛТ, отражающего состояние воспаления печени, особенно выраженное в фазу гипокоагуляции.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Автор принимала участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Автор не получал гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шишло, Л.М. Особенности гемостаза при первичном раке печени /Л.М. Шишло, В.И. Прохорова, Л.А. Зайцев // Онкологический журнал. – 2017. – Т. 11, вып. 13. – С.78–85.
2. Билалова, А.Р. Особенности системы гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозами печени /А.Р. Билалова, В.В. Макашова, Н.И. Алешина // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13, вып. 3. – С.37–45.
3. Морозов, Ю.А. Нарушения системы гемостаза при патологии печени и их диагностика / Ю.А. Морозов, Р.В. Медников, М.А. Чарная // Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии. – 2014. – № 1. – С.162–174.
4. Ягода, П.В. Патология печени и функция тромбоцитов (клинико-патогенетический анализ) /А.В. Ягода, П.В. Корой. – Ставрополь: СтГМА, 2008. – 273 с.
5. Шкляев, А.Е. Прогностическое значение показателей гемостаза при заболеваниях печени / А.Е. Шкляев, И.Г. Малахова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – Т. 67, вып. 3. – С.462–464.
6. Рупасова, А.Р. Вирусные гепатиты / А.Р. Рупасова, А.Ю. Сорокина // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 4. – С.317–320.
7. Крутов, И.В. Нарушение гемостаза у больных хроническим гепатитом и циррозом печени вирусной этиологии (НСV), осложненных тромбоцитопенией / И.В. Крутов, И.Л. Давыдкин, Р.К. Хайретдинов [и др.] // Вестник РУДН. Сер. Медицина. – 2010. – № 3. – С.139–141.
8. Малеев, В.В. Нарушения гемостаза при инфекционных заболеваниях / В.В. Малеев, А.М. Полякова, А.В. Кравченко. – М.: Де-Ново, 2005. – 160 с.
9. Козловский, В.И. Методы исследования и клиническое значение агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию / В.И. Козловский, О.С. Ковтун, О.П. Серухова [и др.] // Вестник ВГМУ. – 2013. – № 3. – С.79–91.
10. Рузов, И.В. Оценка агрегации тромбоцитов и перекисного окисления липидов у пациентов, перенесших

- аортокоронарное шунтирование / И.В. Рузов, Л.К. Комарова, М.В. Крестьянинов [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2014. – № 2. – С.8–13.
11. Тугушев, А.С. Цирроз печени и тромбоз / А.С. Тугушев // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – № 12, вып. 3. – С.78–83.
 12. Еналеева, Д.Ш. Зависимость активности аланинаминотрансферазы от пола пациента при вирусных гепатитах / Д.Ш. Еналеева, Д.Т. Бешимова // Казанский медицинский журнал. – 2012. – № 3, вып. 93. – С.456–457.
 13. Еналеева, Д.Ш. Роль врачей первичного звена в диагностике и диспансеризации больных хроническими вирусными гепатитами В, С и D: лекция / Д.Ш. Еналеева, В.Х. Фазылов // Казанский медицинский журнал. – 2014. – № 3, вып. 95. – С.439–445.
 14. Prati, D. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels / D. Prati, E. Taioli, A. Zanella // Ann. Intern. Med. – 2002. – № 1, issue. 137. – P.1–10.
- REFERENCES**
1. Shishlo LM, Prohorova VI, Zajcev LA. Osobennosti gemostaza pri pervichnom rake pecheni [Features of hemostasis in primary liver cancer]. *Onkologicheskij zhurnal* [Cancer Journal]. 2017; 11(13): 78-85.
 2. Bilalova AR, Makashova VV, Aleshina NI. Osobennosti sistemy gemostaza u bol'nyh hronicheskimi gepatitami i cirrozami pecheni [Features of hemostatic system in patients with chronic hepatitis and cirrhosis]. *Infekcionnye bolezni* [Infectious disease]. 2015; 13 (3): 37-45.
 3. Morozov YuA, Mednikov RV, Charnaya MA. Narusheniya sistemy gemostaza pri patologii pecheni i ih diagnostika [Disorders of the hemostatic system in liver pathology and their diagnosis]. *Gemorragicheskie diatezy, trombozy, trombofilii* [Hemorrhagic diathesis, thrombosis, thrombophilia]. 2014; 1: 162–174.
 4. Yagoda PV, Koroj PV. Patologiya pecheni i funkciya trombocitov (kliniko-patogeneticheskij analiz) [Liver pathology and platelet function (clinical and pathogenetic analysis)]. *Stavropol': StGMA* [Stavropol': StGMA]. 2008; 273 p.
 5. Shklyayev AE, Malahova IG. Prognosticheskoe znachenie pokazatelej gemostaza pri zabol'evaniyah pecheni [Prognostic value of hemostatic parameters in liver diseases]. *Tromboz, gemostaz i reologiya* [Thrombosis, hemostasis and rheology]. 2016; 67 (3): 462–464.
 6. Rupasova AR, Sorokina AYu. Virusnye gepatity [Viral hepatitis]. *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik* [International student scientific Bulletin]. 2018; 4: 317–320.
 7. Krutov IV, Davydkin IL, Hajretdinov RK, Kosyakova YuA, Nizyamova AR. Narushenie gemostaza u bol'nyh hronicheskimi gepatitom i cirrozom pecheni virusnoj etiologii (HCV), oslozhnennyh trombocitopeniej [Hemostasis disorders in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis of viral etiology (HCV) complicated by thrombocytopenia]. *Vestnik RUDN, seriya Medicina* [Bulletin of RPFU, series Medicine]. 2010; 3: 139–141.
 8. Maleev VV, Polyakova AM, Kravchenko AV. Narusheniya gemostaza pri infekcionnyh zabol'evaniyah [Hemostatic disorders in infectious diseases]. *Moskva: De-Novo* [Moscow: De-Novo]. 2005; 160 p.
 9. Kozlovskij VI, Kovtun OS, Serouhova OP, Detkovskaya IN, Kozlovskij IV. Metody issledovaniya i klinicheskoe znachenie agregacii trombocitov; fokus na spontannuyu agregaciyu [Research methods and clinical significance of platelet aggregation; focus on spontaneous aggregation]. *Vestnik VGMU* [Bulletin of Voronezh state University]. 2013; 3: 79–91.
 10. Ruzov IV, Komarova LK, Krest'yaninov MV, Shchipanova EV, Nizamova LT. Ocenka agregacii trombocitov i perekisnogo oksileniya lipidov u pacientov perenesshih aortokoronarnoe shuntirovanie [Evaluation of platelet aggregation and lipid peroxidation in patients undergoing coronary artery bypass grafting]. *Ul'yanovskij Mediko – biologicheskij zhurnal* [Ulyanovsk Medico – biological journal]. 2014; 2: 8–13.
 11. Tugushev AS. Cirroz pecheni i tromboz [Cirrhosis of the liver and thrombosis]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal* [Zaporizhzhya medical journal]. 2010; 12 (3): 78–83.
 12. Enaleeva DSh, Beshimova DT. Zavisimost' aktivnosti alaninaminotransferazy ot pola pacienta pri virusnyh gepatitah [The dependence of alanine aminotransferase on the gender of the patient with viral hepatitis]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* [Kazan Medical Journal]. 2012; 3 (93): 456–457.
 13. Enaleeva DSh, Fazylov VH. Rol' vrachej pervichnogo zvena v diagnostike i dispanserizacii bol'nyh hronicheskimi virusnymi gepatitami V, S i D: Lekciya [The role of primary care physicians in the diagnosis and clinical examination of patients with chronic viral hepatitis B, C and D: Lecture]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* [Kazan Medical Journal]. 2014; 3 (95): 439–445.
 14. Prati D, Taioli E, Zanella A. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*. 2002; 1 (137): 1–10.

© М.А. Гарашова, 2019

УДК 618.1-006- 053.87

DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).28-32

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И СОЧЕТАННОСТИ НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ГЕНИТАЛИЙ В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

ГАРАШОВА МИНА АРИФ кызы, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Азербайджанского медицинского университета, Азербайджан, AZ1000, Баку, ул. Х. Шушинского, 24, тел. (+994) 215-49-01, e-mail: minagarashova@mail.ru

Реферат. Цель исследования – изучение частоты и сочетанности опухолей гениталий в постменопаузальном периоде. **Материал и методы.** В исследование включены 306 женщин с доброкачественными и злокачественными новообразованиями гениталий в постменопаузальном периоде. Средний возраст обследуемых женщин составляет (59,3±0,4) года (от 48 до 83 лет). Обследование включает применение клинических, функциональных, биохимических, гормональных, морфологических, радиологических методов исследования, включая позитронно-эмиссионную томографию. **Результаты и их обсуждение.** В постменопаузальном периоде у женщин с опухолями гениталий наиболее часто диагностируются рак яичников (24,8%), гиперпластические процессы эндометрия (21,2%), рак эндометрия (16,3%), миома матки (15,4%). Частота сочетания рака яичников с другими опухолевыми процессами гениталий составляет 18,6%. При этом в 72,2% случаев

рак яичников сочетается с миомой матки, в 27,8% случаев – с гиперпластическими процессами эндометрия. Частота сочетания гиперпластических процессов эндометрия с другими опухолями гениталий составляет 35,4%. Наиболее часто гиперпластические процессы эндометрия сочетаются с миомой матки. Частота встречаемости гиперплазии эндометрия с миомой матки находится в пределах от 72,7 до 100%. В постменопаузе частота сочетанности миомы матки с сопутствующими опухолями гениталий определяется в пределах 38,3%. У больных с миомой матки наиболее часто выявляются диффузная гиперплазия эндометрия (83,3%), опухолевидные образования яичников (1,1%) и очаговая форма гиперплазии эндометрия (5,5%). У больных раком шейки матки в постменопаузе в 69,2% случаев отмечаются сопутствующие опухолевые процессы гениталий: в 66,2% определяется миома матки, в 33,3% – гиперпластические процессы эндометрия. **Выводы.** Данное исследование позволяет утверждать, что постменопаузальный период является периодом высокого риска неопластических процессов репродуктивной системы.

Ключевые слова: постменопаузальный период, миома матки, рак яичников, рак эндометрия, гиперплазия эндометрия, рак шейки матки.

Для ссылки: Гарашова, М.А. Частота встречаемости и сочетанности неопластических процессов гениталий в постменопаузальном периоде / М.А. Гарашова // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 2. – С.28–32. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).28-32.

INCIDENCE AND COMBINATION OF GENITALIA NEOPLASTIC PROCESSES IN POST-MENOPAUSAL PERIOD

GARASHOVA MINA A., *C. Med. Sci., associate professor of the Department of obstetrics and gynecology № 1 of Azerbaijan Medical University, Azerbaijan, AZ1000, Baku, Kh. Shushinsky str., 24, tel. (+994) 215-49-01, e-mail: minagarashova@mail.ru*

Abstract. Aim. The aim of the study was to assess the incidence and combination of genital tumors in post-menopausal period. **Material and methods.** The study included 306 women with benign and malignant genital tumors in the post-menopausal period. Mean age of the examined women was (59,3±0,4) years (48–83). The examination included clinical, functional, biochemical, hormonal, morphological, and radiological study methods, including position emission tomography. **Results and discussion.** In the post-menopausal period the women with genital tumors are most often being diagnosed with ovarian cancer (24,8%), endometrial hyperplastic processes (21,2%), endometrial cancer (16,3%), and uterine myoma (15,4%). The incidence of combined ovarian cancer with other genital neoplastic processes is 18,6%. In 72,2% of cases ovarian cancer is combined with uterine myoma. In 27,8% of cases it is combined with endometrial hyperplastic processes. The incidence of endometrial hyperplastic processes combined with other genital tumors is 35,4%. The most common combination of endometrial hyperplastic processes is with uterine myoma. The incidence of endometrial hyperplasia combined with uterine myoma is within 72,7% to 100%. In post-menopausal period the incidence of uterine fibroids combined with associated genital tumors is determined to be within 38,3%. Diffuse endometrial hyperplasia (83,3%), ovarian tumor masses (1,1%) and focal endometrial hyperplasia (5,5%) are most frequently detected in patients with uterine myoma. 69,2% of cases in women with postmenopausal cervical cancer are associated with genital tumors. Uterine fibroids are determined in 66,2%, while endometrial hyperplastic processes are seen in 33,3%. **Conclusion.** The study suggests that the post-menopausal period is associated with a high risk of reproductive system neoplastic process development.

Key words: post-menopausal period, uterine fibroids, ovarian cancer, endometrial cancer, endometrial hyperplasia, cervical cancer.

For reference: Garashova MA. Incidence and combination of genitalia neoplastic processes in post-menopausal period. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (2): 28–32. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).28-32.

В последние десятилетия отмечается существенное увеличение числа женщин, находящихся в постменопаузальном периоде. Установлено, что к середине XXI в. число женщин, находящихся в постменопаузальном периоде, достигнет 1,2 млрд, что существенно увеличит частоту патологий, связанных с дефицитом эстрогенов, включая патологию органов репродуктивной системы [1].

По данным научных исследований, установлено, что средний возраст женщин, находящихся в постменопаузальном периоде, в Азербайджане составляет (60±0,69) года и колеблется в пределах от 44 до 79 лет [2, 3, 4]. Течение постменопаузального периода определяется многообразием факторов, включающих наличие в анамнезе эндокринных заболеваний, заболеваний органов репродуктивной системы [5, 6, 7].

Установлено, что гиперплазия эндометрия, особенно в сочетании с атипией, относится к высокой вероятности развития рака эндометрия. Все измене-

ния в эндометрии являются следствием изменения уровня эстрогенов и прогестерона. Источниками эстрогенов в постменопаузальном периоде являются:

- непосредственно яичники, продуцирующие и секретирующие эстрон;
- экстрагландулярный стероидный метаболизм;
- конверсия эстрогенов из андрогенов за пределами яичников посредством реакции ароматизации;
- активизация эстрогенов в тканях путем конверсии эстрона в эстрадиол;
- инактивация эстрогенов путем обратной конверсии эстрадиола в эстрон;
- поступление в организм экзогенных эстрогенов;
- ксеноэстрогены [4, 8, 9].

По данным литературы, пик рака эндометрия приходится на 60 лет. Только у 75% женщин рак эндометрия диагностируется до 40 лет и у 15% женщин – в возрасте 50 лет [10, 11].

По данным International Agency for Research on Cancer, установлено, что рак яичников в структуре

онкологических заболеваний занимает 7-е место. Частота рака яичников составляет 3,6%, частота рака тела матки – 4,8%, рака шейки матки – 7,9%, а молочных желез – 25,1% [9, 10, 11].

Следует отметить, что в литературе имеются противоречивые и ограниченные сведения о частоте встречаемости и сочетанности опухолей репродуктивной системы в постменопаузе. Исходя из актуальности проблемы, определена цель настоящего исследования.

Цель исследования – изучение частоты и сочетанности опухолей гениталий в постменопаузальном периоде.

Материал и методы. В исследование были включены 306 женщин с доброкачественными и злокачественными новообразованиями гениталий в постменопаузальном периоде. Средний возраст обследуемых женщин составил (59,3±0,4) года (от 48 до 83 лет).

У больных с опухолями органов репродуктивной системы в постменопаузальном периоде, включенных в данное исследование, отмечалась высокая частота оперативных вмешательств (16,6%), перенесенных детских инфекционных болезней (10,3%), ожирения (11,7%), ишемической болезни сердца (9,3%), гипертонической болезни (9,0%). С наименьшей частотой встречались патология суставов (7,9%), сахарный диабет (6,3%), заболевания мочевыводящих путей (5,3%). Средний возраст наступления менархе был (13,2±0,1) года (10–19). Из 306 пациенток у 225 (73,5%) менструации были регулярными, у 81 (26,5%) были нерегулярными.

Исследование особенностей генеративной функции в репродуктивном периоде позволили установить, что из 306 больных половая жизнь у 254 (83,0%) началась в (21,8±0,2) года (16–48), 52 (17,0%) женщины были незамужними. У 220 (71,9%) общее количество беременностей составило

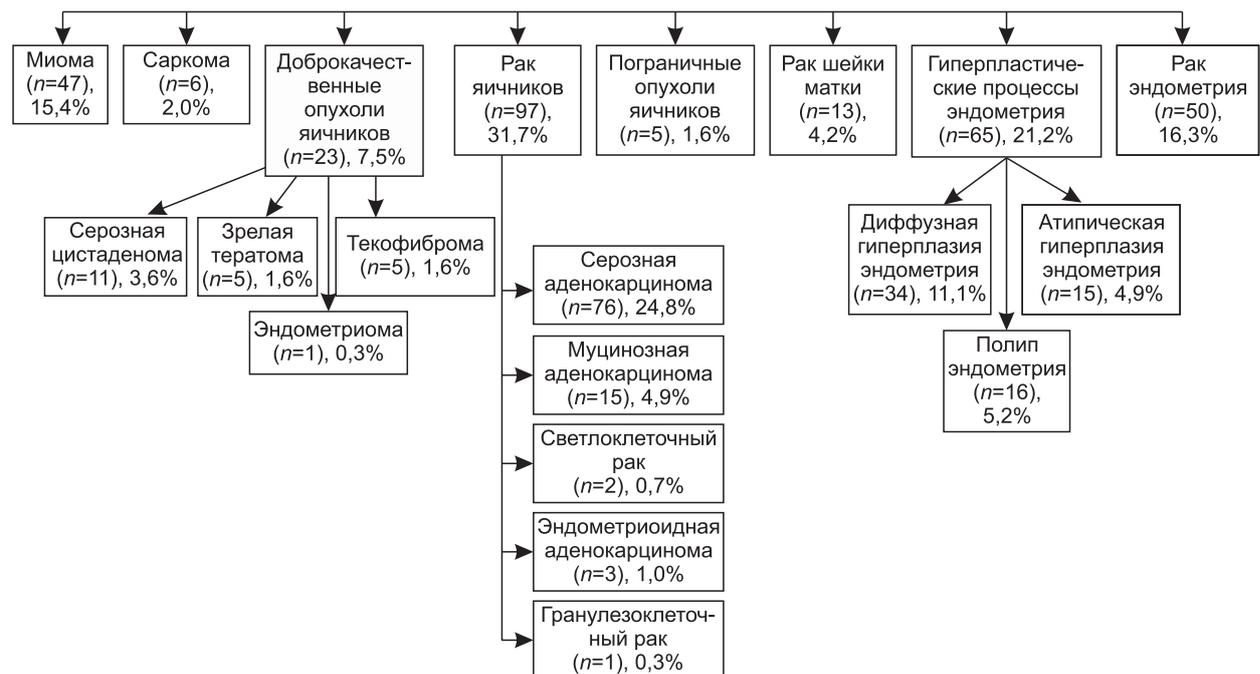
9,8±1,81 (1–18), из них родов было 3,6±0,79 (1–5), выкидышей 1,9±0,09 (1–3), медицинских абортов 4,3±0,98 (1–6).

Изучение частоты гинекологических заболеваний в репродуктивном периоде позволили определить высокую частоту хронических воспалительных заболеваний (29,7%), опухолевидных образований яичников (12%), очаговых и диффузных гиперпластических процессов эндометрия (7,5%), недостаточности мышц тазового дна (9,0%), доброкачественных опухолей матки (6,5%), доброкачественных опухолей яичников (4,3%). Время вступления в менопаузу у обследованных женщин находилось в возрасте (49,3±0,2) года (45–58). Длительность постменопаузального периода у обследованных больных составила (9,8±0,4) года (2–37).

Результаты и их обсуждение. При проведении данного исследования были обследованы 306 женщин с различными опухолями гениталий в постменопаузальном периоде.

Методом случайной выборки была установлена частота опухолей органов репродуктивной системы (рисунки).

Как видно из рисунка, в постменопаузальном периоде у 31,7% женщин определялся рак яичников. Из них в 24,8% определялась серозная аденокарцинома, несколько меньше диагностировалась муцинозная аденокарцинома (4,9%). В единичных случаях выявлялись светлоклеточный рак (0,7%), эндометриоидная аденокарцинома (2,0%), гранулезоклеточный рак (0,3%). Следует отметить, что у 3 больных из 76 с серозной аденокарциномой яичников отмечался вторичный рак яичников. У 21,2% больных были диагностированы гиперпластические процессы эндометрия, включая диффузную гиперплазию эндометрия (11,1%), полип эндометрия (5,2%), атипическую гиперплазию эндометрия (4,9%).



Частота опухолей репродуктивной системы в постменопаузе (n=306)

При проведении данного исследования было установлено, что частота миомы в постменопаузе составила 15,4%. Саркома встречалась в 2,0% случаев. Одной из часто встречающихся опухолей гениталий в постменопаузе является рак эндометрия, частота которого составляет 16,3%.

Частота доброкачественных опухолей яичников в постменопаузе составила 7,5%. При этом наиболее часто определялись серозная цистаденома (3,6%), зрелая тератома (1,6%), текофиброма (1,6%) и эндометриома (0,3%).

При проведении настоящего исследования было установлено, что частота рака шейки матки составила 4,2%. Частота пограничных опухолей яичников находилась в пределах 1,6%. У больных с различными опухолями гениталий в постменопаузе определялась сочетанность нескольких опухолей репродуктивной системы.

В результате проведенного исследования было установлено, что из 97 больных раком яичников у 79 (81,4%) больных сочетанности с другими опухолями не наблюдалось. У 18 (18,6%) больных раком яичников наблюдалось сочетание основного заболевания с другими опухолями гениталий, частота которых представлена в *табл. 1*.

Таблица 1

Частота сочетанности опухолей при раке яичников в постменопаузе

Сопутствующие опухоли	Рак яичников (n=18)	
	Абс. число	%
Миома матки	13	72,2
Гиперплазия эндометрия	3	16,7
Полип эндометрия	2	11,1

Как видно из табл. 1, наиболее часто (72,2%) рак яичников сочетается с миомой матки. У больных раком яичников существенно меньше отмечались диффузная гиперплазия эндометрия (16,7%) и полип эндометрия (11,1%). Из 65 больных с гиперпластическими процессами эндометрия у 42 (64,6%) сочетания с другими опухолями гениталий не наблюдалось.

Частота сочетания гиперпластических процессов эндометрия с другими опухолями гениталий представлена в *табл. 2*.

Таблица 2

Частота сочетания гиперпластических процессов эндометрия с другими опухолями гениталий в постменопаузальном периоде

Сопутствующие опухоли гениталий	Гиперпластические процессы эндометрия (n=23)					
	Диффузная гиперплазия эндометрия (n=11)		Полип эндометрия (n=7)		Атипическая гиперплазия эндометрия (n=5)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Миома матки	8	72,7	7	100	4	80
Опухелевидное образование яичников	–	–	–	–	1	20
Опухоли яичников	3	27,3	–	–	–	–

Как видно из табл. 2, у 23 (35,4%) больных с гиперпластическими процессами эндометрия в постменопаузальном периоде отмечалась сочетанность с другими неоплазиями гениталий. У 11 больных с диффузной гиперплазией эндометрия отмечалось сочетание с миомой матки (72,7%) и доброкачественными опухолями яичников (27,3%).

У 7 (100%) больных с очаговой гиперплазией эндометрия отмечалось наличие миомы матки.

У 5 (33,3%) пациенток с атипической гиперплазией эндометрия в постменопаузе определялась сочетанность с другими опухолями гениталий – миомой (80%) и опухолевидными образованиями яичников (20%).

Из 47 больных с миомой матки у 29 (61,7%) сопутствующих опухолевых процессов гениталий не наблюдалось. Частота сопутствующих опухолей гениталий у больных с миомой матки в постменопаузе представлена в *табл. 3*.

Таблица 3

Частота сочетания опухолей гениталий у больных с миомой матки в постменопаузе

Сопутствующие опухоли	Миома матки (n=18)	
	Абс. число	%
Гиперплазия эндометрия	15	83,3
Опухелевидные образования яичников	2	11,1
Полип эндометрия	1	5,5

У 18 (38,3%) больных с миомой матки в 83,3% случаев определялась гиперплазия эндометрия, в 11,1% случаев – опухолевидные образования яичников, в 5,5% случаев – полип эндометрия.

Из 13 больных раком шейки матки у 9 (69,2%) отмечались сопутствующие неоплазии гениталий. Частота сопутствующей патологии у больных раком шейки матки в постменопаузе представлена в *табл. 4*.

Таблица 4

Частота сочетанности опухолевых процессов гениталий у больных раком шейки матки в постменопаузе

Сопутствующие опухоли гениталий	Рак шейки матки (n=9)	
	Абс. число	%
Миома	6	66,7
Диффузная гиперплазия эндометрия	2	22,2
Полип	1	11,1

Как видно из табл. 4, в 66,7 % случаев рак шейки матки сочетается с миомой матки. В единичных случаях отмечалось сочетание с диффузной (22,2%) и очаговой (11,1%) гиперплазией эндометрия.

Таким образом, в постменопаузальном периоде у женщин с опухолями гениталий наиболее часто диагностируется рак яичников (24,8%), гиперпластические процессы эндометрия (21,2%), рак эндометрия (16,3%), миома матки (15,4%).

Частота сочетания гиперпластических процессов эндометрия с другими опухолями гениталий составляет 35,4%. Наиболее часто гиперпластические процессы эндометрия сочетаются с миомой матки, частота которой колеблется от 72,7 до 100%.

В постменопаузе частота сочетанности миомы матки с сопутствующими опухолями гениталий определяется в пределах 38,3%. У больных с миомой матки наиболее часто выявляются диффузная гиперплазия эндометрия (83,3%), опухолевидные образования яичников (1,1%) и очаговая форма гиперплазии эндометрия (5,5%).

У больных раком шейки матки в постменопаузе в 69,2% случаев отмечаются сопутствующие опухолевые процессы гениталий: в 66,2% – миома матки, в 33,3% – гиперпластические процессы эндометрия. Данное исследование позволяет утверждать, что постменопаузальный период является периодом высокого риска неопластических процессов репродуктивной системы.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Автор участвовала в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получала гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бреусенко, В.Г. Течение гиперпластических процессов эндометрия в периоде постменопаузы / В.Г. Бреусенко, Г.М. Савельева, Ю.А. Голова // *Акушерство и гинекология*. – 2009. – № 4. – С.19–24.
2. Ахундова, Н.Э. Состояние гипоталамо-гипофизарной системы у женщин с хирургической менопаузой / Н.Э. Ахундова, Н.Н. Гасанова, Э.М. Алиева, Л.И. Садыхова // *Сагламлыг*. – 2009. – № 4. – С.38–41.
3. Рагимова, В.В. Особенности проявлений климактерического синдрома у женщин в постменопаузальный период в современных условиях / В.В. Рагимова, Э.М. Алиева, С.Г. Султанова // *Здоровье женщины*. – 2018. – № 1 (127). – С.68–72.
4. Рымашевский, А.Н. Патогенетические особенности развития полипов эндометрия у больных с ожирением в постменопаузе / А.Н. Рымашевский, С.В. Воробьев, Ю.А. Андриященко // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2011. – Т. XVIII, № 4. – С.109–111.
5. Особенности диагностики гиперпластических процессов в эндометрии у женщин в период длительной постменопаузы / Г.П. Честнова, Е.А. Кулюшина, В.Г. Абашин, Н.А. Ефименко // *Клиническая медицина*. – 2013. – № 9. – С.46–47.
6. Association of seedling myomas with myometrial hyperplasia / S.F. Cramer, L. Mann, E. Calianese [et al.] // *Am. J. Human Pathology*. – 2009. – Vol. 40 (2). – P.218–225.
7. Dietary weight loss and exercise interventions effects on quality of life in overweight/obese postmenopausal women a randomized controlled trial / I. Imayama, C.M. Alfano, A. Kong, K.E. Foster-Schubert // *Int. J. Behav Nutr. Phys. Act.* – 2011. – Vol. 8. – P.118–121.
8. Duration of menopausal hot flushes and associated risk factors / E.W. Freeman, M.D. Sammet, H. Lin [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 117. – P.1095–1104.
9. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer in the European prospective investigation into cancer and

nutrition / K.K. Tsilidis, N.E. Allen, T.J. Key [et al.] // *Am. J. Cancer Causes Control*. – 2011. – Vol. 22. – P.1075–1084.

10. Biennial Report 2008–2009 / IARC. – Lyon: Am. J. International Agency for Research on Cancer, 2009. – 145 p.
11. The prognostic significance of age in surgically staged patients with type II endometrial carcinoma / S. Vance, R. Yechieli, C. Cogan, C. Hanna // *Am. J. Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 126. – P.16–19.

REFERENCES

1. Breusenko VG, Savel'eva GM., Golova YuA. Tehenie giperplasticheskikh processov endometriya v periode postmenopauzy [The course of endometrial hyperplastic processes in the postmenopausal period]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Journal of Obstetrics and Gynecology]. 2009; 4: 19-24.
2. Ahundova NE, Gasanova NN, Alieva EM, Sadyhova LI. Sostoyanie gipotalamo-gipofizarnoy sistemy u zhenshchin s hirurgicheskoy menopauzoy [The state of the hypothalamic-pituitary system in women with surgical menopause]. *Saglamlyg* [Health]. 2009; 4: 38-41.
3. Ragimova VV, Alieva EM, Sultanova SG. Osobennosti proyavlenij klimaktericheskogo sindroma u zhenshchin v postmenopauzal'nyj perid v sovremennyh usloviyah [Features of the manifestations of menopausal syndrome in women in postmenopausal periods in modern conditions]. *Zdorov'e zhenshchiny* [Health of a woman]. 2018; 1 (127): 68-72.
4. Rymashevskij AN, Vorob'ev SV, Andryushchenko YuA. Patogeneticheskie osobennosti razvitiya polipov endometriya u bol'nyh s ozhireniem v postmenopauze [Pathogenetic features of the development of endometrial polyps in patients with obesity in postmenopause]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij* [Bulletin of new medical technologies]. 2011; 18 (4): 109-111.
5. Chestnova GP, Kulyushina EA, Abashin VG, Efimenko NA. Osobennosti diagnostiki giperplasticheskikh processov v endometrii u zhenshchin v period dlitel'noj postmenopauzy [Features of diagnosis of hyperplastic processes in the endometrium in women in the period of prolonged postmenopause]. *Klinicheskaya Medicina* [Clinical Medicine]. 2013; 9: 46-47.
6. Cramer SF, Mann L, Calianese E, Daley J, Williamson K. Association of seedling myomas with myometrial hyperplasia. *Am J Human Pathology*. 2009; 40 (2): 218-225.
7. Imayama I, Alfano CM, Kong A, Foster-Schubert KE. Dietary weight loss and exercise interventions effects on quality of life in overweight/obese postmenopausal women a randomized controlled trial. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011; 8: 118-121.
8. Freeman EW, Sammet MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR. Duration of menopausal hot flushes and associated risk factors. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 117: 1095-1104.
9. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Kaaks R. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Cancer Causes Control*. 2011; 22: 1075-1084.
10. IARC. Biennial Report 2008-2009. Lyon: Am J International Agency for Research on Cancer. 2009; 145 p.
11. Vance S, Yechieli R, Cogan C, Hanna C. The prognostic significance of age in surgically staged patients with type II endometrial carcinoma. *Am J Gynecol Oncol*. 2012; 126: 16-19.

КОРРЕКЦИЯ БИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА ПРИ ЦЕРВИКОВАГИНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

ДОЛГУШИНА ВАЛЕНТИНА ФЕДОРОВНА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

ШИШКОВА ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА, докт. мед. наук, доцент, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической вирусологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

ГРАФОВА ЕЛЕНА ДМИТРИЕВНА, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64, e-mail: grafovaed@yandex.ru

ЗАВЬЯЛОВА СВЕТЛАНА АЛЕКСАНДРОВНА, зав. женской консультацией МБУЗ ГКП № 5, Россия, 454041, Челябинск, Комсомольский просп., 36а

КУРНОСЕНКО ИЛОНА ВАДИМИРОВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

ВОСТРЕНКОВА СВЕТЛАНА АЛЕКСАНДРОВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

Реферат. Цель исследования – оценка состояния микрофлоры влагалища после применения антимикробных препаратов и определения способа ее восстановления. **Материал и методы.** Было обследовано 25 женщин с цервикальной инфекцией в I триместре беременности, лечение которых проводили антисептиком деквалиния хлорид (по 1 вагинальной таблетке в сутки в течение 6 дней). Затем проводилась клинико-лабораторная оценка эффективности терапии на основании результатов микроскопического исследования отделяемого влагалища при окраске по Граму. **Результаты и их обсуждение.** Эффективность терапии цервикальной инфекции антисептиком деквалиния хлорид в I триместре беременности составила 92%. По результатам микроскопического исследования отделяемого влагалища при окраске по Граму только у 28% беременных отмечено неизменное состояние лактофлоры. У большинства женщин (72% случаев) было выявлено изменение морфологической формы лактобактерий (44% случаев) или их количества (28% случаев). Обнаружение Грам(+) полиморфных палочек 2–15 мкм в умеренном количестве позволяет использовать метод закисления влагалищной среды, что создает благоприятные условия и стимулирует рост собственного пула лактобактерий. Угнетение лактофлоры в мазке может являться показанием для дотации культуры лактобактерий. **Выводы.** Таким образом, на основании проведенных нами исследований второй этап лечения цервикальных инфекций, направленный на восстановление биоценоза влагалища, должен быть дифференцированным в зависимости от состояния лактофлоры.

Ключевые слова: цервикальные инфекции, биоценоз влагалища, лактобактерии, I триместр беременности.

Для ссылки: Коррекция биоценоза влагалища при цервикальной инфекции во время беременности / В.Ф. Долгушина, Ю.С. Шишкова, Е.Д. Графова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 2. – С.33–36. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).33-36.

VAGINAL BIOCEANOSIS CORRECTION IN CERVICOVAGINAL INFECTION IN PREGNANCY

DOLGUSHINA VALENTINA F., D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of obstetrics and gynecology of South-Ural State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64

SHISHKOVA JULIA S., D. Med. Sci., associate professor, professor of the Department of microbiology, virology, immunology and clinical laboratory diagnostics of South-Ural State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64

GRAFOVA ELENA D., assistant of professor of the Department of obstetrics and gynecology of South-Ural State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64, e-mail: grafovaed@yandex.ru

ZAVYALOVA SVETLANA A., the Head of female counseling center of City Outpatient Clinic № 5, Russia, 454041, Chelyabinsk, Komsomolsky ave., 36a

KURNOSENKO ILONA V., C. Med. Sci., associate professor of the Department of obstetrics and gynecology of South-Ural State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64

VOSTRENKOVA SVETLANA A., C. Med. Sci., associate professor of the Department of obstetrics and gynecology of South-Ural State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64

Abstract. Aim. The aim of the study was to assess the state of the vaginal microflora after the use of antimicrobial agents and to determine the method of its restoration. **Material and methods.** Twenty-five women with cervical and vaginal infection in the first trimester of pregnancy were treated with antiseptic dequalinium chloride (1 vaginal tablet per day for 6 days). Clinical and laboratory evaluation of treatment effectiveness was performed via vaginal discharge microscopic examination in Gram staining. **Results and discussion.** The effectiveness of therapy for cervicovaginal infections with antiseptic dequalinium chloride in the first trimester of pregnancy was 92%. According to the results of vaginal discharge microscopic examination in Gram staining, only 28% of pregnant women demonstrated no changes

of lactoflora. The majority of women (72% of cases) had a change in lactobacillus morphological type (44% of cases) or in its quantity (28% of cases). 2–15 micron Gram(+) polymorphic bacilli detection in a moderate amount allows using vaginal environment acidification method, which allows creating favorable conditions and stimulates the growth of its own pool of lactobacilli. Lactoflora inhibition in the smear can be an indication for lactobacilli culture administration.

Conclusion. Thus, based on our research, the second stage of cervical and vaginal infection treatment, aimed at vaginal biocenosis restoration, has to be differentiated depending on the state of lactoflora.

Key words: cervical and vaginal infections, vaginal biocenosis, lactobacillus, I trimester of pregnancy.

For reference: Dolgushina VF, Shishkova JuS, Grafova ED, Zavyalova SA, Kurnosenko IV, Vostrenkova SA. Vaginal biocenosis correction in cervicovaginal infection in pregnancy. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (2): 33–36. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).33-36.

Введение. Инфекционная патология нижнего отдела репродуктивного тракта включает в себя дисбиотические и воспалительные заболевания влагалища и шейки матки [1]. Особую клиническую значимость цервиковагинальные инфекции приобретают во время беременности, являясь фактором риска гестационных осложнений, таких как преждевременные роды, плацентарная недостаточность, внутриутробная инфекция (ВУИ) плода и новорожденных [2, 3]. На современном этапе при лечении цервиковагинальных инфекций придерживаются принципа двухэтапного метода терапии [4, 5]. Выбор первого этапа санации влагалища зависит от этиологии инфекционного процесса, чувствительности возбудителя и срока беременности. Что касается второго этапа, то предложено множество вариантов восстановления биоценоза влагалища с применением различных групп препаратов [5, 6]. Наиболее часто используют два способа. Одним из способов восстановления лактобактериального фонда предполагает снижение кислотности влагалищного содержимого (препараты молочной, аскорбиновой кислот). Индуцированная кислая среда подавляет рост анаэробных бактерий и позволяет восстановить колонизацию собственными видами лактобактерий [7]. Другим способом является дотация лактобактерий. Штаммы лактобактерий адгезируются к клеткам эпителия, блокируя эпителиальные рецепторы для патогенных микробов, а также, вырабатывая молочную кислоту, снижают кислотность влагалищного содержимого, подавляя рост условно-патогенной микрофлоры [9, 10]. В литературе имеются убедительные результаты их эффективности, однако отсутствуют данные о четких критериях выбора препарата для восстановления колонизационной резистентности вагинального эпителия в конкретной ситуации. Одним из таких критериев может быть состояние лактофлоры после применения антимикробных препаратов.

Цель данного исследования – оценка состояния микрофлоры влагалища после применения антимикробных препаратов и определение оптимального способа ее восстановления.

Материал и методы. В исследование было включено 25 женщин с цервиковагинальной инфекцией в I триместре беременности (16 человек с неспецифическим цервицитом, 9 – с цервиковагинитом). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании. Наличие инфекционного процесса подтверждалось путем гинекологического исследования, микроскопического и культурального исследований. Диагноз

«цервицит» устанавливался при выявлении гиперемии и отека слизистой цервикального канала, наличии патологических выделений, визуализации более 15 лейкоцитов в поле зрения при увеличении $\times 2000$ в микропрепарате цервикальной слизи и при наличии условно-патогенной флоры в диагностически значимых титрах (более 10^4 КОЕ/мл). Лечение цервиковагинальной инфекции проводилось в два этапа. На первом этапе применяли антисептик широкого спектра действия, разрешенный к применению на ранних сроках беременности, – деквалиния хлорид (по 1 вагинальной таблетке в сутки в течение 6 дней). С целью оценки эффективности санации проводили микроскопическое исследование вагинального отделяемого, оценивали лейкоцитарную реакцию, количество эпителиальных клеток, состояние лактофлоры и наличие представителей условно-патогенной микрофлоры.

Результаты и их обсуждение. При включении в исследование у беременных женщин наблюдалась следующая микроскопическая картина отделяемого влагалища и цервикального канала. Среднее значение распределения лейкоцитов во влагалище при воспалительном процессе (медиана) составило 22,5 (15...35), а в цервикальном канале – 30 (25...40). Микрофлора в большинстве случаев (82,5%) была представлена палочками, в каждом третьем случае определялись вегетирующие дрожжевые клетки.

При бактериологическом исследовании отделяемого цервикального канала, проведенном до начала лечения, только у 1 (4%) пациентки отсутствовал рост микроорганизмов на 5% кровяном агаре. В 5 (20,8%) случаях не были выделены лактобактерии, у остальных женщин рост лактобактерий обнаружен в количестве 5,5 (3,0...6,0) Ig КОЕ/мл. Среди условно-патогенных микроорганизмов в диагностически значимых титрах у данных пациенток в единичных случаях выделялись *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, в 12% случаев – *Corynebacterium spp.*, несколько чаще определяли *Gardnerella vaginalis* (19,2%), грибы рода *Candida spp.* в количестве 10^{3-4} КОЕ/мл определялись в 8% случаев, ассоциации двух и более микроорганизмов наблюдали в 12% случаев.

Учитывая изменения вагинальной флоры на фоне развития инфекционного процесса после применения антисептика, проводили клиническое обследование пациенток и микроскопическое исследование отделяемого влагалища при окраске

по Граму. Критериями эффективности терапии считали отсутствие жалоб и признаков воспаления, патологических выделений при гинекологическом осмотре, а также отсутствие лейкоцитарной реакции (не более 15 лейкоцитов в поле зрения), отсутствие дрожжеподобных грибов рода *Candida* (вегетирующих дрожжевых клеток и псевдогиф), кокковой флоры.

Эффективность терапии цервикагинальных инфекций антисептиком деквалиния хлорид в I триместре беременности составила 92%, что не противоречит литературным данным [11]. Клинико-лабораторное обследование после терапии констатировало отсутствие эффекта от лечения только у 2 пациенток из 25 обследованных (8% случаев). У данных женщин сохранялись признаки воспаления при осмотре шейки матки в зеркалах, а также лейкоцитарная реакция при микроскопическом исследовании.

При оценке биоценоза влагалища особое внимание уделяли наличию в мазках дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Так, после терапии антисептиком деквалиния хлорид у 6 пациенток с исходно отрицательными тестами на грибы рода *Candida* были выявлены вегетирующие (у 3 пациенток) и невегетирующие (3 случая) дрожжевые клетки. Пациенткам с вегетирующими формами перед назначением второго этапа необходимо дополнительное назначение антимикотических препаратов. Учитывая способность пробиотического штамма *L. casei rhamnomsus* подавлять рост грибов рода *Candida*, целесообразно его применение в качестве второго этапа лечения при наличии невегетирующих дрожжевых клеток [12, 13].

Далее мы провели оценку состояния лактофлоры после применения антисептика. Влагалищные лактобактерии были представлены грампозитивными палочками разного размера – от 2 до 15 мкм. По результатам бактериоскопического исследования выделено три группы: 1-я группа – 28% женщин, у которых визуализировались мономорфные Грам(+) палочки (4–5 мкм) в умеренном количестве, от 10 до 40 в поле зрения. Данная ситуация соответствует неизмененному состоянию резидентной микрофлоры влагалища. В образцах 44% женщин 2-й группы просматривались полиморфные Грам(+) палочки (2–15 мкм) в количестве 10–40 в поле зрения. В 3-й группе (28% случаев) наблюдали дефицит лактофлоры: в мазках определялись полиморфные Грам(+) палочки (2–15 мкм) в количестве менее 10 в поле зрения (таблица).

Применение антисептика при лечении инфекций нижнего отдела генитального тракта отражается на состоянии резидентной микрофлоры влагалища. Только у 28% беременных отмечено сохранение индигенной флоры. В таких случаях необходимо обсуждать вопрос о целесообразности применения препаратов, направленных на восстановление биоценоза влагалища. У большинства женщин (72% случаев) нами было выявлено изменение морфологической формы и/или количества лактобактерий.

Микроскопическая картина отделяемого влагалища после терапии антисептиком деквалиния хлорид, окраска по Граму (×2000)

Показатель		Количество/встречаемость
Лейкоциты влагалища, в поле зрения		13 (5...20)
Нейтрофильные ловушки, %		8
Эпителиальные клетки, в поле зрения		8 (3...10)
Морфологические формы микрофлоры влагалища	Мономорфные Грам(+) палочки (4–5 мкм) в количестве от 10 до 40 в поле зрения, %	28
	Полиморфные Грам(+) палочки (2–15 мкм) в количестве от 10 до 40 в поле зрения, %	44
	Полиморфные Грам(+) палочки (2–15 мкм) в количестве менее 10 в поле зрения, %	28
	Грампозитивные палочки (единичные), %	12
	Дрожжевые клетки вегетирующие, %	12
Дрожжевые клетки невегетирующие, %		12

Умеренное количество Грам(+) полиморфных палочек позволяет использовать метод закисления влагалищной среды. В данном случае для восстановления влагалищного биотопа можно использовать пребиотики с содержанием молочной кислоты, что, создавая благоприятные условия влагалищной среды, будет стимулировать рост собственного пула лактобактерий.

Значимое угнетение лактофлоры (при микроскопии присутствие единичных лактоморфотипов в мазке или их отсутствие) после применения антисептика является показанием для дотации культуры лактобактерий (препарат лиофилизированной культуры лактобактерий *L. casei rhamnomsus Doderleini*). За счет высокой адгезивной способности данный штамм обеспечивает колонизационную резистентность, блокируя избыточный рост условно-патогенной микрофлоры, а также формирует условия, стимулирующие рост собственных видов лактобактерий.

Выводы. Эффективность терапии цервикагинальных инфекций антисептиком деквалиния хлорид в I триместре беременности составила 92%. Применение антисептика при лечении инфекций нижнего отдела генитального тракта отражается на состоянии резидентной микрофлоры влагалища. Только у 28% беременных отмечено сохранение резидентной флоры, а у большинства женщин (72% случаев) нами было выявлено изменение морфологической формы и/или количества лактобактерий.

Таким образом, на основании проведенных нами исследований второй этап лечения цервикагинальных инфекций, направленный на восстановление биоценоза влагалища, должен быть дифференцированным в зависимости от состояния лактофлоры.

Прозрачность исследования. Исследование спонсорской поддержки не имело. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. В разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи принимали участие все авторы. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Гонорар за исследование авторы не получали.

ЛИТЕРАТУРА

1. Структура инфекционной патологии влагалища и шейки матки у женщин в I триместре беременности / В.Ф. Долгушина, Ю.С. Шишкова, Е.Д. Графова, С.А. Завьялова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 1. – С.69.
2. Курносенко, И.В. Инфекционная патология репродуктивного тракта у беременных женщин / И.В. Курносенко, В.Ф. Долгушина, Е.А. Сандакова // Человек. Спорт. Медицина. – 2017. – Т. 17, № 1. – С.46–56.
3. Хамадьянов, У.Р. Внутриутробное инфицирование плода: современный взгляд на проблему / У.Р. Хамадьянов, Л.А. Русакова, А.У. Хамадьянова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 5. – С.16–19.
4. Коррекция и профилактика нарушений биоценоза влагалища у беременных / М.Б. Хамошина, М.С. Тулупова, А.И. Чотчаева, С.В. Апресян // Доктор. Ру. – 2012. – № 7 (75). – С.78–79.
5. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций / В.Е. Радзинский, И.М. Ордиянц, Э.С. Четвертакова, О.А. Мисуно // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С.78–81.
6. Кира, Е.Ф. Роль пробиотиков в лечении инфекций влагалища / Е.Ф. Кира // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 5. – С.33–39.
7. Petersen, E.E. Efficacy and safety of vitamin C vaginal tablets in the treatment of non-specific vaginitis. A randomised, double blind, placebo-controlled study / E.E. Petersen, P. Magnani // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2004. – Vol. 117. – № 1. – P.70–75.
8. Применение молочной кислоты в сочетании с гликогеном для лечения бактериального вагиноза / Е.Ф. Кира, Н.В. Артымук, А.М. Савичева [и др.] // Гинекология. – 2015. – № 2. – С.93–96.
9. Возможности одноэтапной терапии больных с бактериальным вагинозом (результаты многоцентрового открытого проспективного пилотного исследования) / Н.М. Подзолкова, Л.Г. Созаева, И.Д. Ивановичева, И.В. Пономарева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15, № 3. – С.70–75.
10. Nivoliez, A. Influence of manufacturing processes on in vitro properties of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35® / A. Nivoliez, O. Camares, M. Paquet-Gachinat // Journal of Biotechnology. – 2012. – Vol. 160. – P.236–241.
11. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review / W. Mendling, E.R. Weissenbacher, S. Gerber [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2016. – № 293. – P.469–484.
12. Пробиотик для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза (результаты международного многоцентрового открытого исследования револакт) / Н.В. Башмакова, Н.Ю. Волкова, Е.П. Гнатко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 6. – С.135–142.
13. Оценка эффективности интравагинального препарата, содержащего культуру лактобацилл при рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе / И.В. Данькова, Г.Н. Чистякова, Л.А. Пестряева, И.И. Ремизова // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 11 (144). – С.9–11.

REFERENCES

1. Dolgushina VF, Shishkova YuS, Grafova ED, et al. Struktura infekcionnoj patologii vlagalishha i shejki matki

u zhenshhin v I trimestre beremennosti [The vagina and uterine cervix infectious pathology structure in women in I trimester of pregnancy]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2018; 1: 69.

2. Kurnosenko IV, Dolgushina VF, Sandakova EA. Infekcionnaja patologija reproduktivnogo trakta u beremennyh zhenshhin [Infectious pathology of the reproductive tract in pregnant women]. *Chelovek; Sport; Medicina*. [Human; Sport; Medicine]. 2017; 17 (1): 46-56.
3. Hamad'janov UR, Rusakova LA, Hamad'janova AU. Vnutriutrobnoe inficirovanie ploda: sovremennyy vzgljad na problemu [Intrauterine fetal infection: the present view of the problem]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa* [Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist]. 2013; 5: 16-19.
4. Hamoshina MB, Tulupova MS, Chotchaeva AI, et al. Korrekcija i profilaktika narushenij biocenoza vlagalishha u beremennyh [Treating and prevention of vaginal imbalance in pregnant women]. *Doktor Ru* [Doctor Ru]. 2012; 7 (75): 78-79.
5. Radzinskij VE, Ordijanc IM, Chetvertakova JeS, et al. Dvuhjetapnaja terapija vaginal'nyh infekcij [Two-stage therapy for vaginal infections]. *Akusherstvo i ginekologija* [Obstetrics and gynecology]. 2011; 5: 78-81.
6. Kira EF. Rol' probiotikov v lechenii infekcij vlagalishha [Role of probiotics in the treatment of vaginal infections]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa* [Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist]. 2010; 5: 33-39.
7. Petersen EE, Magnani P. Efficacy and safety of vitamin C vaginal tablets in the treatment of non-specific vaginitis. A randomised, double blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004; 117 (1): 70-75.
8. Kira EF, Artymuk NV, Savicheva AM, et al. Primenenie molochnoj kisloty v sochetanii s glikogenom dlja lechenija bakterial'nogo vaginoza [The use of lactic acid in combination with glycogen in the treatment of bacterial vaginosis]. *Ginekologija* [Gynecology]. 2015; 02: 93-96.
9. Podzolkova NM, Sozaeva LG, Ivanycheva ID, et al. Vozmozhnosti odnojetapnoj terapii bol'nyh s bakterial'nyim vaginozom: rezul'taty mnogocentrovogo otkrytogo prospektivnogo pilotnogo issledovaniya [Possibilities of one-stage therapy in patients with bacterial vaginosis: results of a multicenter open-label, prospective, pilot study]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa ginekologa* [Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist]. 2015; 15 (3): 70-75.
10. Nivoliez A, Camares O, Paquet-Gachinat M, et al. Influence of manufacturing processes on in vitro properties of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35®. *Journal of Biotechnology*. 2012; 160: 236-241.
11. Mendling W, Weissenbacher ER, Gerber S, et al. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 293: 469-484.
12. Bashmakova NV, Volkova NJu, Gnatko EP, et al. Probiotik dlja profilaktiki recidivov vul'vovaginal'nogo kandidoza (rezul'taty mezhdunarodnogo mnogocentrovogo otkrytogo issledovaniya revolakt) [Probiotic for the recurrences of vulvovaginal candidiasis prevention (results of an international multicentre open-label study of revolakt)]. *Akusherstvo i ginekologija* [Obstetrics and gynecology]. 2017; 6: 135-142.
13. Dan'kova IV, Chistjakova GN, Pestrjaeva LA, et al. Ocenka jeffektivnosti intravaginal'nogo preparata, sodержashhego kul'turu laktobacill pri recidivirujushhem vul'vovaginal'nom kandidoze [Evaluation of the efficacy of an intravaginal preparation containing a culture of lactobacilli in recurrent vulvovaginal candidiasis]. *Ural'skij medicinskij zhurnal* [Ural medical journal]. 2016; 11 (144): 9-11.

ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ГЕМОРРАГИЧЕСКУЮ ЛИХОРАДКУ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

МУХЕТДИНОВА ГУЗЕЛЬ АХМЕТОВНА, докт. мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: gmukhetdinova@yandex.ru

АРТАМОНОВА ИРИНА ВАДИМОВНА, канд. мед. наук, зав. отделением терапии ООО «Клиник «ЛМС» в г. Уфе, Россия, 450001, Уфа, просп. Октября, 6/1, e-mail: vadirina@yandex.ru

ФАЗЛЫЕВА РАИСА МУГАТАСИМОВНА, докт. мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

МИРСАЕВА ГУЛЬЧАГРА ХАНИФОВНА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

МАКЕЕВА ГАЛИНА КУЗЬМИНИЧНА, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

КАМАЕВА ЭЛЬВИРА РЕВОВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

Реферат. Цель исследования – оценить состояние углеводного обмена и функции почек, изучить взаимосвязь инсулинорезистентности с показателями функционального состояния почек у лиц, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом. **Материал и методы.** В исследование было включено 108 пациентов, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, которые наблюдались на протяжении 36 мес в сроки через 3, 6, 12, 24 и 36 мес после заболевания. Всем пациентам в указанные отрезки времени проводился следующий объем исследований: общеклинические, расчет скорости клубочковой фильтрации, оценка альбуминурии в суточной моче, определялось содержание инсулина в плазме крови и расчет индекса инсулинорезистентности. **Результаты и их обсуждение.** У перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом в среднетяжелой и тяжелой форме скорость клубочковой фильтрации на протяжении 2 лет была достоверно ниже, чем в контрольной группе. Наибольшая распространенность и выраженность инсулинорезистентности наблюдалась через 3 мес после перенесенной геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Среди пациентов, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом с развившейся хронической болезнью почек, преобладали пациенты с инсулинорезистентностью. Наличие обратной взаимосвязи между скоростью клубочковой фильтрации и инсулинорезистентностью отражает усугубление инсулинорезистентности по мере прогрессирования хронической болезни почек. Результаты подтверждают обоснованность длительного (до 3 лет) диспансерного наблюдения пациентов, перенесших геморрагическую лихорадку в среднетяжелой и тяжелой форме, и необходимость своевременной коррекции инсулинорезистентности и альбуминурии. **Выводы.** Определены взаимосвязи между маркерами функции почек и показателями углеводного обмена у лиц, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, инсулинорезистентность, хроническая болезнь почек.

Для ссылки: Оценка взаимосвязи инсулинорезистентности и функционального состояния почек у лиц, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом / Г.А. Мухетдинова, И.В. Артамонова, Р.М. Фазлыева [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 2. – С.37–41. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).37-41.

INSULIN RESISTANCE AND KIDNEY FUNCTIONAL CONDITION RELATIONSHIP ASSESSMENT IN PATIENTS WITH A HISTORY OF EPIDEMIC HEMORRHAGIC FEVER

MUKHETDINOVA GUZEL A., D. Med. Sci., professor of the Department of internal medicine of Bashkir State Medical University, Russia, 450008, Ufa, Lenin str., 3, e-mail: gmukhetdinova@yandex.ru

ARTAMONOVA IRINA V., C. Med. Sci., the Head of the Department of internal medicine of «BMS» Clinic, Russia, 450001, Ufa, Oktyabr avenue, 6/1, e-mail: vadirina@yandex.ru

FAZLYEVA RAISA M., D. Med. Sci., professor of the Department of internal medicine of Bashkir State Medical University, Russia, 450008, Ufa, Lenin str., 3

MIRSAEVA GULCHAGRA KH., D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of internal medicine of Bashkir State Medical University, Russia, 450008, Ufa, Lenin str., 3

MAKEEVA GALINA K., C. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine of Bashkir State Medical University, Russia, 450008, Ufa, Lenin str., 3

KAMAIEVA ELVIRA R., C. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine of Bashkir State Medical University, 450008, Russia, Ufa, Lenin str., 3

Abstract. Aim. The aim of the study was to assess carbohydrate metabolism and kidney function, to study the relationship between insulin resistance and kidney functional state indicators in individuals with the history of epidemic hemorrhagic

fever. **Material and methods.** 108 patients with a history of epidemic hemorrhagic fever being under observation during 36 months at 3, 6, 12, 24 and 36 months after the disease have been enrolled. At the stated time intervals all patients underwent certain examination: general clinical check-up, glomerular filtration rate, albumin in daily urine, and plasma insulin were studied with following insulin resistance index calculation. **Results and discussion.** Glomerular filtration rate for 2 years was significantly lower in patients with moderate-to-severe hemorrhagic fever comparing to the control group. The highest prevalence and severity of insulin resistance was observed 3 months after recovery from epidemic hemorrhagic fever. The patients with insulin resistance prevailed among ones with the history of epidemic hemorrhagic fever who developed chronic kidney disease. Inverse relationship between glomerular filtration rate and insulin resistance reflects the aggravation of insulin resistance upon chronic kidney disease progression. The results confirm the validity of long-term (up to 3 years) follow-up and timely management of insulin resistance and albuminuria in patients with a history of moderate or severe hemorrhagic fever. **Conclusion.** Interrelations between the markers of renal function and carbohydrate metabolism were determined in patients with epidemic hemorrhagic fever.

Key words: epidemic hemorrhagic fever, insulin resistance, chronic kidney disease.

For reference: Muhetdinova GA, Artamonova IV, Fazlyeva RM, Mirsaeva GK, Makeeva GK, Kamaeva ER. Insulin resistance and kidney functional condition relationship assessment in patients with a history of epidemic hemorrhagic fever. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (2): 37–41. **DOI:** 10.20969/VSKM.2019.12(2).37-41.

Введение. Распространенность заболеваний, при которых развивается хроническая болезнь почек (ХБП), значительна и в настоящее время продолжает увеличиваться [1]. По мнению исследователей, одной из причин развития хронической болезни почек может выступать перенесенная геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) [2, 3]. Результаты клинических исследований, проведенных в последние годы, убедительно демонстрируют, что в начальной и умеренной стадиях ХБП концентрация иммунореактивного инсулина и индексы инсулинорезистентности (ИР) значительно повышены по сравнению с общей популяцией [4]. На сегодня ИР рассматривается как независимый фактор прогрессирования ХБП [5]. Важнейшая физиологическая роль почек заключается в непрерывной реабсорбции глюкозы в канальцах с целью предотвращения глюкозурии и, как следствие, энергетических потерь. Исследователями установлено нарушение канальцевой функции почек у пациентов, перенесших ГЛПС [6]. Вышеуказанные факты особенно интересны в аспекте противоречивых данных о состоянии углеводного обмена у больных, перенесших ГЛПС [7–9]. В связи с этим актуальным является вопрос о стойкости инсулинорезистентности и гипергликемии у пациентов, перенесших ГЛПС, и механизмах их формирования.

Цель работы – оценить состояние углеводного обмена и функции почек, изучить взаимосвязь инсулинорезистентности с показателями функционального состояния почек у пациентов, перенесших ГЛПС.

Материал и методы. Всего в исследование было включено 108 пациентов, перенесших ГЛПС, которые наблюдались на протяжении 36 мес в сроки через 3, 6, 12, 24 и 36 мес после перенесенного заболевания. Возраст пациентов исследуемой группы составил 41 [38;47] год. Преобладали лица мужского пола – 75% (81 из 108), женщин было 25% (27 из 108). 78% пациентов перенесли ГЛПС в среднетяжелой форме, 22% пациентов – в тяжелой форме. Ни одному из пациентов на госпитальном этапе гемодиализ не проводился. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, у которых в анамнезе отсутствовали сведения о перенесенной ГЛПС, патологии почек и углеводного обмена. Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Критерии включения пациентов в исследование: информированное согласие пациента на участие в исследовании; возраст пациентов от 18 до 55 лет; подтвержденный на стационарном этапе методом флуоресцирующих антител (при 4-кратном их возрастании) диагноз ГЛПС; отсутствие в анамнезе и по данным медицинской документации предшествующих ГЛПС заболеваний почек, артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена, отсутствие избыточной массы тела или ожирения (индекс массы тела менее 25 кг/м², окружность талии менее 80 см у женщин и менее 94 см у мужчин).

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании, возраст старше 55 лет или младше 18 лет, наличие в анамнезе или по данным медицинской документации заболеваний почек, ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, предшествующих ГЛПС. Всем больным в указанные отрезки времени проводился следующий объем исследований: физикальные, антропометрические, общеклинические методы исследования; биохимический анализ крови (глюкоза, холестерин, креатинин, общий белок, общий билирубин, АЛТ, АСТ). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле СКD-EPI. Альбуминурия в суточной моче первоначально оценивалась полуквантитетным методом при помощи тест-полосок «Roche» (Швейцария); при положительном анализе проводилось количественное определение альбуминурии в суточной моче пациентов методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «ИммуноФАМА» (Россия). При отклонении от нормы глюкозы венозной плазмы натощак (6,1 ммоль/л и более) оценивался уровень гликированного гемоглобина и проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы.

Содержание иммунореактивного инсулина определяли с использованием комплекта реагентов «Access Ultrasensitive Insulin» на анализаторе «Beckman Coulter» (США). Расчет индекса ИР проводился по формуле:

$$\text{НОМА-ИР} = I_0 \times G_0 / 22,5,$$

где I_0 – уровень иммунореактивного инсулина (мкЕд/мл); G_0 – глюкоза венозной плазмы натощак (ммоль/л); $\text{НОМА-ИР} > 2,7$ – критерий ИР.

Статистический анализ проводился с использованием стандартных пакетов программы Statistica 10.0. Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха; использованы методы непараметрической статистики (критерии Манна – Уитни, Вилкоксона, корреляционный анализ по Спирмену); межгрупповые различия считали статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При оценке функции почек в динамике у пациентов, перенесших ГЛПС, следует отметить (табл. 1): мочевиная экскреция альбумина у пациентов исследуемой группы в течение первых 6 мес после перенесенной ГЛПС определялась как высокая (A2); спустя 12, 24 и 36 мес альбуминурия у реконвалесцентов ГЛПС сохранялась повышенной (A1). Уровень СКФ на протяжении 2 лет в исследуемой группе был достоверно ниже, чем в контрольной.

При изучении корреляции выявлена сильная обратная связь между СКФ и альбуминурией через 3 мес ($r = -0,81$; $p = 0,02$). В динамике по мере нормализации СКФ и альбуминурии сила связи ослабевает, сохраняясь статистически значимой к 12 мес после перенесенной ГЛПС ($r = -0,37$; $p = 0,04$). Корреляция через 24 и 36 мес между указанными показателями была статистически незначима.

В соответствии с утвержденными критериями [10] через 6 мес ХБП выявлена у 23 (27,3%) пациентов, преобладали лица со стадиями С2А2, С3аА1. В этот отрезок времени мы фиксировали у пациентов максимальные уровни креатинина сыворотки крови, альбуминурии в суточной моче. Спустя 12 мес после перенесенной ГЛПС уменьшается количество лиц со стадиями С3аА1, С1А2. Подобная динамика может быть связана с тем, что стадия гиперфилтрации (С1А2) сменяется нормо- или гипофилтрацией. Пациенты со стадией ХБП С3аА1 могут вызывать больше вопросов, так как прогрессирование ХБП

в данном случае не обусловлено альбуминурией. Через 36 мес преобладали пациенты со стадией ХБП С2А2.

Результаты изучения состояния углеводного обмена у пациентов, перенесших ГЛПС, представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, медиана глюкозы венозной крови пациентов, перенесших ГЛПС, в сроки до 6 мес превышает соответствующий показатель контрольной группы, однако находится в пределах референсных значений. Через год наблюдения и более различий между медианами глюкозы венозной плазмы в обеих группах не обнаружено. Медиана инсулина повышена спустя 3 мес после перенесенного заболевания и нормализуется к 6 мес наблюдения, но превышает контрольные значения на протяжении 2 лет. Медиана НОМА-IR сохраняется повышенной на протяжении 6 мес у пациентов, перенесших ГЛПС, постепенно нормализуясь через год наблюдения. При этом в течение 2 лет индекс ИР достоверно превышает соответствующий уровень в контрольной группе. Нами была выявлена ИР у 87 (80,5%) пациентов через 3 мес после перенесенной ГЛПС, через 6 мес – у 50 (60%) пациентов, через 12 мес – у 34 (50%) человек, через 24 и 36 мес – у 10 (17%) и 8 (16%) пациентов соответственно. Среди пациентов с ХБП ИР выявлена у 60% пациентов со стадией С1А2, у 61% – со стадией С2А2 и у 70% пациентов с ХБП – со стадией С3аА1.

Среди пациентов, перенесших ГЛПС, были выявлены лица, у которых имелись транзиторные повышения уровня гликемии выше нормальных значений (6,1 ммоль/л): через 3 мес доля пациентов с гипергликемией составила 19,5% (21 человек из 108), через 6 мес – 11,9% (10 пациентов из 84) и через 12, 24, 36 мес – 3 пациента (соответственно 4,4; 5,3; 6,2%). Они были объединены в группу, в которой проводился ПГТТ и определялся гликированный гемоглобин ($n = 25$). Полученные нами результаты

Таблица 1

Показатели функционального состояния почек у пациентов, перенесших ГЛПС, Me [25-й и 75-й процентиля]

Показатель	3 мес, $n = 108$	6 мес, $n = 84$	12 мес, $n = 68$	24 мес, $n = 56$	36 мес, $n = 48$	Контр. группа, $n = 30$
АУ, мг/сут	32,8* [24,7;50]	30* [16,7;50]	25* [20;40]	20,4* [14,3;43,5]	12,8 [4,7;20]	10,5 [9;12]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	81,5* [65;92]	82* [71;96]	83,5* [71;95]	89* [83;101]	95 [85;105]	102 [84;112]

Примечание: *достоверность различий по сравнению с контрольной группой по U-критерию Манна – Уитни – $p < 0,05$; АУ – альбуминурия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2

Динамика показателей углеводного обмена в группах, Me [25%; 75%]

Показатель	Контр. группа, $n = 30$	Исследуемая группа				
		3 мес, $n = 108$	6 мес, $n = 84$	12 мес, $n = 68$	24 мес, $n = 56$	36 мес, $n = 48$
Глюкоза, ммоль/л	4,3 [3,8;4,4]	4,8* [4,3;5,6]	4,75* [4,2;5,1]	4,0 [3,6;4,3]	4,3 [3,8;4,6]	4,6 [3,6;5,8]
Инсулин, мкЕд/мл	8,2 [4,0;8,6]	24,3* [23,2;25,5]	14,4* [13,7;16,8]	14,7* [13,5;16,0]	14,3* [13,4;17,6]	9,3 [8,0;12,6]
НОМА-IR	1,5 [1,3;1,6]	4,8* [4,2;5,4]	2,9* [2,7;3,7]	2,6* [2,3;2,7]	2,5* [2,3;3,1]	1,9 [1,2;3,2]

Примечание: *достоверность различий по сравнению с контрольной группой – $p < 0,05$.

свидетельствуют о повышении уровня гликированного гемоглобина выше нормы (6%) через 3 и 6 мес (6,1% [5,5;6,7] и 6% [5,4;6,5] соответственно). Через 12, 24 и 36 мес уровень гликированного гемоглобина был в пределах нормальных значений и достоверно не отличался от контрольной группы (5,4% [5,3;5,5]). Гликированный гемоглобин более 6,5% выявлен у 24% пациентов через 3 мес; у 8% – через 6 мес, у 4% – через 12 мес. С учетом данных гликированного гемоглобина и ПГТТ у 2 пациентов после перенесенной ГЛПС выявлен сахарный диабет (СД) II типа. У 4 пациентов выявлено нарушение гликемии натощак (НГН). Следует отметить, что этим 6 пациентам с патологией углеводного обмена, имеющим транзиторную гипергликемию натощак после перенесенной ГЛПС, диагноз на поликлиническом этапе не был установлен. Данный факт подчеркивает важность длительного динамического наблюдения пациентов, перенесших ГЛПС, со своевременной диагностикой и коррекцией патологии углеводного обмена.

Повышение уровня инсулина у пациентов, перенесших ГЛПС, связано с ИР, наглядно представленной выше, и, возможно, с нарушением его утилизации на фоне снижения СКФ, в особенности, в сроки 3–6 мес. В связи с вышесказанным нами был проведен корреляционный анализ между маркерами функционального состояния почек и углеводного обмена у пациентов, перенесших ГЛПС. Обратная корреляция средней силы между НОМА-ИР и уровнем СКФ ($r=-0,57$; $p=0,04$) отмечена через 12 мес после перенесенной ГЛПС, т.е. прогрессирование ХБП сопровождается усугублением ИР.

Выводы. Таким образом, определены взаимосвязи между показателями функции почек и углеводного обмена. У пациентов, перенесших ГЛПС, при развитии ХБП в высоком проценте случаев отмечался ИР. По мере прогрессирования ХБП количество пациентов с ИР возросло. Наличие обратной связи СКФ с ИР отражает усугубление ИР по мере прогрессирования ХБП. Транзиторная инсулинорезистентность на фоне перенесенной ГЛПС может выступать триггерным фактором для развития патологии углеводного обмена. ИР может явиться новым предиктором прогрессирования ХБП и представлять новую мишень для терапевтического воздействия. Необходимо проведение крупных популяционных исследований для оценки возможного нефропротективного эффекта препаратов, снижающих инсулинорезистентность. Регулярное, длительное (до 3 лет) диспансерное наблюдение пациентов, перенесших ГЛПС, позволяет своевременно выявлять и корректировать возможные нарушения функции почек и патологии углеводного обмена.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шутов, А.М. Хроническая болезнь почек – глобальная проблема XXI века / А.М. Шутов // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92, № 5. – С.5–10.
2. Пименов, Л.Т. Возможность формирования хронической болезни почек в исходе геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Л.Т. Пименов, М.В. Дударев, М.Ю. Васильев // Клиническая нефрология. – 2009. – № 2. – С.63–65.
3. Артамонова, И.В. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: всегда ли происходит выздоровление? / И.В. Артамонова, Г.А. Мухетдинова, Р.М. Фазлыева, Г.Д. Борис // Практическая медицина. – 2014. – Т. 83, № 7. – С.113–116.
4. Леванковская, Е.И. Инсулинорезистентность как ранний предиктор неблагоприятного течения хронической болезни почек недиабетической этиологии (обзор литературы) / Е.И. Леванковская, М.Ю. Швецов, А.В. Зилов, Е.М. Шилов // Нефрология и диализ. – 2010. – Т. 12, № 2. – С.74–81.
5. Insulin resistance and the progression of IgA glomerulonephritis / K. Kaartinen, J. Syrjanen, I. Porsti [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2007. – Vol. 22 (3). – P.778–783.
6. Сиротин, Б.З. Состояние почек после геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Б.З. Сиротин // Клиническая нефрология. – 2013. – № 2. – С.65–66.
7. Long-term sequelae of hemorrhagic fever with renal syndrome attributable to hantaan virus in Korean War veterans / R.W. Mathes, W.F. Page, H.M. Crawford [et al.] // Mil. Med. – 2005. – Vol. 170 (4). – P.315–319.
8. Артамонова, И.В. Нарушение углеводного обмена у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом / И.В. Артамонова, Г.А. Мухетдинова, Р.М. Фазлыева, Е.В. Нелюбин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – № 6. – С.21–25.
9. Human Puumala hantavirus infection in northern Sweden; increased seroprevalence and association to risk and health factors / K. Bergstedt-Oscarsson, A. Brorstad, M. Baudi [et al.] // BMC Infect Dis. – 2016. – Vol. 16 (1). – P.566.
10. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов [и др.] // Клиническая нефрология. – 2012. – № 4. – С.4–26.

REFERENCES

11. Shutov AM. Hronicheskaya bolezni' pochek – global'naya problema XXI veka [Chronic kidney disease – a global problem of the XXI century]. Klinicheskaya medicina [Clinical medicine]. 2014; 92 (5): 5-10.
12. Pimenov LT, Dudarev MV, Vasil'ev MYu. Vozmozhnost' formirovaniya hronicheskoy bolezni pochek v iskhode gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom [The possibility of the formation of chronic kidney disease in the outcome of hemorrhagic fever with renal syndrome]. Klinicheskaya nefrologiya [Clinical Nephrology]. 2009; 2: 63-65.
13. Artamonova IV, Muhetdinova GA, Fazlyeva RM, Boris GD. Gemorragicheskaya lihoradka s pochechnym sindromom: vsegda li proiskhodit vyzdorovlenie? [Hemorrhagic fever with renal syndrome: does recovery always occur?]. Prakticheskaya medicina [Practical medicine]. 2014; 83 (7):113-116.
14. Levankovskaya EI, Shvecov MYu, Zilov AV, Shilov EM. Insulinorezistentnost' kak rannij prediktor neblagopriyatnogo techeniya hronicheskoy bolezni pochek nedibeticheskoy etiologii (obzor literatury) [Insulin resistance as an early predictor of adverse course of chronic kidney

- disease of nondiabetic etiology (literature review)]. Nefrologiya i dializ [Nephrology and dialysis]. 2010;12 (2): 74-81.
15. Kaartinen K, Syrjanen J, Porsti I et al. Insulin resistance and the progression of IgA glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant. 2007; 22: 778-783. doi:10.1093/ndt/gfl704
 16. Sirotin BZ. Sostoyanie pochek posle gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom [Renal status after hemorrhagic fever with renal syndrome]. Klinicheskaya nefrologiya [Clinical Nephrology]. 2013; 2: 65-66.
 17. Mathes RW, Page WF, Crawford HM, McBean AM, Miller RN. Long-term sequelae of hemorrhagic fever with renal syndrome attributable to hantaan virus in Korean War veterans. Mil Med. 2005; 170 (4): 315-319. DOI: 10.7205/MILMED.170.4.315
 18. Artamonova IV, Muhetdinova GA, Fazlyeva RM, Nelyubin EV. Narushenie uglevodnogo obmena u rekonvalescentov gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom [Disorders of carbohydrate metabolism in convalescents of hemorrhagic fever with renal syndrome]. Medicinskij vestnik Bashkortostana [Medical Bulletin of Bashkortostan]. 2011; 6: 21-25.
 19. Bergstedt Oscarsson K, Brorstad A, Baudin M, et al. Human Puumala hantavirus infection in northern Sweden; increased seroprevalence and association to risk and health factors. BMC Infect Dis. 2016; 16 (1): 566. DOI: 10.1186/s12879-016-1879-2
 20. Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, et al. Nacional'nye rekomendacii; Hronicheskaya bolezn' pochek: osnovnyye principy skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podhody k lecheniyu [National recommendations; Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches]. Klinicheskaya nefrologiya [Clinical Nephrology]. 2012; 4: 4-26.

© А.-Х. Ниязи, Ш.М. Мастои, Ф. Эджаз, А. Гаффар, 2019

УДК 615.322(549.1)

DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).41-44

ЛЕЧЕБНЫЕ РАСТЕНИЯ ПАКИСТАНА: ЧУДО В МЕДИЦИНСКОЙ НАУКЕ

НИАЗИ АКБАР-ХАН, бакалавр медицины и бакалавр хирургии, председатель Медицинского и стоматологического колледжа в Исламабаде и Университетской клиники доктора Акбара Ниязи, Пакистан, Исламабад, Вади-уль-Ильм, главная улица Мурее, Бхаракаху, тел. +92-314-224-34-15

МАСТОИ ШАХ МУРАД, бакалавр медицины и бакалавр хирургии, мастер философии, профессор, зав. кафедрой фармакологии Медицинского и стоматологического колледжа в Исламабаде и Университетской клиники доктора Акбара Ниязи, Пакистан, Исламабад, Вади-уль-Ильм, главная улица Мурее, Бхаракаху, тел. +92-314-224-34-15; e-mail: shahhmurad65@gmail.com

ЭДЖАЗ ФАТИМА, доцент кафедры фармакологии Лахорского медицинского стоматологического колледжа, Пакистан, Лахор, 53400, Тулспура, Северный канал

ГАФФАР АБДУЛ, ведущий сотрудник Медицинского и стоматологического колледжа в Исламабаде, Пакистан, Исламабад, Вади-уль-Ильм, главная улица Мурее, Бхаракаху

Реферат. Холестерин плазмы является одним из ведущих факторов риска в развитии атеросклероза. Существует «плохой» холестерин (липопротеины низкой плотности) и «очень плохой» холестерин (окисленные липопротеины низкой плотности). Окисленные липопротеины низкой плотности без ограничения накапливаются в макрофагах при захвате соответствующими рецепторами (например, CD36 и SR-A) и способны дифференцировке пенных клеток. Продукция оксидантов, которые окисляют липопротеины низкой плотности, является критическим этапом в синтезе «очень плохого холестерина». **Цель** – провести оценку гиполлипидемического потенциала двух лекарственных растений. **Материал и методы.** Данное исследование является слепым плацебоконтролируемым. Оно проводилось в клинике Джиннах в Лахоре. Сроки проведения – с января по июнь 2018 г. Было отобрано 75 пациентов с установленной первичной или вторичной гиперлипидемией в возрасте от 17 до 65 лет. Пациенты были разделены на 3 группы (группа I, группа II, группа III), по 25 человек в каждой группе. Все базовые данные липидного профиля участников были получены до начала приема лекарств. Пациентам группы I было рекомендовано принимать по 10 г льняных семян 3 раза в день после еды. Пациентам группы II было рекомендовано принимать семена айвана по 10 г 3 раза в день после еды в течение 2 мес. Пациентам группы III были назначены плацебо-капсулы, содержащие измельченный рис, по одной капсуле после каждого приема пищи. Всем участникам было рекомендовано принимать эти лекарства в течение 8 нед. Липопротеины низкой плотности и липопротеины высокой плотности определялись в лаборатории клиники. **Результаты и их обсуждение.** Прием льняных семян в течение 2 мес привел к уменьшению содержания липопротеинов низкой плотности с (195,11±2,11) мг/дл до (190,22±3,11) мг/дл, что является статистически значимым. Липопротеины высокой плотности повысились с (34,53±1,65) мг/дл до (38,97±2,29) мг/дл, что также является значимым изменением. В течение двух месяцев приема семян айвана липопротеины низкой плотности снижались с (201,51±2,62) мг/дл до (197,11±2,66) мг/дл, что также статистически значимо. Содержание липопротеинов высокой плотности при приеме семян айвана увеличилось с (36,97±3,32) мг/дл до (37,45±1,87) мг/дл, что не было статистически значимо. **Выводы.** Данное исследование показало, что льняное семя оказывает большее влияние на липопротеины высокой плотности, в то время как семена айвана оказывают минимальное влияние на этот параметр.

Ключевые слова: холестерин, окисленные липопротеины низкой плотности, семена льна, семена айвана.

Для ссылки: Лечебные растения Пакистана: чудо в медицинской науке / А.-Х. Ниязи, Ш.М. Мастои, Ф. Эджаз, А. Гаффар // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 2. – С.41–44. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).41-44.

PAKISTANI MEDICINAL PLANTS: MIRACLE IN MEDICAL SCIENCE

NIAZI AKBAR KHAN, MBBS, the Chairman of Islamabad Medical & Dental College and Dr. Akbar Niazi Teaching Hospital, Pakistan, Islamabad, Bharakahu, Wadi-ul-Ilm Main Murree Road, tel. +92-314-224-34-15

MASTOI SHAH MURAD, MBBS, M. Phil, professor, the Head of the Department of pharmacology of Islamabad Medical & Dental College and Dr. Akbar Niazi Teaching Hospital, Pakistan, Islamabad, Bharakahu, Wadi-ul-Ilm Main Murree Road, tel. +92-314-224-34-15, e-mail: shahhmurad65@gmail.com

EJAZ FATIMA, associate professor of the Department of pharmacology of Lahore Medical Dental College, Pakistan, Lahore 53400, Tulspura, North Canal Bank

GHAFFAR ABDUL, CWO of Islamabad Medical & Dental College in Islamabad, Pakistan, Islamabad, Bharakahu, Wadi-ul-Ilm Main Murree Road

Abstract. Internal, plasma cholesterol is one of several clear risk factors in the development of atherosclerosis. There's «bad» cholesterol, low density lipoproteins, and then there's «really bad» cholesterol, oxidized low density lipoproteins. Oxidized low density lipoproteins are accumulated without restriction by macrophages, captured by scavenger receptors (e.g., CD36 and SR-A) and promotes differentiation to foam cells. This indicates that the generation of oxidants that oxidized low density lipoprotein is a critical step in the production of really bad cholesterol. **Aim.** This study was conducted to see hypolipidemic potential of two medicinal herbs. **Material and methods.** The research work was single blind placebo-controlled, conducted at Jinnah Hospital, Lahore It was conducted from January 2018 to June 2018. 75 already diagnosed primary and secondary hyperlipidemic patients were selected with age range from 17 to 65 years. All patients were divided in three groups (group I, group II, group III), 25 in each group. All participant's baseline lipid profile data were taken and filed in specifically designed Performa, at start of taking medicine. 25 patients of group I were advised to take 10 grams of Flaxseeds in three divided doses after meal. 25 patients of group II were advised to take Ajwain seeds 10 grams in three divided doses after each meal for two months. 25 patients of group III were provided placebo capsules, (containing grinded rice), taking one capsule after each meal. All participants were advised to take these medicines for eight weeks. Their low density lipoproteins – cholesterol, and high density lipoproteins – cholesterol was determined at the hospital laboratory. **Results and discussion.** In two months therapy by Flaxseeds decreased low density lipoproteins – cholesterol from (195,11±2,110) mg/dl to (190,22±3,11) mg/dl, which is significant statistically. High density lipoprotein was increased from (34,53±1,65) mg/dl to (38,97±2,29) mg/dl, which is also significant change. In two months therapy by AJWAIN, low density lipoprotein-c reduced from (201,51±2,62) mg/dl to (197,11±2,66) mg/dl, which is significant statistically. High density lipoproteins – cholesterol increased by Ajwain from (36,97±3,32) mg/dl to (37,45±1,87) mg/dl, which is insignificant statistically. **Conclusion.** It was concluded from this study that Flaxseeds have more effect on high density lipoproteins-c but Ajwain has lowest effect on this parameter.

Key words: cholesterol, oxidized low density lipoproteins, Flaxseeds, Ajwain seeds.

For reference: Niazi Akbar Khan, Mastoi Shah Murad, Ejaz Fatima, Ghaffar Abdul. Pakistani medicinal plants: miracle in medical science. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (2): 41–44. **DOI:** 10.20969/VSKM.2019.12(2).41-44.

Introduction. Low density lipoproteins (LDL) is bad because it enables excess cholesterol to build up in the blood [1]. Flaxseed inhibits the production of pro-inflammatory cytokines, eicosanoids, cytokines and platelet-activating factor derived from arachidonic acid (an omega-6 fatty acid) and thus reduces inflammatory responses. One way that Alpha Linolenic Acid helps the heart is by decreasing the ability of platelets to clump together, a reaction involved in the development of atherosclerosis (hardening of the arteries), it acts as natural aspirin [2]. Flaxseed helps to lower high blood pressure, clears clogged coronaries like a sweeper, lowers high blood cholesterol, bad LDL cholesterol and triglyceride levels and raises good high density lipoproteins (HDL) cholesterol. Intake of flaxseeds has also been shown to decrease the ratio of LDL to HDL cholesterol in several human studies and to increase the level of apolipoprotein A1, which is the major protein found in HDL cholesterol. Flaxseeds prevent clot formation in arteries, which may result in strokes, heart attacks and thrombosis. Omega-3 Fatty acids present in Flaxseed appear to enhance the mechanical performance and electrical stability of the heart and to protect against fatal arrhythmias [3–7]. Trachyspermum

ammi, has been proven to possess various pharmacological activities like antifungal, antioxidant, antimicrobial, antinociceptive, cytotoxic, hypolipidemic, antihypertensive, antispasmodic, broncho-dilating actions, antilithiasis, diuretic, abortifacient, antitussive, nematicidal, anthelmintic and antifilarial. Further, studies reveal the presence of various phytochemical constituents mainly carbohydrates, glycosides, saponins, phenolic compounds, volatile oil (thymol, γ -terpinene, para-cymene, and α - and β -pinene), protein, fat, fiber and mineral matter containing calcium, phosphorous, iron and nicotinic acid. These studies reveal that T. ammi is a source of medicinally active compounds and have various pharmacological effects; hence, it is encouraging to find its new therapeutic uses [7–9]. The constituents of the seed of Ajwain included carbohydrates (38,6%), fat (18,1%), protein (15,4%), fiber (11,9%), tannins, glycosides, moisture (8,9%), saponins, flavone, and mineral matter (7,1%) containing calcium, phosphorous, iron, cobalt, copper, iodine, manganese, thiamine, riboflavin, and nicotinic acid [10, 11]. Antiplatelet-aggregatory experiments in vitro with blood from human volunteers, it that a dried ethereal extract of Ajwain seeds, inhibited aggregation

of platelets induced by arachidonic acid, collagen and epinephrine [12]. Antihyperlipidemic effect of Ajwain seed has been proved by researchers. It was assessed that Ajwain powder and its equivalent methanol extract were extensively effective in lipid lowering action by decreased total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides and total lipids [13–16].

Patients & method. The research work was single blind placebo-controlled, conducted at Jinnah Hospital, Lahore from January 2018 to June 2018. Seventy five already diagnosed primary and secondary hyperlipidemic patients were selected with age range from 17 to 65 years. Exclusion criteria were, diabetes mellitus, cigarette smoking/alcohol addictive patients, peptic ulcer disease, hypothyroidism, kidney dysfunction, any heart disease and liver disease. All patients were divided in three groups (group I, group II, group III), 25 in each group. Their baseline lipid profile data was taken and filed in specifically designed Performa, at start of taking medicine. Twenty five patients of group I were advised to take 10 grams of Flaxseeds in three divided doses after meal. Twenty five patients of group II were advised to take Ajwain seeds 10 grams in three divided doses after each meal for two months. Twenty five patients of group III were provided placebo capsules, (containing grinded rice), taking one capsule after each meal. All participants were advised to take these medicines for eight weeks. All participants were called fortnightly for their query and follow up. Their LDL-cholesterol, and HDL-cholesterol was determined at the hospital laboratory. After two months therapy results were compared and data were expressed as the mean \pm Standard Deviation and 't' test was applied to determine statistical significance as the difference. A probability value of $<0,05$ was considered as non-significant and $p<0,01$ was considered as significant change in the results when pre and post-treatment results were compared.

Results. When results were compiled and statistically analyzed it was observed that Flaxseeds and Ajwain decreased LDL-cholesterol, and increased HDL-cholesterol significantly as compared to placebo therapy. Before treatment and after treatment values and results are shown in table 1, 2, 3.

Table 1

Showing effects of Placebo therapy before and after treatment with its statistical significance in group III patients (n=25)

Parameter	At start	At end	Diff	p-value
LDL-c	188,11 \pm 1,06	187,77 \pm 2,51	0,3	>0,05
HDL-c	30,78 \pm 2,65	31,39 \pm 1,66	0,6	>0,05

Table 2

Showing effects of Flaxseeds before and after treatment with its statistical significance in group I patients (n=22)

Parameter	At start	At end	Diff	p-value
LDL-c	195,11 \pm 2,11	190,22 \pm 3,11	4,9	<0,01
HDL-c	34,53 \pm 1,65	38,97 \pm 2,29	4,4	<0,01

Table 3

Showing effects of Ajwain before and after treatment with its statistical significance in group II patients (n=24)

Parameter	At start	At end	Diff	p-value
LDL-c	201,51 \pm 2,62	197,11 \pm 2,66	4,4	<0,01
HDL-c	36,97 \pm 3,32	37,45 \pm 1,87	0,5	>0,05

Key: all values are measured in mg/dl; LDL-c= low density lipoprotein cholesterol, HDL-c= high density lipoprotein cholesterol; p-value $<0,01$ stands for significant change; p-value $<0,05$ stands for non significant change; n stands for sample size.

Discussion. Reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) are normal products of a healthy vascular system. ROS are formed as a by-product of the normal metabolism of oxygen and are involved in intracellular signalling and in ATP generation in all cells. NO, produced by endothelial cells, inhibits monocyte adhesion, reduces vascular tone and inhibits platelet aggregation. However, several factors, including inflammation, can dramatically increase the production of ROS. Superoxide (O_2^-), hydrogen peroxide (H_2O_2), and hydroxyl radical (OH^\bullet) are powerful oxidants associated with the phagocytic oxidative burst. These molecules damage lipids, proteins, RNA, and DNA, and transform already dangerous LDL into its most lethal form. Or they can react with NO to produce peroxynitrite ($ONOO^-$) another damaging ROS. The greater prevalence of CAD in the Indo-Pakistan population is likely to be due to a greater susceptibility to the metabolic syndrome; around a third to a half of these middle-aged men and women, respectively, were classified as positive for the metabolic syndrome using current criteria. The greater prevalence of definite CAD in men is largely due to the effect of smoking exposure, which owing to its substantially higher prevalence in men, overwhelms the impact of the greater prevalence of the metabolic syndrome in women. Angina is the most common symptom of CAD. Flaxseeds and Ajwain are thought to inhibit these pro-inflammatory effects in human body. In our results using 10 grams of Ajwain by 24 hyperlipidemic patients for the period of two months, LDL-c reduced from (201,51 \pm 2,62) mg/dl to (197,11 \pm 2,66) mg/dl. Difference in pre and post treatment values is 4,4 mg/dl. Increase in HDL was 0,5 mg/dl, which is non significant change in pre and post treatment values. In our study Flaxseeds decreased LDL-c from (195,11 \pm 2,11) mg/dl to (190,22 \pm 3,11) mg/dl in two months therapy by 10 grams Flaxseeds used by 22 hyperlipidemic patients. Difference in pre and post treatment values is 4,9 mg/dl in this parameter. HDL was increased from (34,53 \pm 1,65) mg/dl to (38,97 \pm 2,29) mg/dl. Difference in percentage when measured/calculated it was 4,4 mg/dl which is significant biostatistically with p-value $<0,01$. These results match with results of study conducted by Y. Cho et al. [17] who proved almost same effects on two lipid profile parameters ie; LDL-cholesterol and HDL-cholesterol. S. Chaudhury [18] proved same changes in LDL-

cholesterol and HDL-cholesterol which also support our results biostatistically. S. Nagalakshmi et al. [19] explained that all herbs with their therapeutically medicinal potential will work when used in high amount and for long period. D. Jenkins et al. [20] described that Flaxseeds or its oil preparation have same effects on all parameters of lipid profile. On comparison between statins and herbal medicine having hypolipidemic effects. D.S. Kelley et al. [21] explained that there is too much difference in hypolipidemic effects of allopathic medication and herbs, having less potent hypolipidemic features of herbal medications. F. Shahidi, H. Miraliakba [22] proved that all parameters of lipid profile including total, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, IDL and triglycerides are affected by Flaxseeds oil preparations. They have focused on inhibition of enterohepatic circulation of bile acids and explained that due to lack of bile acid pool in gall bladder, hepatocytes start to synthesize bile acids instead of cholesterol synthesis. Many scientist proved that if used Flaxseeds with dietary restrictions and change in sedentary life style, HDL-cholesterol will increased surely. They explained that if only one parameter of lipid profile ie; HDL-cholesterol is increased, all other parameters in ratio will obviously be reduced leading to lesser chances of development of CAD.

Transparency of the study. *The study did not have sponsorship. The authors are solely responsible for the provision of the final version of the manuscript for publication.*

Declaration of financial or other relationships. *All authors participated in the conception and design of the study and in the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all the authors. The authors did not receive a fee for the study.*

REFERENCES

- Anilakumar KR, Saritha V, Khanum F, Bawa AS. Ameliorative effect of ajwain extract on hexachlorocyclohexane-induced lipid peroxidation. *Food Chem Toxicol.* 2009; 47: 279-282.
- Chialva F, Monguzzi F, Manitto P, Akgül A. Essential oil constituents of *Trachyspermum copticum* (L) and Lipid Metabolism. *J Essent Oil Res.* 2012; 5: 105-106.
- Manhas A, Farmer JA. Hypolipidemic therapy and cholesterol absorption. *Curr Atheroscler Rep.* 2004; 6: 89-93.
- Chialva F, Monguzzi F, Manitto P, Akgül A. Essential oil constituents of *Trachyspermum copticum* (L) Link fruits. *J Essent Oil Res.* 2010; 5: 105-106.
- Nagalakshmi S, Shankaracharya NB, Naik JP, Rao LJM. Studies on chemical and technological aspects of ajowan (*Trachyspermum ammi* syn. *Carum copticum*). *J Food Sci Technol.* 2010; 37: 277-281.
- Srivastava KC. Extract of a spice-omum (*Trachyspermum ammi*) shows antiaggregatory effects and alters arachidonic acid metabolism in human platelets. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2011; 33: 16.
- Singh G, Maurya S, Catalan C. Chemical, antifungal, antioxidative studies of Ajwain oil and its acetone extract. *J Agric Food Chem.* 2009; 52: 3292-3296.
- Choudhury S. Composition of the seed oil of *Trachyspermum ammi* (L) Sprague from northeast India. *J Essent Oil Res.* 2013; 10: 588-590.
- Murthy PS, Borse BB, Khanum H, Srinivas P. Inhibitory effects of Ajwain (*Trachyspermum ammi*) ethanolic extract on *A ochraceus* growth and ochratoxin production. *Turk J Biol.* 2009; 33: 211-217.
- Patenaude A, Rodriguez-Leyva D, Edel AL, Dibrov E, et al. Bioavailability of α -linolenic acid from flaxseed diets as a function of the age of the subject. *Euro J Clin Nutri.* 2009; 63: 1123-1129.
- Krishnamoorthy V, Madalageri MB. Bishop weeds (*Trachyspermum ammi*): An essential crop for north Karnataka. *J Med Aromat Plant Sci.* 2010; 21: 996-998.
- Ishikawah T, Segal Y, Kitajima J. Water-soluble constituents of ajowan. *Chem Pharm Bull.* 2011; 49: 840-844.
- Rodriguez-Leyva D, Bassett CM, McCullough R, Pierce GN. The cardiovascular effects of flaxseed and its omega-3 fatty acid, α -linolenic acid. *Can J Cardiol.* 2010; 26: 489-496.
- Tzang BS, Yang SF, Fu SG, Yang HC, et al. Effects of dietary flaxseed oil on cholesterol metabolism. *Food Chem.* 2009; 114: 1450-1455.
- Prasad K. Hypocholesterolemic and antiatherosclerotic effect of flax lignan complex isolated from flaxseed. *Atherosclerosis.* 2005; 179 (2): 269-275.
- Arjmandi B, Khan D, Juma S, et al. Whole flaxseed consumption lowers serum LDL-cholesterol and lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women. *Nutrition Research.* 2011; 18 (7): 1203-1214.
- Cho Y, Kwon E, Kim H, et al. Low trans structured fat from flaxseed oil improves plasma and hepatic lipid metabolism. *Food and Chemical Toxicology.* 2009; 47 (7): 1550-1555.
- Choudhury S. Composition of the seed oil of *Trachyspermum ammi* (L) Sprague from northeast India. *J Essent Oil Res.* 2011; 10: 588-590.
- Nagalakshmi S, Shankaracharya NB, Naik JP, Rao LJM. Studies on chemical and technological aspects of ajowan (*Trachyspermum ammi* syn *Carum copticum*). *J Food Sci Technol.* 2011; 37: 277-281.
- Jenkins D, Kendall C, Vidgen E, et al. Health aspects of partially defatted flaxseed, including effects on serum lipids, and oxidative stress: a controlled crossover trial. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2010; 69 (3): 395.
- Kelley DS, Siegel D, Vemuri M, Mackey BE. Docosahexaenoic acid supplementation improves fasting and postprandial lipid profiles in hypertriglyceridemic men. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86: 324-333.
- Shahidi F, Miraliakbari H. Omega-3 fatty acids in health and disease: Part1-cardiovascular disease and cancer. *J Med Food.* 2004; 7: 387-401.

КЛИНИЧЕСКОЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВО БИОСИМИЛЯРНОСТИ ПРЕПАРАТОВ РИНСУЛИН® НПХ (ООО «ГЕРОФАРМ», РОССИЯ) И ХУМУЛИН® НПХ («ЛИЛЛИ ФРАНС», ФРАНЦИЯ) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ЭУГЛИКЕМИЧЕСКОГО ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЧЕСКОГО КЛЭМПА НА ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦАХ

НОСКОВ СЕРГЕЙ МИХАЙЛОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, научный консультант ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 3», Россия, 150007, Ярославль, ул. Маяковского, 61

НАГИБИН РОМАН МИХАЙЛОВИЧ, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии Ярославского государственного медицинского университета, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

ЛУЦКОВА ЛЮДМИЛА НИКОЛАЕВНА, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии Ярославского государственного медицинского университета, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

ДРАЙ РОМАН ВАСИЛЬЕВИЧ, ORCID: 0000-0003-4594-6097; канд. мед. наук, директор R&D ГК «Герофарм», Россия, 191144, Санкт-Петербург, Дегтярный пер., 11б, e-mail: roman.drai@geropharm.com

АВДЕЕВА ОЛЬГА ИЛЬИНИЧНА, ORCID: 0000-0002-6759-4283; канд. фарм. наук, медицинский писатель департамента клинических исследований ГК «Герофарм», Россия, 191144, Санкт-Петербург, Дегтярный пер., 11б, e-mail: olga.avdeeva@geropharm.com

МАКАРЕНКО ИГОРЬ ЕВГЕНЬЕВИЧ, ORCID: 0000-0003-2308-0608; канд. мед. наук, руководитель отдела фармакологии и ранних фаз клинических исследований ГК «Герофарм», Россия, 191144, Санкт-Петербург, Дегтярный пер., 11б, e-mail: igor.makarenko@geropharm.com

Реферат. Заболеваемость сахарным диабетом в мире в XXI в. приобрела пандемический характер. Инсулинотерапия является главным методом лечения сахарного диабета I типа, а также одним из важнейших средств терапии сахарного диабета II типа. Благодаря возможностям генной инженерии в 1980-е гг. начато промышленное производство инсулинов, которые по структуре и биологическим свойствам полностью идентичны панкреатическому инсулину человека. Одним из первых отечественных препаратов инсулина человека стал Ринсулин® НПХ, биоаналог препарата Хумулин® НПХ. В программу клинических исследований биоаналогов препаратов инсулина входят исследования фармакологии: фармакокинетика, фармакодинамика и исследование клинической безопасности. **Цель** – оценка биосимилярности препаратов Ринсулин® НПХ (биоаналог) и Хумулин® НПХ (оригинальный) в условиях гиперинсулинемического эугликемического клэмп на здоровых добровольцах. **Материал и методы.** Исследование проведено на здоровых добровольцах мужского пола в возрасте от 18 до 50 лет. Дизайн исследования – двойное слепое рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики препаратов. Препараты вводили подкожно в переднюю брюшную стенку в дозе 0,4 МЕ/кг однократно. Длительность забора крови для определения фармакокинетических параметров составила 24 ч; концентрацию инсулина в крови определяли методом иммуноферментного анализа. На основании уровня гликемии корректировали скорость инфузии глюкозы, данные которой использованы для расчета фармакодинамических параметров. **Результаты и их обсуждение.** Отмечена сопоставимость основных фармакокинетических и фармакодинамических характеристик препаратов Ринсулин® НПХ и Хумулин® НПХ в условиях гиперинсулинемического эугликемического клэмп на здоровых добровольцах. Доверительный интервал для логарифмически преобразованного отношения значений параметра $C_{ins,max}$ составил 85,02–111,29%, а $AUC_{ins,0-12}$ – 88,10–118,66%, что попадает в заданные нормативными документами границы 80–125% для установления сопоставимости между препаратами. Это подтверждает высокое подобие воспроизведенного препарата Ринсулин® НПХ оригинальному препарату. Особую клиническую значимость имеет синхронное начало действия препаратов, время наступления максимального эффекта и продолжительность действия. Нежелательных явлений в исследовании не зафиксировано. **Выводы.** На основании проведенного клинического исследования с использованием метода гиперинсулинемического эугликемического клэмп на здоровых добровольцах препараты Ринсулин® НПХ и Хумулин® НПХ являются эквивалентными.

Ключевые слова: инсулин генно-инженерный человеческий, биосимиляр, фармакокинетика, фармакодинамика, эугликемический гиперинсулинемический клэмп.

Для ссылки: Клиническое доказательство биосимилярности препаратов Ринсулин® НПХ (ООО «Герофарм», Россия) и Хумулин® НПХ («Лилли Франс», Франция) с использованием метода эугликемического гиперинсулинемического клэмп на здоровых добровольцах / С.М. Носков, Р.М. Нагибин, Л.Н. Луцкова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 2. – С.45–53. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).45-53.

CLINICAL EVIDENCE OF BIOSIMILARITY OF RINSULIN® NPH (GEROPHARM, RUSSIA) AND HUMULIN® NPH (ELI LILLY, FRANCE) MEDICATIONS BY HYPERINSULINEMIC EUGLYCEMIC CLAMP PERFORMANCE IN HEALTHY VOLUNTEERS

NOSKOV SERGEY M., D. Med. Sci., professor, scientific consultant of Clinical Hospital № 3, Russia, 150007, Yaroslavl, Mayakovsky str., 61, e-mail: noskov03@gmail.com

NAGIBIN ROMAN M., C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of internal medicine of Yaroslavl State Medical University, Russia, 150000, Yaroslavl, Revolutsionnaya str., 5, e-mail: nagibinrm@gmail.com

LUTSKOVA LYUDMILA N., C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of internal medicine of Yaroslavl State Medical University, Russia, 150000, Yaroslavl, Revolutsionnaya str., 5, e-mail: lluckova@yandex.ru

DRAI ROMAN V., ORCID: 0000-0003-4594-6097; C. Med. Sci., Director of «Geropharm», Russia, 191144, St. Petersburg, Degtyarny lane, 11b, e-mail: roman.drai@geropharm.com

ANDEEVA OLGA I., ORCID: 0000-0002-6759-4283; C. Pharm. Sci., medical writer of the Department of clinical trial of «Geropharm», Russia, 191144, St. Petersburg, Degtyarny lane, 11b, e-mail: olga.avdeeva@geropharm.com

MAKARENKO IGOR E., ORCID: 0000-0003-2308-0608; C. Med. Sci., the Head of the Department of pharmacology and early phase clinical trials of «Geropharm», Russia, 191144, St. Petersburg, Degtyarny lane, 11b, e-mail: igor.makarenko@geropharm.com

Abstract. Global incidence of diabetes in the 21st century has become pandemic. Insulin therapy is the main treatment for type I diabetes, as well as the one of the most important treatment options for type II diabetes. Due to the progress in genetic engineering in the eighties, manufacturing of the insulins, which are completely identical in structure and biological properties to human pancreatic insulin, has started. One of the first medications of human insulin manufactured in Russia was Rinsulin® NPH, which is biosimilar to Humulin® NPH medication. The program of clinical trials of biosimilar insulin medications includes pharmacological studies of pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical safety evaluation. **Aim.** Rinsulin® NPH (bioanalogue) and Humulin® NPH medication (original) biosimilarity evaluation was performed in conditions of hyperinsulinemic euglycemic clamp in healthy volunteers. **Material and methods.** The study was conducted on healthy male volunteers aged from 18 to 50 years. The study design is a double-blind, randomized, crossover study of comparative drug pharmacokinetics. The drugs were injected subcutaneously into the anterior abdominal wall at a dose of 0,4 IU/kg once. Duration of blood sampling performed to determine the pharmacokinetic parameters was 24 hours. Blood insulin was determined via enzyme immunoassay. Glucose infusion rate was adjusted according to glycemic level, the data of which were used to calculate the pharmacodynamic parameters. **Results and discussion.** Comparability of the main pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of Rinsulin® NPH and Humulin® NPH medications was noted in conditions of hyperinsulinemic euglycemic clamp in healthy volunteers. The confidence interval for the logarithmically transformed ratio of $C_{ins,max}$ parameter values was 85,02–111,29%, and $AUC_{ins,0-12}$ – 88,10–118,66%, which compiles within 80–125% limits specified by the regulatory documents on drug comparability establishment. This confirms the high similarity of the reproduced Rinsulin® NPH drug to the original medication. Of particular clinical significance is synchronous onset of drug action, the time of the maximum effect onset and the duration of action. Adverse reactions were not recorded in terms of the study. **Conclusion.** According to the clinical study using the method of hyperinsulinemic euglycemic clamp in healthy volunteers, Rinsulin® NPH and Humulin® NPH can be considered equivalent.

Key words: genetically engineered human insulin; biosimilar; pharmacokinetics; pharmacodynamics; hyperinsulinemic euglycemic clamp.

For reference: Noskov SM, Nagibin RM, Lutskova LN, Draï RV, Avdeeva OI, Makarenko IE. Clinical evidence of biosimilarity of Rinsulin® NPH (Geropharm, Russia) and Humulin® NPH (Eli Lilly, France) medications by hyperinsulinemic euglycemic clamp performance in healthy volunteers. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (2): 45–53. DOI:10.20969/VSKM.2019.12(2).45-53.

Введение. Заболеваемость сахарным диабетом (СД) в мире в XXI в. приобрела пандемический характер, что побуждает мировое медицинское сообщество объединять усилия в создании национальных стратегий в области диагностики, лечения и профилактики этого заболевания [1]. Главной целью медико-социальных программ при СД является поддержание гликемии на уровне здоровых лиц на протяжении максимально длительного времени. Достижение целевых показателей по гликемии позволяет предотвратить повышение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), артериальную гипертензию и гиперхолестеринемию, минимизировать вероятность возникновения осложнений и максимально улучшить качество жизни пациентов. В течение 10-летнего наблюдения было установлено, что у больных СД I типа поддержание

нормогликемии профилактирует ретинопатию и нейропатию в 76 и 60% случаев соответственно, а также приводит к исчезновению микроальбуминурии у 39% больных [2].

Инсулинотерапия является главным методом лечения СД I типа, а также одним из важнейших средств терапии СД II типа [3, 4]. Максимальная эффективность инсулинотерапии в идеале достигается введением препаратов инсулина, приводящим к достижению физиологического соотношения уровней гликемии и инсулинемии [5]. В реальной практике это оставалось недостижимой задачей. Кроме того, ранее применяемое введение инсулинов животного происхождения в ряде случаев приводило к образованию антител к инсулину с последующим снижением переносимости и чувствительности к препарату.

Благодаря возможностям генной инженерии в 80-е гг. начато промышленное производство инсулинов, которые по структуре и биологическим свойствам полностью идентичны панкреатическому инсулину человека. В 2004 г. был получен первый высококачественный инсулин с полным циклом производства на территории РФ – Ринсулин® Р. В 2009 г. три европейские лаборатории (Proteome Factory AG Berlin, Prolytic GmbH Frankfurt am Main, Labor L+S A) подтвердили соответствие выпускаемой субстанции инсулина качеству европейской фармакопеи.

В настоящее время линейка генно-инженерных инсулинов человека (ГИИЧ) компании «Герофарм» включает в себя 3 препарата: Ринсулин® Р, Ринсулин® НПХ и Ринсулин® микс 30/70, являющихся биосимилярами препаратов Хумулин®, Хумулин® НПХ и Хумулин® М3 соответственно. Препараты различаются по времени действия и профилю активности: короткого действия, средней продолжительности действия и двухфазный.

Препараты Ринсулин® Р и Ринсулин® НПХ зарегистрированы и разрешены к применению в Российской Федерации с 2004 г. Однако в связи с изменением нормативных требований [6–13] к программе разработки инсулинов человека для подтверждения биосимилярности референтным препаратам в настоящее время проведены дополнительные клинические и неклинические исследования.

В программу клинических исследований ГИИЧ входят исследования фармакологии: фармакокинетика (ФК), фармакодинамика (ФД) и исследование клинической безопасности. Перед этапом клинических исследований ГИИЧ проходит доклиническое *in vivo* и *in vitro* изучение, а также сравнительное изучение физико-химических свойств биосимиляра с референтным препаратом. К проведению клинических исследований допускаются только те препараты, которые продемонстрировали свою идентичность на предыдущих этапах.

Для изучения фармакологических свойств инсулина в соответствии с настоящими рекомендациями [6, 12, 13] используется метод гиперинсулинемического эугликемического клэмп (ГЭК). ГЭК является «золотым стандартом» изучения фармакодинамических свойств антидиабетических препаратов [14–16] и играет центральную роль в программе клинических исследований биосимиляров инсулина. Сравнительное изучение свойств ФК и ФД с помощью ГЭК обладает высокой чувствительностью для выявления различий оригинального препарата и его биоаналога [6, 7]. При этом полученные данные о сравнительной фармакологии тестируемого препарата (ТП) и препарата сравнения (ПС) могут служить подтверждением их клинической сопоставимости, так как скорость инфузии глюкозы (СИГ) является принятым суррогатным маркером, который прямо измеряет эффект инсулина, заключающийся в утилизации экзогенно вводимой глюкозы [15]. Он соотносится с исходом у субъектов в такой степени, что подтверждение аналогичного влияния на ФД-маркер будет обеспечивать аналогичное влияние на клинический исход [6, 7, 12]. Таким образом, проводить отдельные исследования эффективности при изучении биопо-

добия инсулинов не требуется, поскольку конечные точки, изучаемые в этих исследованиях (обычно это HbA_{1c}), считаются недостаточно чувствительными для выявления потенциальных клинически значимых различий между двумя инсулинами [6, 7, 12, 13].

Цель исследования – оценка биосимилярности препаратов Ринсулин® НПХ, суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл (ООО «Герофарм», Россия) и Хумулин® НПХ, суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл («Лилли Франс», Франция) в условиях ГЭК на здоровых добровольцах.

Материал и методы. В качестве дизайна исследования было выбрано двойное слепое рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики ТП Ринсулин® НПХ (ООО «Герофарм», Россия) и ПС Хумулин® НПХ («Лилли Франс», Франция).

В соответствии с нормативными рекомендациями [6, 12] исследование было проведено на добровольцах мужского пола в возрасте от 18 до 50 лет (включительно) европеоидной расы, с индексом массы тела 18,5–27 кг/м², с верифицированным диагнозом «здоров», по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. Основными критериями невключения были: эпизоды гипогликемии в анамнезе или наличие в семейном анамнезе случаев верифицированного диагноза «сахарный диабет» у ближайших родственников; уровень глюкозы в плазме натощак более 6,1 ммоль/л; уровень HbA_{1c} более 6%; пероральный глюкозотолерантный тест – уровень глюкозы в крови более или равно 7,8 ммоль/л (через 2 ч после нагрузки глюкозой).

Исследование было проведено на базе клинического центра ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 3». Для участия в исследовании были привлечены здоровые добровольцы из базы данных добровольцев исследовательского центра.

Длительность исследования для каждого добровольца не превысила 45 дней. Общая продолжительность исследования составила 3 мес (с 23.10.2017 по 01.02.2018).

Каждый доброволец в данном исследовании прошел 5 визитов в исследовательский центр.

Визит 1 – скрининг. На данном визите был собран медицинский анамнез, проведены стандартные клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, физикальный осмотр, оценка индекса массы тела, измерение жизненно важных показателей (артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений). На основании результатов врач-исследователь делал вывод о соответствии добровольца критериям для участия в исследовании.

Визит 2 и 4 – ГЭК. Добровольцы, успешно прошедшие скрининг (сокращенный скрининг), допускались к проведению исследовательских периодов ГЭК. В периоде I ГЭК (визит 2) проводили рандомизацию добровольцев в одну из двух исследуемых групп, за исключением этого, период I ГЭК (визит 2) и период II ГЭК (визит 4) проходили аналогично. Добровольцы накануне проведения ГЭК госпитализировались в клинический центр. По-

следний прием пищи был не позднее 19.00 с целью обеспечения проведения процедур исследования натощак с периодом голодания не менее 12 ч до инъекции исследуемого препарата (ИП).

Утром перед началом проведения процедур ГЭК проводили обследование в рамках изучения безопасности ИП согласно протоколу. Также проводили забор крови на ФК и определения базального уровня глюкозы в крови.

Примерно за 60 мин до планируемого введения ИП участники принимали горизонтальное положение, производили подготовку к процедуре ГЭК с постановкой внутривенных катетеров и линий для инфузий в локтевую вену одной руки и вену кисти другой руки. Проводили мониторинг концентрации глюкозы в крови добровольцев. При соответствии уровня глюкозы в крови целевому диапазону (4,4–5,6 ммоль/л) в течение 1 ч до инъекции исследуемого препарата такой доброволец подвергался процедуре ГЭК. Если уровень глюкозы в плазме находился за пределами этих границ, исследователь мог перенести ГЭК для данного участника на другой день.

С целью снижения возможной необъективности исследователя ИП поступал в клинический центр в одинаковых упаковках разослепленной команде, основной обязанностью которых, помимо прочего, была подготовка ИП перед введением субъекту исследования. Приготовление осуществляли за определенное время до инъекции в соответствии с предоставленными инструкциями. После этого ИП в инсулиновом шприце передавался заслепленной команде для осуществления инъекции. ИП вводили непосредственно перед ГЭК в дозе 0,4 МЕ/кг однократно подкожно в область подкожно-жировой клетчатки передней брюшной стенки живота.

После инъекции ИП проводили контроль уровня глюкозы в крови. Считалось, что начало действия ИП проявляется снижением уровня глюкозы в крови на величину более 5% от начальной величины. При регистрации начала действия ИП начинали управляемую инфузию раствора глюкозы для поддержания целевого уровня глюкозы в крови 4,4–5,6 ммоль/л (80–100 мг/дл). Контроль и коррекция СИГ производили каждые 5 мин в течение первых 10 ч, с 10 до 12 ч – каждые 10 мин, с 12 до 24 ч (или до окончания гипогликемического действия ИП) – каждые 15 мин.

Визит 3 – сокращенный скрининг. Визит проходил перед II периодом ГЭК (визитом 4), с целью подтверждения соответствия добровольца критериям для продолжения исследования. Проводили процедуры аналогичные визиту 1.

Визит 5 – заключительный визит безопасности. На данном визите проводили стандартные клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, физикальный осмотр, оценку индекса массы тела, измерение жизненно важных показателей (артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений).

Первичными конечными точками в настоящем исследовании являлись фармакокинетические показатели ИП: суммарная площадь под кривой (AUC) «концентрация исследуемого инсулина – время» в интервале времени от 0 до 12 ч ($AUC_{ins.0-12}$), макси-

мальная концентрация инсулина в крови за период наблюдения ($C_{ins.max}$).

Вторичными конечными точками в настоящем исследовании являлись фармакокинетические показатели ИП: 1) $AUC_{ins.0-2}$; 2) $AUC_{ins.0-6}$; 3) $AUC_{ins.0-24}$; 4) $AUC_{ins.0-8}$; 5) время достижения максимальной концентрации инсулина – t_{max} ; 6) период полувыведения инсулина – $t_{1/2}$, а также следующие фармакодинамические показатели: 7) суммарная площадь под кривой «СИГ – время» в интервале времени от 0 до 12 ч ($AUC_{GIR0-12}$); 8) до 24 ч – $AUC_{GIR0-24}$; 9) максимальная СИГ за период исследования – GIR_{max} ; 10) время достижения максимальной СИГ глюкозы – $tGIR_{max}$; 11) время между введением ИП и началом инфузии глюкозы – $tGIR_{lag}$.

Критериями оценки безопасности в настоящем исследовании являлись: 1) частота и тяжесть возникновения нежелательных явлений (НЯ); 2) отклонение от нормы жизненно важных показателей: артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений, температуры тела; 3) частота возникновения местных реакций в месте инъекции; 4) изменение уровня калия в крови; 5) отклонение от нормы лабораторных показателей и ЭКГ.

Анализ результатов проводили на данных, полученных непосредственно после введения ТП и ПС группы Ринсулин® НПХ и Хумулин® НПХ соответственно.

Каждому добровольцу вводили ТП и ПС (в разные периоды ГЭК). С целью исключения предвзятости и иных факторов, влияющих на получаемые данные, а также формирования однородных групп добровольцы после прохождения скрининга были рандомизированы в соотношении 1:1. Для создания рандомизационной последовательности использованы стандартные функции программного обеспечения R 3.4.2. Информацию о рандомизационных номерах передавали в исследовательский центр в запечатанных конвертах. Первая группа получила ТП во время периода I, а во время периода II – ПС. Вторая группа наоборот – во время периода I получила ПС, а во время периода II – ТП. Очередность периодов была неизвестна для добровольца и исследователей.

Фармакокинетика. Для получения первичных данных по фармакокинетике отбор крови для определения концентрации инсулина в крови производили за 60 и 30 мин непосредственно до введения ИП и после введения ИП по следующей схеме: до точки 8 ч отбор осуществляли каждые 30 мин, до точки 16 ч – каждые 60 мин, затем до конца исследования (точка 24 ч, или момент прекращения инфузии раствора глюкозы) – каждые 120 мин. Общая продолжительность наблюдения составила 24 ч однако в соответствии с принятыми стандартами [6, 7, 12] анализ данных осуществляли в пределах дозирочного интервала, который для ИП составил 12 ч.

Для подтверждения угнетения выработки собственного инсулина осуществляли отбор образцов плазмы для определения концентрации С-пептида в точках отбора крови для определения концентрации инсулина. На этапе анализа эти данные также

использовали для коррекции фармакокинетических данных (вычитание уровня собственного инсулина для получения данных, касающихся только инсулина, введенного извне).

Количественное определение инсулина и С-пептида было проведено в аналитической лаборатории ООО КАЯР методом иммуноферментного анализа (ИФА) по заранее валидированной методике. Транспортировка из исследовательского центра была выполнена с соблюдением холодовой цепи не выше -20°C . Анализ выполнен на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Personal Lab», производства «Adaltis S.r.l.», Италия.

Фармакодинамика. Количественное определение уровня глюкозы в крови в период ГЭК проводили в образцах цельной венозной крови с помощью откалиброванных глюкометров StatStrip Glucose and β -Ketone Hospital Meter производства «Nova Biomedical», США [17, 18].

До начала процедур исследования каждый доброволец подписал информированное согласие. Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, принципами надлежущей клинической практики и локальными регуляторными требованиями. Протокол исследования был одобрен Министерством здравоохранения РФ (разрешение от 04.03.2016 № 159), а также независимым этическим комитетом при клиническом центре ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 3» (выписка протокола № 78 от 02.10.2017).

Принципы расчета размера выборки. Ввиду того, что первичной целью исследования являлось сравнение фармакокинетических свойств препаратов Ринсулин® НПХ и Хумулин® НПХ у здоровых добровольцев, для расчета размера выборки были использованы данные по среднему значению и стандартному отклонению первичных фармакокинетических показателей $AUC_{ins,0-T}$ и $C_{ins,max}$ [19]. Расчет размера выборки был выполнен для более варибельного показателя.

Методы статистического анализа данных. Статистическую обработку данных и оформление результатов проводили с помощью пакетов программного обеспечения R 3.4.2. Площадь под кривой рассчитывали методом трапеций.

Анализ первичных ФК-параметров $C_{ins,max}$ и $AUC_{ins,0-12}$ проводили в предположении о логнормальном распределении показателей. После проведения логарифмического преобразования (по основанию натурального логарифма) эти показатели анализировали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием общей линейной модели. Модель дисперсионного анализа включала следующие факторы: последовательность введения препаратов, доброволец (включенный в последовательность), период исследования и препарат как источники вариации. Полученную оценку остаточной вариации использовали при расчете 90% доверительных интервалов для отношения геометрических средних ФК параметров $C_{ins,max}$ и $AUC_{ins,0-12}$ ТП (Ринсулин® НПХ) к ПС (Хумулин® НПХ). Сопоставимость считалась доказанной, если 90%

доверительные интервалы находились в пределах 80–125% [7, 12].

Расчет доверительных интервалов для фармакодинамических параметров был нецелесообразен, так как, согласно литературным данным, коэффициент внутрииндивидуальной варибельности фармакодинамических показателей инсулина-изофана близок к 70% [20]. Таким образом, для доказательства аналогичности ФД-профилей потребовалась бы выборка не менее 175 человек. Набор такого количества здоровых добровольцев неэтичен, так как в соответствии с требованиями нормативных документов [6, 12, 13] сопоставление фармакодинамических профилей для инсулинов средней продолжительности действия при разработке препарата инсулина короткого/ультракороткого действия с тем же действующим веществом не требуется. Сопоставление фармакодинамических профилей производится только для растворимой формы (инсулина короткого/ультракороткого действия).

Вторичные ФК-параметры ($AUC_{ins,0-2}$, $AUC_{ins,0-6}$, $AUC_{ins,0-24}$, $AUC_{ins,0-\infty}$, $t_{1/2}$, t_{max}) и ФД-параметры (GIR_{max} , $AUC_{GIR0-12}$, $AUC_{GIR0-24}$, $tGIR_{max}$, $tGIR_{lag}$) анализировали с помощью показателей описательной статистики.

Анализ нежелательных явлений не проводился, так как в данном исследовании нежелательных явлений зафиксировано не было.

Результаты и их обсуждение. После прохождения скрининга в исследование было включено 52 здоровых добровольца, соответствующих критериям включения/невключения. Характеристика добровольцев представлена в табл. 1. Данные по 5 субъектам были исключены из анализа ФК и ФД в связи с выявленными отклонениями от протокола клинического исследования. Исключение указанных субъектов никак не повлияло на полученные результаты, так как из статистической обработки были удалены данные по обоим периодам клэмпа. Кроме того, анализируемая выборка по протоколу (47 добровольцев) составила не менее запланированной – 46 субъектов. В анализ безопасности были включены данные всех 52 участников.

Таблица 1

Демографическая и антропометрическая информация обо всех рандомизированных субъектах (среднее \pm стандартное отклонение, $n=52$)

Показатель	Значение
Возраст, лет	31,67 \pm 8,25
Масса тела, кг	81,33 \pm 12,63
Рост, см	182,04 \pm 8,61
ИМТ, кг/м ²	24,41 \pm 2,34

Были рассчитаны показатели, подтверждающие качество клэмп-исследования, основанные на результатах измерения уровня глюкозы в крови в течение клэмпа. Полученные результаты подтверждают удовлетворительное качество проведенных клэмпов:

- Значение коэффициента вариации (CV, %) составило в среднем (4,31 \pm 1,34)% в группе ТП Ринсулин® НПХ и (4,39 \pm 1,18)% в группе ПС Хумулин® НПХ.

- Среднее удержание глюкозы в течение клэмп-теста составило $(5,02 \pm 0,02)$ ммоль/л в группе ТП Ринсулин® НПХ и $(5,02 \pm 0,03)$ ммоль/л в группе ПС Хумулин® НПХ.

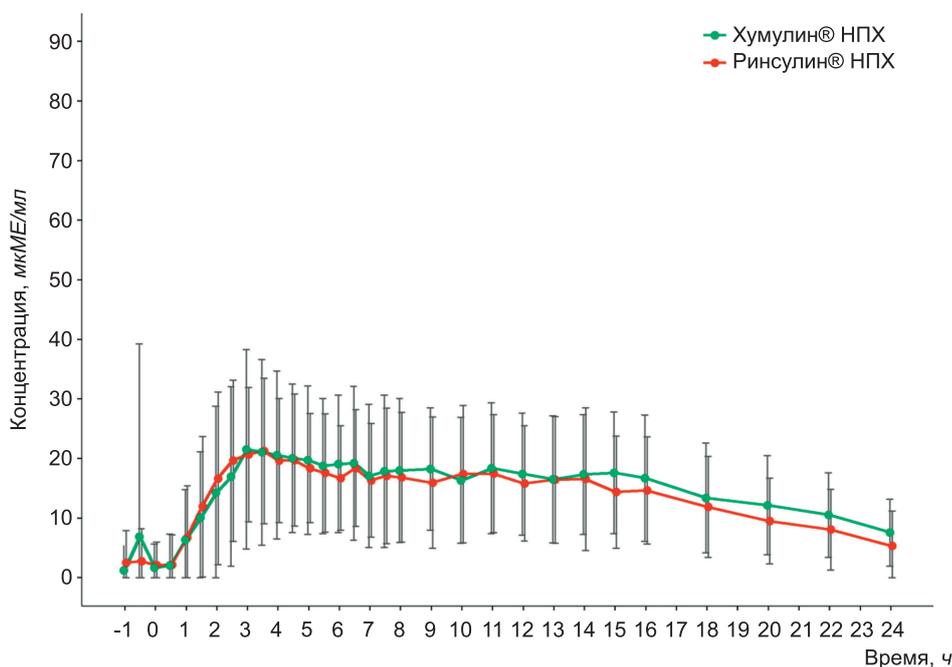
- Значение разницы от целевого уровня 5 ммоль/л в течение клэмп-теста составило $(0,17 \pm 0,06)$ ммоль/л в группе ТП Ринсулин® НПХ и $(0,17 \pm 0,06)$ ммоль/л в группе ПС Хумулин® НПХ.

- Значение разницы от допустимых границ 4,4–5,6 ммоль/л в течение клэмп-теста составило $(0,0002 \pm 0,0015)$ ммоль/л в группе ТП Ринсулин® НПХ и $(0,0004 \pm 0,0020)$ ммоль/л в группе ПС Хумулин® НПХ.

На рисунке и в табл. 2 представлены усредненные фармакокинетические кривые «концентрация–время» ТП и ПС в плазме крови добровольцев.

Отмечена сопоставимость основных фармакокинетических характеристик. Так, C_{max} составила $(44,67 \pm 15,09)$ и $(46,44 \pm 16,75)$ мкМЕ/мл, а AUC_{0-12} – $[(373,85 \pm 118,23)$ и $(376,77 \pm 124,88)$ мкМЕ/мл]×ч соответственно.

В табл. 3 представлены фармакодинамические параметры. Зафиксирована сопоставимость параметров действия ТП и ПС у добровольцев. Так, время между введением ИП и началом инфузии глюкозы ($tGIR_{lag}$) составило $(2,74 \pm 2,12)$ и $(2,30 \pm 1,83)$ ч соответственно. Также сопоставимыми были время достижения максимальной скорости инфузии глюкозы ($tGIR_{max}$), т.е. время наступления максимального эффекта изучаемых инсулинов, и максимальная СИГ (GIR_{max}) – собственно максимальный эффект. $tGIR_{max}$ составил $(7,84 \pm 3,37)$ и $(8,78 \pm 3,98)$ ч, GIR_{max} –



Усредненные фармакокинетические профили концентрации инсулина в плазме крови участников после подкожного введения ТП и ПС ($n=47$, скорректированные на эндогенный уровень значения)

Таблица 2

Фармакокинетические параметры исследуемых препаратов, результаты оценки эквивалентности

Показатель	Кол-во чел., n	Ринсулин® НПХ (ТП) ^а	Кол-во чел., n	Хумулин® НПХ (ПС) ^а	Отношение ТП/ПС [90% ДИ] ^б
$C_{ins,max}$, мкМЕ/мл	47	$44,67 \pm 15,09$	47	$46,44 \pm 16,75$	0,97 [85,02; 111,29]
$AUC_{ins,0-12}$ (мкМЕ/мл)×ч	47	$373,85 \pm 118,23$	47	$376,77 \pm 124,88$	1,02 [88,10; 118,66]
$AUC_{ins,0-2}$ (мкМЕ/мл)×ч	47	$45,24 \pm 18,82$	47	$41,66 \pm 16,74$	
$AUC_{ins,0-6}$ (мкМЕ/мл)×ч	47	$183,61 \pm 60,57$	47	$179,93 \pm 64,99$	
$AUC_{ins,0-24}$ (мкМЕ/мл)×ч	47	$664,25 \pm 217,35$	47	$691,15 \pm 201,64$	
AUC_{0-8} (мкМЕ/мл)×ч	46	$1250,46 \pm 902,83$	47	$1165,21 \pm 494,65$	
t_{max} , ч	47	$7,03 \pm 4,96$	47	$8,02 \pm 5,20$	
$t_{1/2}$, ч	46	$17,96 \pm 22,52$	47	$15,08 \pm 13,01$	

Примечание: а – результаты представлены в виде среднего ± стандартное отклонение; б – представлено отношение геометрических средних, для отношения ФК-параметров приведен 90% ДИ.

(4,65±3,27) и (4,88±3,53) мг/кг/мин соответственно для ТП и ПС. Площади под кривыми AUC_{GIR0-12} составили (25,21±20,09) и (28,75±23,69) (мг/кг)×60 соответственно. Эти данные в совокупности с характеристиками индивидуальных кривых «СИГ–время» свидетельствуют о сопоставимости ФД-эффектов ИП.

Таблица 3

Фармакодинамические параметры исследуемых препаратов

Показатель	Кол-во чел., n	Ринсулин® НПХ (ТП) ^а	Кол-во чел., n	Хумулин® НПХ (ПС) ^а
GIR _{max} [*] мг/кг/мин	47	4,65±3,27	47	4,88±3,53
AUC _{GIR0-12} (мг/кг)×60	47	25,21±20,09	47	28,75±23,69
AUC _{GIR0-24} (мг/кг) 60	47	43,27±29,79	47	49,82±33,24
tGIR _{max} [*] ч	47	7,84±3,37	47	8,78±3,98
tGIR _{lag} [*] ч	47	2,74±2,12	47	2,30±1,83

Примечание: а – результаты представлены в виде среднего ± стандартное отклонение.

Нежелательных явлений (включая серьезные), случаев смерти или других значимых нежелательных явлений в ходе исследования зарегистрировано не было. Ни один из испытуемых не прекратил участие в исследовании по причине развития нежелательного явления.

Все жизненно важные показатели и показатели, полученные с помощью лабораторных и инструментальных способов исследования, оставались в пределах нормы или вариантов нормы, или имели клинически незначимые отклонения. Уровень ионов калия в крови оставался стабильным в течение исследования. Местных реакций на введение ИП не обнаружено.

В соответствии с регуляторными требованиями [6, 7, 12, 13] статистическая оценка эквивалентности ИП была проведена на основании укладывания 90% доверительного интервала отношения первичных фармакокинетических конечных точек ТП к ПС в заранее определенные границы эквивалентности. Границами эквивалентности служили рекомендованные европейские и отечественные требования к изучению биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих рекомбинантный инсулин и аналоги инсулина 80–125%. В данном исследовании было выявлено, что доверительный интервал для логарифмически преобразованного отношения значений параметра C_{ins,max} составил (85,02–111,29)%, а AUC_{ins,0-12} – (88,10–118,66)%. Это подтверждает высокое подобие ТП Ринсулин® НПХ оригинальному препарату.

При выполнении дисперсионного анализа скорректированного фармакокинетического параметра AUC_{ins,0-12} (логарифмически преобразованные данные) было установлено, что значимый вклад в наблюдаемую вариабельность данных внесли факторы «последовательность» (p-value = 0,01425) и «субъект» (p-value < 0,00001), вклад остальных факторов был статистически незначимым (p-value = 0,88048 и p-value = 0,80601 для факторов «период» и «препарат» соответственно). При этом было получе-

но значение остаточной вариации, равное 0,18471, которое в дальнейшем было использовано при расчете доверительных интервалов для отношения средних значений рассматриваемого параметра.

При выполнении дисперсионного анализа скорректированного фармакокинетического параметра C_{ins,max} (логарифмически преобразованные данные) было установлено, что значимый вклад в наблюдаемую вариабельность данных внес фактор «субъект» (p-value = 0,00021), вклад остальных факторов является статистически незначимым (p-value = 0,97040, p-value = 0,11022 и p-value = 0,73235 для факторов «период», «последовательность» и «препарат» соответственно). При этом было получено значение остаточной вариации, равное 0,15096, которое в дальнейшем было использовано при расчете доверительных интервалов для отношения средних значений рассматриваемого параметра.

Для логарифмически преобразованных показателей AUC_{ins,0-12} и C_{ins,max} оказался значимым фактор «субъект», а для AUC_{ins,0-12} – «последовательность». Считается, что при относительно коротком промежутке между введениями препаратов и при адекватном периоде «отмывки» (значительно превышает период полувыведения препарата, который для человеческого инсулина-изофана составляет несколько часов, а продолжительность действия не более 24 ч) выявляемый статистически значимый фактор «последовательность» является, скорее всего, как и фактор «субъект», частью межличностной вариабельности (случайная рандомизация субъектов в две последовательности) и не влияет на оценку доверительного интервала, основанного на остаточной внутрииндивидуальной вариации, а значит, и на вывод о биосимильности препаратов.

Проанализированные фармакодинамические параметры сравниваемых препаратов были сопоставимы. Особую клиническую значимость имеет синхронное начало действия препаратов, время наступления максимального эффекта и продолжительность действия.

Качество проведенного клэмп-исследования, определенное по степени подавления секреции собственного инсулина и уровню удержания нормогликемии в течение клэмп-исследования, было удовлетворительным и сопоставимым между группами.

Ограничения исследования. Поскольку основной задачей данного исследования являлось изучение первичных ФК-параметров сравниваемых инсулиновых препаратов с целью доказательства их сопоставимости, для чистоты эксперимента и получения наиболее достоверных данных выбрана популяция здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 50 лет включительно. При использовании популяции здоровых волонтеров было минимизировано влияние факторов сопутствующих заболеваний на показатели концентрации инсулина и глюкозы в плазме крови. У женщин детородного возраста цикличность гормонального статуса могла повлиять на чувствительность к инсулину на разных этапах исследования. Поэтому для исключения влияния фактора цикличности менструального периода на инсулиновую чувствительность женщины не были

включены в исследование. Тем не менее полученные данные на однородной выборке без сопутствующих факторов искажения можно экстраполировать на всю популяцию пациентов с сахарным диабетом.

Выводы. На основании проведенного двойного-го слепого рандомизированного, сравнительного, перекрестного исследования фармакокинетики препаратов Ринсулин® НПХ, суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл (ООО «Герофарм», Россия) и Хумулин® НПХ, суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл («Лилли Франс», Франция) с использованием метода гиперинсулинемического эугликемического клэмп на здоровых добровольцах ТП Ринсулин® НПХ и ПС Хумулин® НПХ являются эквивалентными. Сопоставимость также подтверждена на основе полученных данных ФД.

Сходность фармакологических (ФК/ФД) характеристик данных типов инсулинов в совокупности с полученными данными физико-химических и функциональных свойств позволяет экстраполировать эффективность референтного препарата Хумулин® НПХ, суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл («Лилли Франс», Франция) на тестируемый препарат Ринсулин® НПХ, суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл (ООО «Герофарм», Россия) без проведения полномасштабных клинических исследований сравнительной эффективности. Тем не менее следующим этапом изучения биосимильности препаратов инсулина было исследование не худшей иммуногенности препарата Ринсулин® НПХ по сравнению с препаратом Хумулин® НПХ.

Степень прозрачности. Исследование спонсировала ГК «Герофарм». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Носков С.М., Нагибин Р.М. и Луцкова Л.Н. являются представителями клинического центра, проводившего описываемое клиническое исследование при финансовой поддержке ГК «Герофарм». Драй Р.В., Макаренко И.Е. и Авдеева О.И. являются сотрудниками ГК «Герофарм». Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА

- Сахарный диабет II типа. От теории к практике / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: МИА (Медицинское информационное агентство), 2016. – 576 с.
- King, P. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes / P. King, I. Peacock, R. Donnelly // British journal of clinical pharmacology. – 1999. – Vol. 48 (5). – P.643–648.
- Калиникова, А.А. Сахароснижающий эффект инсулинов Ринсулин Р и НПХ в сравнении с инсулином Актарпид и Протафан при однократном подкожном введении: результаты одинарного слепого активно контролируемого клинического исследования / А.А. Калиникова, Л.Г. Стронгин // Медицинский альманах. – 2011. – № 5 (18). – С.172–174.
- Аметов, А.С. Терапевтические задачи и возможности их реализации при сахарном диабете типа 2 / А.С. Аметов // Cons. Medicum. – 2003. – № 9. – С.484–486.
- Авакова, К.А. Оптимизация методов современной инсулинотерапии при лечении сахарного диабета 1-го типа: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.03 / Авакова Карина Альбертовна. – М., 2009. – 125 с.
- Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues / Committee for Medicinal products for Human Use. – European Medicines Agency, 2015. – 12 p. – URL: <https://www.ema.europa.eu/en/non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing-recombinant-human>
- Guideline on similar biological medicinal products / Committee for Medicinal products for Human Use. – European Medicines Agency, 2015. – 7 p. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf
- Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins / Committee for Medicinal products for Human Use. – European Medicines Agency, 2007. – 11 p. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-pharmacokinetics-therapeutic-proteins_en.pdf
- Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins / Committee for Medicinal products for Human Use. – European Medicines Agency, 2005. – 10 p. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-pharmacokinetics-therapeutic-proteins_en.pdf
- Guideline on the investigation of bioequivalence / Committee for Medicinal products for Human Use. – European Medicines Agency, 2010. – 27 p. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
- Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins / Committee for Medicinal products for Human Use. – European Medicines Agency, 2015. – 23 p. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-immunogenicity-assessment-biotechnology-derived-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf
- Решение от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза»: глава 15.7 «Доклиническая и клиническая разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих рекомбинантный инсулин и аналоги инсулина».
- Разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих в качестве фармацевтической субстанции генно-инженерный инсулин человека или аналоги инсулина человека: руководство по экспертизе лекарственных средств. / А.Н. Миронов, В.А. Меркулов [и др.]. – М.: Полиграф-плюс, 2014. – Т. IV – 172 с.
- Heinemann, L. Measurement of insulin absorption and insulin action / L. Heinemann, J.H. Anderson Jr. // Diabetes Technol. Ther. – 2004. – Vol. 6 (5). – P.698–718.
- Euglycaemic glucose clamp: what it can and cannot do, and how to do it / T. Heise, E. Zijlstra, L. Nosek [et al.] // Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2016. – Vol. 18 (10). – P.962–972.
- Hompesch, M. An Analysis of How to Measure Glucose during Glucose Clamps: Are Glucose Meters Ready for Research? / M. Hompesch, K. Klaus Rave // J. Diabetes Sci. Technol. – 2008. – Vol. 2. – P.896–898.
- Accuracy and reliability of the Nova StatStrip® glucose meter for real-time blood glucose determinations during glucose clamp studies / A. Rabiee, J.T. Magruder [et al.] // Journal of diabetes science and technology. – 2010. – Vol. 4 (5). – P.1195–1201.

18. The StatStrip glucose monitor is suitable for use during hyperinsulinemic euglycemic clamps in a pediatric population / K.A. Lindquist, K. Chow, A. West [et al.] // *Diabetes technology & therapeutics*. – 2014. – Vol. 16 (5). – P.298–302.
19. Новиков, В.С. Отчет о клинических исследованиях новых лекарственных форм инсулина (инсулин Ч_{био} Р, инсулин Ч_{био} НПХ), полученных на основе генно-инженерного инсулина человека, производства РАО «Биопрепарат» / В.С. Новиков. – СПб., 2000.
20. Heise, T. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes / T. Heise [et al.] // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53 (6). – P.1614–1620.
10. Committee for Medicinal products for Human Use. Guideline on the investigation of bioequivalence. European Medicines Agency. 2010; 27 p. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
11. Committee for Medicinal products for Human Use. Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins. European Medicines Agency. 2015; 23 p. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-immunogenicity-assessment-biotechnology-derived-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf
12. Reshenie № 89 ot 3 noyabrya 2016 goda «Ob utverzhdenii pravil provedeniya issledovaniy biologicheskikh lekarstvennykh sredstv Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza», glava 15.7 «Doklinicheskaya i klinicheskaya razrabotka bioanalogichnykh (biopodobnykh) lekarstvennykh preparatov, soderzhashchih rekombinantnyj insulin i analogi insulina» [Decision No. 89 of November 3, 2016 «On Approval of the Rules for Conducting Studies of Biological Medicines of the Eurasian Economic Union», chapter 15.7» Preclinical and clinical development of bioanalogical (bio-like) drugs containing recombinant insulin and insulin analogues «]. 2016.

REFERENCES

1. Dedov II, Shestakova MV. Saharnyj diabet 2 tipa: ot teorii k praktike [Type 2 diabetes: from theory to practice]. Moskva: MIA (Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo) [Moscow: MIA (Medical Information Agency)]. 2016; 576 p.
2. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *British journal of clinical pharmacology*. 1999; 48 (5): 643-648.
3. Kalinnikova AA, Strongin LG. Saharosnizhayushchij effekt insulinov Rinsulin R i NPH v sravnenii s insulinom Aktarpid i Protafan pri odnokratnom podkozhnom vvedenii: rezul'taty odinarnogo slepogo aktivno kontroliruемого klinicheskogo issledovaniya [Sugar-lowering effect of insulin Rinsulin R and NPH in comparison with insulin Aktarpid and Protafan with a single subcutaneous injection: the results of a single-blind, actively controlled clinical study]. *Medicinskij Al'manah [Medical Almanac]*. 2011; 5 (18): 172-174.
4. Ametov AS. Terapevticheskie zadachi i vozmozhnosti ih realizacii pri saharom diabete tipa 2 [Therapeutic tasks and the possibilities of their implementation in type 2 diabetes mellitus]. *Cons Medicum*. 2003; 9: 484-486.
5. Avakova KA. Optimizatsiya metodov sovremennoy insulinoterapii pri lechenii sakharnogo diabeta 1-go tipa [Optimization of modern insulin therapy methods in the treatment of type 1 diabetes mellitus]. Moskva: Rossiyskaya meditsinskaya akademiya posle diplomnogo obrazovaniya [Moscow: Russian Medical Academy of Postgraduate Education]. 2009; 125 p.
6. Committee for Medicinal products for Human Use. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. European Medicines Agency. 2015; 12 p. <https://www.ema.europa.eu/en/non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing-recombinant-human>
7. Committee for Medicinal products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products. European Medicines Agency. 2015; 7 p. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf
8. Committee for Medicinal products for Human Use. Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins. European Medicines Agency. 2007; 11 p. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-pharmacokinetics-therapeutic-proteins_en.pdf
9. Committee for Medicinal products for Human Use. Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins. European Medicines Agency. 2005; 10 p. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-pharmacokinetics-therapeutic-proteins_en.pdf
13. Mironov AN, Merkulov VA, et al. Razrabotka bioanalogichnykh (biopodobnykh) lekarstvennykh preparatov, soderzhashchih v kachestve farmacevticheskoy substancii genno-inzhenernyj insulin cheloveka ili analogi insulina cheloveka; Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennykh sredstv; Tom IV. [Development of bio-analogous (bio-like) medicinal preparations containing as a pharmaceutical subparty the genetically engineered insulin of human or human insulin; Guidance on the examination of medicinal products; Volume IV]. Moskva: Poligraf-plyus [Moscow: Polygraph-plus]. 2014; 172 p.
14. Heinemann L, Anderson JH. Jr. Measurement of insulin absorption and insulin action. *Diabetes Technol Ther*. 2004; 6 (5): 698-718. doi: 10.1089/dia.2004.6.698.
15. Heise T, Zijlstra E, Nosek L, Heckermann S, Plum-Mörschel L, Forst T. Euglycaemic glucose clamp: what it can and cannot do, and how to do it. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016; 18 (10): 962–972. doi: 10.1111/dom.12703.
16. Hompesch M, Klaus Rave K. An Analysis of How to Measure Glucose during Glucose Clamps: Are Glucose Meters Ready for Research? *J Diabetes Sci Technol*. 2008; 2: 896–898. doi: 10.1177/193229680800200522.
17. Rabiee A, Magruder JT, et al. Accuracy and reliability of the Nova StatStrip® glucose meter for real-time blood glucose determinations during glucose clamp studies. *Journal of diabetes science and technology*, 2010; 4 (5): 1195-1201. doi: 10.1177/193229681000400519.
18. Lindquist KA, Chow K, West A, et al. The StatStrip glucose monitor is suitable for use during hyperinsulinemic euglycemic clamps in a pediatric population. *Diabetes technology & therapeutics*, 2014; 16 (5): 298-302. doi: 10.1089/dia.2013.0288.
19. Novikov VS. Otchet o klinicheskikh issledovaniyah novykh lekarstvennykh form insulina (Insulin Chbio R, Insulin Chbio NPH), poluchennykh na osnove genno-inzhenernogo insulina cheloveka, proizvodstva RAO «BIOPREPARAT» [A report on clinical trials of new dosage forms of insulin (Insulin Chbio R, Insulin Chbio NPH), obtained on the basis of human genetically engineered insulin, produced by RAO BIOPREPARAT]. Sankt-Peterburg [St Petersburg]. 2000.
20. Heise T, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004; 53 (6): 1614-1620.

КАТЕГОРИИ ОГРАНИЧЕНИЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ТРУДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ БОЛЬНЫХ И ИНВАЛИДОВ ВСЛЕДСТВИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

ПОЛОНСКАЯ ИРИНА ИВАНОВНА, аспирант, ассистент кафедры терапии, медико-социальной экспертизы и реабилитации № 2 ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России, Россия, 194044, Санкт-Петербург, Большой Сампсониевский просп., 11/12, тел. +7(921)785-59-32, e-mail: pol-lonskay@mail.ru

СЕРГЕЕВА ВЕРА ВЛАДИМИРОВНА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии, медико-социальной экспертизы и реабилитации № 2 ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России, Россия, 194044, Санкт-Петербург, Большой Сампсониевский просп., 11/12

Реферат. Работа посвящена анализу стойких расстройств функций организма, ограничений жизнедеятельности и эффективности реабилитации больных и инвалидов вследствие ишемической болезни сердца после коронарного шунтирования. **Цель исследования** – оценить ограничения жизнедеятельности и возвращение к труду больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. **Материал и методы.** В исследовании учтены данные результатов обследования 221 пациента с ишемической болезнью сердца после проведенного шунтирования коронарных артерий и 45 больных ишемической болезнью сердца, получавшие только медикаментозную терапию. **Результаты и их обсуждение.** У 100% обследованных выявлены стойкие умеренные нарушения функций сердечно-сосудистой системы. Коморбидная патология чаще всего носила нестойкий характер, либо имели место стойкие, но незначительно выраженные нарушения функций. Однако у некоторых пациентов встречаются стойкие умеренные нарушения со стороны нейромышечных, скелетных и связанных с движением функций, а также функций эндокринной системы и сенсорных функций. Респондентам приходится тратить больше времени и применять дробность при выполнении мероприятий по самообслуживанию и передвижению, при осуществлении трудовых функций требуется уменьшение объема, тяжести и напряженности трудового процесса, а также переход на работу со снижением квалификации. Тем не менее большая часть пациентов вернулась к своей работе. Прекратившие трудовую деятельность пациенты относятся к возрастной группе от 60 до 74 лет, т.е. являются пенсионерами по возрасту. Достоверно чаще продолжали профессиональную деятельность пациенты после коронарного шунтирования. Это может свидетельствовать об улучшении состояния здоровья, воздействии психологического фактора высокотехнологичного лечения, высокой трудонаправленности в данной группе пациентов. **Выводы.** Коронарное шунтирование улучшает состояние пациентов, но имеющиеся ограничения жизнедеятельности, обусловленные сопутствующей патологией, распространенностью атеросклеротического процесса, выраженностью сердечной недостаточности, а также возрастом оперированных пациентов, отрицательно влияют на восстановление трудоспособности. Для оценки реабилитационного потенциала инвалида и рациональной разработки индивидуальной программы реабилитации необходимо применять индивидуальный подход к больному.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, реабилитация, трудоспособность, инвалидность.

Для ссылки: Полонская, И.И. Категории ограничений жизнедеятельности и их значение для восстановления трудовой деятельности больных и инвалидов вследствие ишемической болезни сердца после коронарного шунтирования / И.И. Полонская, В.В. Сергеева // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 2. – С.54–58. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).54-58.

DISABILITY CATEGORIES AND THEIR SIGNIFICANCE FOR WORK ACTIVITY RESTORATION IN PATIENTS AND HANDICAPPED DUE TO CORONARY HEART DISEASE AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

POLONSKAYA IRINA I., postgraduate student, assistant of professor of the Department of internal medicine, medical and social expertise and rehabilitation № 2 of Saint-Petersburg Institute for medical expert advanced training, Russia, 194044, Saint-Petersburg, Bolshoy Sampsonievsky lane, 11/12, tel. +7(921)785-59-32, e-mail: pol-lonskay@mail.ru

SERGEYEVA VERA V., D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of internal medicine, medical and social expertise and rehabilitation № 2 of Saint-Petersburg Institute for medical expert advanced training, Russia, 194044, Saint-Petersburg, Bolshoy Sampsonievsky lane, 11/12

Abstract. The study is devoted to analysis of persistent body function disorders, disability and the effectiveness of rehabilitation in patients and people with disabilities for coronary heart disease after coronary artery bypass grafting.

Aim. The aim of the study was to assess life limitations and return to work in patients with coronary artery disease after coronary bypass grafting. **Material and methods.** We considered survey results from 221 patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting and from 45 patients with coronary artery disease receiving only drug therapy. **Results and discussion.** 100% of the surveyed patients showed persistent moderate cardiovascular dysfunctions. Comorbid diseases were often unstable, or there were persistent, but slightly pronounced dysfunction. However, some patients have persistent moderate abnormalities in neuromuscular, skeletal and movement-related functions, as well as in endocrine system and sensory organ function. The respondents have to spend more time and

to apply fragmentation when performing self-care and movement activities. Reduction in the amount, severity and intensity of the labor process, as well as transition to work with reduced qualifications is required while performing working activities. However, the majority of patients returned to their work. The patients, who ceased to work, belong to the age group from 60 to 74 years. So, they are retired by age. The patients after coronary artery bypass grafting continue their professional activity significantly more often. This may indicate an improvement in the state of health, the impact of psychological factor of high-tech treatment, and high workload in this group of patients. **Conclusion.** Coronary artery bypass grafting improves patient's condition, but the existing disability caused by comorbidities, atherosclerotic process, severity of heart failure, and the age of the patients adversely affect the rehabilitation. An individual approach is required to assess rehabilitation potential in disabled patients.

Key words: coronary heart disease, coronary artery bypass grafting, rehabilitation, working ability, disability.

For reference: Polonskaya II, Sergeeva VV. Disability categories and their significance for work activity restoration in patients and handicapped due to coronary heart disease after coronary artery bypass grafting. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (2): 54–58. **DOI:** 10.20969/VSKM.2019.12(2).54-58.

В современной кардиологии многие годы сохраняется тенденция увеличения числа больных ишемической болезнью сердца (ИБС), которая является одной из главных причин инвалидизации и смертности лиц трудоспособного возраста. Причем проблема восстановительного лечения принимает не только медицинское, но и социальное значение [1, 2].

Применение хирургических методов лечения ИБС является одним из самых важнейших достижений современной медицины [2]. При проведении коронарного шунтирования у пациентов стойко купируются проявления стенокардии, повышается физическая работоспособность, улучшаются переносимость физических нагрузок и качество жизни [3, 4, 5, 6]. Одновременно с методами реваскуляризации миокарда (РМ) развиваются и методы восстановительной терапии после оперативного лечения. В настоящее время реабилитация пациентов после РМ представляет собой комплекс медико-социальных мероприятий, направленных на наиболее быстрое и качественное восстановление здоровья, психологического состояния и трудоспособности, который начинают применять с самых ранних стадий патологического процесса [6, 7, 8].

Медико-социальная реабилитация является междисциплинарной отраслью здравоохранения. Концепция реабилитации больных и инвалидов заключается в том, чтобы лицам, подвергшимся крупным операциям, имеющим травмы или тяжелые заболевания, с помощью различных мероприятий медицинского, психологического, социального плана был восстановлен физический, психологический, социальный статус, и чтобы они имели наименьшую степень снижения трудоспособности, не нуждались в мерах социальной защиты, были интегрированы в общество и достигли социальной и экономической независимости [7, 8, 9].

Несмотря на то что после операции коронарного шунтирования (КШ) уменьшается функциональный класс стенокардии и улучшается функциональная способность сердца, у большинства пациентов возвращение к труду как критерий успешности лечения отмечается гораздо реже. Стоит отметить, что сама трудовая деятельность является важным фактором повышения качества жизни человека. Возвращение к труду после оперативного лечения выступает самостоятельной задачей реабилитации, решение которой влияет на соматическое и психическое состояние больного ИБС [10, 11, 12].

Таким образом, представляется важным проанализировать ограничения жизнедеятельности и эффективность реабилитации больных ИБС после КШ и больных, получающих только медикаментозную терапию, с позиции восстановления трудоспособности.

Цель работы – оценить ограничения жизнедеятельности и возвращение к труду больных ИБС после КШ.

Материал и методы. Для решения поставленных задач исследованием были охвачены 266 пациентов, освидетельствованных в бюро медико-социальной экспертизы (МСЭ) г. Санкт-Петербурга. Основную группу (ОГ) составил 221 пациент с ИБС после проведенного шунтирования коронарных артерий. Большинство исследуемых – мужчины (182 человека, 82,35%), женщин было 39 (17,65%). Средний возраст в ОГ составил (58,52±0,47) года. Минимальный возраст – 36 лет, максимальный – 73 года. Контрольная группа (КГ) представлена 45 больными ИБС, получающими только медикаментозную терапию. Средний возраст КГ – (56,44±1,10) года. Минимальный возраст – 40 лет, максимальный – 72 года. При этом мужчин – 36 человек (80,00%), женщин – 9 (20,00%).

Статистическая обработка данных производилась на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel 97 и методами параметрического анализа с использованием статистического пакета программ Statistica 6.0. Различия показателей считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При освидетельствовании в бюро МСЭ 53,85% пациентов ОГ были в трудоспособном возрасте. В КГ пациентов трудоспособного возраста, направленных на освидетельствование, было достоверно больше – 57,78%. При этом пациентов молодого возраста в ОГ и КГ примерно одинаковое количество – 4,07 и 4,44%, а больных пожилого возраста больше в ОГ, чем КГ – 46,15% против 42,22%.

Для оценки социально-гигиенической характеристики был исследован социально-бытовой статус и профессиограммы пациентов. Выявлено, что при первичном освидетельствовании в ОГ 86 (38,91%) пациентов и в КГ 20 (44,44%) пациентов не работали.

При анализе характера трудовой деятельности работающих пациентов выявлено, что в ОГ чаще всего встречаются профессии, относящиеся по тяжести к 1-му и 2-му классам, ко 2-му и к 3.1-му по

напряженности трудового процесса (100 человек, или 74,07%). В КГ почти все пациенты были заняты трудом, по тяжести относящимся к 1-му и 2-му классам, ко 2-му и к 3.1-му классам напряженности трудового процесса (24 человека, или 96%).

При анализе уровня образования выявлено, что большая часть ОГ имеет среднее профессиональное образование – 51,13%, высшее профессиональное образование – 33,48%; в КГ среднее профессиональное образование имеют 48,89%, высшее образование – 40,00% обследованных.

На основании комплексной оценки различных клинико-экспертных показателей выявлены стойкие умеренные нарушения функций сердечно-сосудистой системы (ССС) у 100% обследованных основной и контрольной групп. Умеренно выраженные нарушения выявлены со стороны эндокринной системы (в ОГ – 0,90%, в КГ – 2,22%), нарушения сенсорных функций – у 1,36% ОГ и нарушения статодинамических функций – у 12,67% ОГ и у 17,78% КГ. Кроме того, стойкие незначительные нарушения выявлены со стороны других органов и систем. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Степень выраженности стойких нарушений функций организма у обследованных пациентов

Нарушения функций	Основная группа, n=221		Контрольная группа, n=45		Достоверность различий, p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
<i>Сердечно-сосудистая система</i>					
2-я степень	221	100,00	45	100,00	–
<i>Дыхательная система</i>					
1-я степень	20	9,05	3	6,67	<0,001
<i>Пищеварительная система</i>					
1-я степень	44	19,91	9	20,00	–
<i>Мочевыделительная система</i>					
1-я степень	6	2,71	0	0,00	<0,05
<i>Система крови и иммунная система</i>					
1-я степень	3	1,36	1	2,22	–
<i>Эндокринная система</i>					
1-я степень	31	14,03	8	17,78	<0,001
2-я степень	0	0,90	1	2,22	–
<i>Нарушения сенсорных функций</i>					
1-я степень	7	3,17	1	2,22	–
2-я степень	3	1,36	0	0,00	<0,05
<i>Нарушения статодинамических функций</i>					
1-я степень	30	13,57	8	17,78	–
2-я степень	28	12,67	8	17,78	<0,001

Из представленных данных видно, что имеющаяся у больных коморбидная патология на момент установления группы инвалидности чаще всего носила либо нестойкий характер, либо имели место стойкие, но незначительно выраженные нарушения функций. Тем не менее у некоторых пациентов встречаются стойкие умеренные нарушения со стороны нейромышечных, скелетных и связанных с движением функций, эндокринной системы и сенсорных функций.

Выявленные нарушения функций у данных пациентов (табл. 2) привели к ограничениям жизнедеятельности (ОЖД): способности к самообслуживанию; способности к самостоятельному передвижению; способности к трудовой деятельности 1-й степени.

Таблица 2

Нарушенные категории жизнедеятельности пациентов с ИБС

Показатель ОЖД	Основная группа, n=221		Контрольная группа, n=45		Достоверность различий, p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Самообслуживание	188	85,07	40	88,89	<0,001
Самостоятельное передвижение	181	81,90	39	86,67	<0,001
Трудовая деятельность	221	100,00	45	100,00	–

Таким образом, можно сказать, что пациентам с ИБС после КШ и без него приходится затрачивать больше времени и применять дробность при выполнении мероприятий по самообслуживанию и передвижению, при осуществлении трудовых функций требуется уменьшение объема, тяжести и напряженности трудового процесса, а также работа со снижением квалификации.

На основании выявленных стойких умеренных нарушений ССС, приводящих к ограничению жизнедеятельности больного, со снижением способности к самообслуживанию 1-й степени, передвижению 1-й степени и трудовой деятельности 1-й степени, в целом приводящих к социальной недостаточности, необходимости социальной защиты и включающих реабилитацию и абилитацию, пациентам была установлена III группа инвалидности.

Кроме того, представляет интерес изменение профессионального статуса пациентов после установления группы инвалидности. Из табл. 3 видно, что более половины обследованных как в ОГ, так в КГ на момент освидетельствования не работали.

Таблица 3

Трудовая занятость обследованных пациентов до установления группы инвалидности

Показатель	Основная группа, n=221		Контрольная группа, n=45		Достоверность различий, p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Работали	135	61,09	25	55,56	<0,001
Не работали	86	38,91	20	44,44	<0,001

После окончания временной нетрудоспособности и установления III группы инвалидности продолжили работу 53,85% пациентов ОГ и 42,22% КГ. При этом большая часть пациентов ОГ (83,419%) и КГ (73,68%) продолжила работу по основной профессии, остальные работали по другой профессии: 16,81% ОГ и 26,32% КГ (табл. 4).

Таблица 4

Трудовая занятость обследованных пациентов после установления группы инвалидности

Показатель	Основная группа, n=221		Контрольная группа, n=45		Достоверность различий, p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Работают, из них	119	53,85	19	42,22	–
Работают по основной профессии	99	83,19	14	73,68	<0,001
Работают по другой профессии	20	16,81	5	26,32	<0,001
Не работают	102	46,15	26	57,78	–

Анализируя данные о возобновлении пациентами трудовой деятельности, можно сказать, что большая их часть вернулась к работе, тогда как 7,24% пациентов ОГ и 13,33% КГ прекратили трудовую деятельность. При проведении анализа медико-социальных мотивов нами выявлено, что эти пациенты относятся к возрастной группе от 60 до 74 лет, т.е. являются пенсионерами по возрасту. Кроме того, пациенты ОГ достоверно чаще продолжали профессиональную деятельность, чем в КГ, что свидетельствует об улучшении состояния здоровья, воздействии психологического фактора высокотехнологического лечения, высокой трудонаправленности в данной группе пациентов.

Несмотря на проведенное лечение пациентов, возобновивших трудовую деятельность после ее перерыва, не выявлено. Это может быть связано с тем, что контингент пациентов, направляемых на КШ, имел многососудистое поражение коронарных артерий, осложненные формы ИБС с обширными рубцовыми изменениями миокарда, выраженной недостаточностью кровообращения, сопутствующей патологией (сахарный диабет, артериальная гипертензия), мультифокальным атеросклерозом, цереброваскулярной болезнью, почечной недостаточностью, а также представлен лицами пожилого (пенсионного) возраста.

Выводы:

1. Кардиохирургическому лечению подвергались пациенты с выраженным поражением ССС.
2. КШ улучшало состояние пациентов, но имеющиеся ограничения жизнедеятельности, обусловленные сопутствующей патологией, распространенностью атеросклеротического процесса, выраженностью хронической сердечной недостаточности, а также возрастом оперированных пациентов, отрицательно влияли на восстановление трудоспособности.
3. Врачам МСЭ необходимо применять индивидуальный подход к больному, осуществляя комплексную диагностику клинико-функционального состояния пациента для оценки реабилитационного потенциала инвалида, прогноза реабилитационных возможностей организма пациента, рациональную разработку индивидуальной программы реабилитации.
4. Эффективность реабилитационных мероприятий может быть достигнута лишь при системном

подходе, т.е. при применении медикаментозного лечения, мероприятий физической реабилитации, воздействии на психофизиологическое состояние, повышении мотивации возвращения к труду и, как следствие, восстановлении социальной и экономической независимости.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов, Д.М. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов. – 2-е изд., перераб. – М.: Триада-Х, 2009. – С.229–246.
2. Арутюнов, Г.П. Кардиореабилитация / Г.П. Арутюнов, А.К. Рылова, Е.А. Колесникова [и др.]; под ред. Г.П. Арутюнова. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 335 с.
3. Cornwell, L.D. Changes over time in risk profiles of patients who undergo coronary artery bypass graft surgery: the Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program (VASQIP) / L.D. Cornwell, S. Omer, T. Rosengart [et al.] // JAMA Surg. – 2015. – Vol. 150. – P.308–315.
4. El Bardissi, A.W. Trends in isolated coronary artery bypass grafting: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database / A.W. El Bardissi, S.F. Aranki, S. Sheng [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2012. – Vol. 143. – P.273–281.
5. Бокерия, Л.А. Хирургическое лечение болезней системы кровообращения в Российской Федерации (2010–2014) // Л.А. Бокерия, И.Н. Ступаков, Р.Г. Гудкова, В.М. Ватолин // Вестник Росздравнадзора. – 2016. – № 1. – С.63–69.
6. Yerokun, B.A. Indications, algorithms, and outcomes for coronary artery bypass surgery in patients with acute coronary syndromes / B.A. Yerokun, J.B. Williams, J. Gaca [et al.] // Coronary artery disease. – 2016. – Vol. 27(4). – P.319–326 (doi:10.1097/MCA).
7. Ишемическая болезнь сердца: стабильные формы / А.Н. Кузнецов, Е.В. Карпущина, И.Б. Карпущин, О.В. Мельниченко. – Н. Новгород: Изд-во Нижегородской гос. мед. акад., 2013. – 88 с.
8. Запарий, Н.С. Медико-социальные аспекты и эффективность реабилитации при хирургических методах лечения пациентов с ИБС / Н.С. Запарий, Ю.О. Карицкая, А.Ю. Шамшева // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2015. – № 1. – С.39–42.
9. Юдин, В.Е. Совершенствование этапной медицинской реабилитации больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования с применением организационных технологий: монография / В.Е. Юдин, А.М. Щегольков, О.Ф. Шкарупа; Мин-во обороны РФ., ФКУ «Мед. учеб.-науч. клинический центр им. П.В. Мандрыка». – М.: Когито-Центр, 2014. – 141 с.
10. Кондрикова, Н.В. Пациент после коронарного шунтирования: фокус на восстановление трудоспособности / Н.В. Кондрикова, С.А. Помешкина, О.Л. Барбараш // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 5 (107). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patsient-posle-koronarnogo-shuntirovaniya-fokus-na->

vosstanovlenie-trudosposobnosti (дата обращения: 02.07.2018).

11. Эфрос, Л.А. Инвалидность до и после коронарного шунтирования: динамика и причины / Л.А. Эфрос, И.В. Самородская // Человек. Спорт. Медицина. – 2013. – Т. 13, № 3. – С.115–123.
12. Bitsch, B.L. Effect of the patient education – Learning and Coping strategies – in cardiac rehabilitation on return to work at one year: a randomised controlled trial show (LC-REHAB) / B.L. Bitsch, C.V. Nielsen, C.M. Stapelfeldt, V. Lynggaard // BMC Cardiovascular Disorders. – 2018. – Vol. 18. – P.101 (doi:10.1186/s12872-018-0832-2).

REFERENCES

1. Aronov DM, Lupanov VP. Ateroskleroz i koronarnaya bolezni' serdca [Atherosclerosis and coronary heart disease]. Moskva: Triada-H [Moscow: Triada-H]. 2009; 2: 229-246.
2. Arutyunov GP, Rylova AK, Kolesnikova EA et al. Kardioreabilitaciya [Cardiac rehabilitation]. Moskva: MEDpress-inform [Moscow: MEDpress-inform]. 2013; 335 p.
3. Cornwell LD, Omer S, Rosengart T, Holman WL, Bakaeen FG. Changes over time in risk profiles of patients who undergo coronary artery bypass graft surgery: the Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program (VASQIP). JAMA Surg. 2015; 150: 308–315.
4. ElBardissi AW, Aranki SF, Sheng S, O'Brien SM, Greenberg CC, Gammie JS. Trends in isolated coronary artery bypass grafting: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012; 143: 273–281.
5. Bokeriya LA, Stupakov IN, Gudkova RG, Vatolin VM. Hirurgicheskoe lechenie bolezn'ey sistemy krovo-obrashcheniya v Rossijskoj Federacii (2010–2014) [Surgical treatment of diseases of the circulatory system in the Russian Federation (2010-2014)]. Vestnik Roszdravnadzora [Bulletin of Roszdravnadzor]. 2016; 1: 63-69.
6. Yerokun BA, Williams JB, Gaca J, Smith PK, Roe MT. Indications, algorithms, and outcomes for coronary artery bypass surgery in patients with acute coronary syndromes. Coronary artery disease. 2016; 27 (4): 319-326.
7. Kuznecov AN, Karpuhina EV, Karpuhin IB, Mel'nichenko OV. Ishemicheskaya bolezni' serdca: stabil'nye formy [Ischemic heart disease: stable]. Nizhny Novgorod: Izdatel'stvo Nizhegorodskoj Medicinskoj akademii [Nizhny Novgorod: Publishing house of Nizhny Novgorod state Medical Academy]. 2013; 88 p.
8. Zaparij NS, Karickaya YuO, Shamsheva AYU. Mediko-social'nye aspekty i effektivnost' reabilitacii pri hirurgicheskikh metodah lecheniya pacientov s IBS [Health and social aspects and effectiveness of rehabilitation when surgical treatment methods of patients with CHD]. Vestnik Vserossijskogo obshchestva specialistov po mediko-social'noj ekspertize, reabilitacii i reabilitacionnoj industrii [Bulletin of the all-Russian society of specialists in medico-social expertise, rehabilitation and rehabilitation industry]. 2015; 1: 39-42.
9. Yudin VE, Shchegol'kov AM, Shkarupa OF. Sovershenstvovanie etapnoj medicinskoj reabilitacii bol'nyh ishemichejskoj bolezn'yu serdca posle koronarnogo shuntirovaniya s primeneniem organizacionnyh tekhnologij: monografiya [Improving the stage of medical rehabilitation of patients with coronary heart disease after coronary artery bypass grafting with the use of organizational technologies: monograph]. Moskva: Kogito-Centr [Moscow: Kogito Center]. 2014; 141 p.
10. Kondrikova NV, Pomeschkina SA, Barbarash OL. Pacient posle koronarnogo shuntirovaniya: fokus na vosstanovlenie trudospobnosti [The Patient after coronary artery bypass grafting: focus on rehabilitation]. Sibirskoe medicinskoje obozrenie [Siberian medical review]. 2017; 5 (107): <https://cyberleninka.ru/article/n/pacient-posle-koronarnogo-shuntirovaniya-fokus-na-vosstanovlenie-trudospobnosti>
11. Efros LA, Samorodskaya IV. Invalidnost' do i posle koronarnogo shuntirovaniya: dinamika i prichiny [Disability before and after coronary artery bypass surgery: trends and causes]. Chelovek; Sport; Medicina [Man; Sport; Medicine]. 2013; 13 (3): 115-123.
12. Bitsch BL, Nielsen CV, Stapelfeldt CM, Lynggaard V. Effect of the patient education – Learning and Coping strategies – in cardiac rehabilitation on return to work at one year: a randomised controlled trial show (LC-REHAB). BMC Cardiovascular Disorders. 2018; 18: 101.

© А.А. Чертовских, Е.С. Тучик, 2019

УДК 340.6:611.717.1

DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).58-61

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ВОЗРАСТА ПО МОРФОЛОГИЧЕСКИМ ИЗМЕНЕНИЯМ ЛОПАТКИ

ЧЕРТОВСКИХ АНДРЕЙ АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1777-1752; канд. мед. наук, врач судебно-медицинский эксперт ГБУЗ города Москвы «Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 115516, Москва, Тарный проезд, 3, e-mail: traumfilipp@mail.ru

ТУЧИК ЕВГЕНИЙ САВЕЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4330-2327; докт. мед. наук, профессор кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянина, 1, e-mail: rsmu@rsmu.ru

Реферат. Цель исследования – выявить на основании морфометрического исследования лопатки ее изменения, возникающие на протяжении жизни, с использованием полученных результатов для определения возраста человека. **Материал и методы.** 108 актов (заключений) судебно-медицинских исследований трупов и лопатки от них использовались как материал для исследования. Применялись морфологический и остеометрический методы исследований, а также математический с использованием прикладных программ статистической обработки материала. **Результаты и их обсуждение.** Изучены возрастные изменения лопатки, в том числе и ее суставной впадины. При этом полученные отдельные морфометрические показатели лопатки в качественном и количественном критериях позволяют достоверно устанавливать возраст человека при использовании только данной кости, используя корреляцию возраста и количественные и качественные эквиваленты выраженности отдельных параметров. **Выводы.** Полученный алгоритм определения возраста

предоставляет широкие возможности по идентификации как скелетированных, так и трупов неизвестных лиц с выраженными гнилостными изменениями. Невысокая стоимость предлагаемых остеологических исследований и простой алгоритм решения задачи при помощи морфометрии позволяет путем целенаправленного набора конкретного материала уменьшить спектр проводимых действий, значительно снижая экономические и временные затраты.

Ключевые слова: морфометрия, лопатка, идентификация, антропология, возраст.

Для ссылки: Чертовских, А.А. Сравнительная эффективность метаболической терапии при различных формах ишемической болезни сердца / А.А. Чертовских, Е.С. Тучик // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 2. – С.58–61. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).58-61.

AGE IDENTIFICATION BY SCAPULA MORPHOLOGICAL CHANGES

CHERTOVSKY ANDREYA A., ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1777-1752; C. Med. Sci., forensic doctor of Bureau of Forensic Medical Examination of the Department of Public Health of Moscow, Russia, 115516, Moscow, Tarny proezd, 3, e-mail: traumfilipp@mail.ru

TUCHIK EVGENIY S., ORCID ID: 0000-0003-4330-2327; D. Med. Sci., professor of the Department of Forensic Medicine of Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanin str., 1, e-mail: rsmu@rsmu.ru

Abstract. Aim. The aim of the study was to identify changes that occur during life based on scapula morphometric study using obtained results to determine the age of a person. **Material and methods.** 108 acts (conclusions) of corps and scapula forensic investigations were used as a study material. Morphological and osteometric study methods were applied, along with mathematical ones using applied programs for data statistical processing. **Results and discussion.** Age-related changes in the scapula, including its articular cavity, have been studied. Individual scapula morphometric parameters, both qualitative and quantitative, allow one to reliably determine the age of a person by only this bone, using the correlation of age and quantitative and qualitative equivalents of the extent of individual parameters. **Conclusion.** Developed algorithm for age determination provides a wide range of opportunities in both skeleton and corpse identification in unknown persons with pronounced putrefactive changes. Low cost of the proposed osteological studies and a simple algorithm for problem solution via morphometry allows to reduce the range of actions performed by target material typing, which significantly reduces both economic and time costs.

Key words: morphometry, scapula, identification, anthropology, age.

For reference: Chertovsky AA, Tuchik ES. Age identification by scapula morphological changes. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (2): 58–61. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).58-61.

Введение. Возрастные изменения затрагивают весь организм человека в целом, все органы и ткани, но при этом степень их выраженности варьирует в значительном диапазоне. И если явления старения паренхиматозных органов и мягких тканей – задача больше для клиницистов, и сопровождаются они возникновением различной возрастной патологии, то изменения костной ткани, как наиболее консервативной к различным воздействиям, в значительной степени интересуют антропологов и судебно-медицинскую экспертизу. Действительно, костная ткань устойчива во времени и способна при ряде условий сохраняться тысячелетиями, предоставляя информацию о здоровье и возрасте организма в целом [1, 2, 3, 4].

Именно устойчивость во времени, воздействиям крайних температур и химическим, бактериальным агентам делают кости наиболее ценными объектами для изучения с целью определения таких параметров, как, к примеру, возраст человека.

Возрастные изменения затрагивают внутреннюю структуру костей, которую можно определить при помощи различных инструментальных и лабораторных методик. Но в настоящее время необходимо учитывать такие широко распространенные явления, как акселерация, вызванная улучшением питания населения, улучшение жизненных условий, в том числе медицинской помощи, широкое применение

для производства пищи химических агентов, включая гормоны роста [5, 6, 7, 8]. Все эти факторы трудно учитывать, и методики, разработанные до «аграрной» революции, могут быть использованы в современной практике только с большой осторожностью.

Наиболее интересны с позиции судебной медицины внешние хорошо различимые изменения костей, легко поддающиеся учету и измерениям, доступные исследователю при минимальном объеме оборудования [9, 10, 11]. Внешние возрастные изменения костей характеризуются появлением остеофитов, располагающихся по различным поверхностям той или иной кости, но появление их на том или ином участке, как правило, коррелирует с возрастом, так же как и их размеры и количество. То есть, используя эти параметры – локализацию, величину и количество, – можно с той или иной степенью вероятности определить, в каких пределах находится возраст человека, которому принадлежит кость.

Данная методика обрела практическое применение в антропологии и судебной медицине и используется с целью идентификации возраста. Однако все же необходимо отметить, что информационная ценность тех или иных костей может отличаться, так как нагрузка, которой подвергаются разные кости в течение жизни, варьирует в широком диапазоне.

На наш взгляд, в настоящее время ученые незаслуженно обошли вниманием лопатку человека, достаточно сложную по строению кость, служащую местом крепления 17 мышц, непосредственно принимающую участие в работе пояса верхних конечностей, неразрывно связанных с человеческой деятельностью [12, 13, 14].

Материал и методы. Для исследования использовались 108 трупов лиц в возрасте от 19 до 99 лет, жителей центрального региона России. В качестве причины смерти фигурировали различные виды травм тела, непосредственно вызывающие гибель на месте, отравления опиатами и алкоголем, возрастные заболевания сердца.

Подробным изучением анамнеза жизни и судебно-медицинским исследованием у исследуемых исключались заболевания наследственного или приобретенного характера, характеризующиеся поражениями костно-мышечной системы, чтобы исключить их возможное влияние на полученные результаты.

Использовалась возрастная классификация ВОЗ, в которой исследуемый материал был разделен на 6 групп: 1-я группа – 18–25 лет, 2-я – 25–44, 3-я – 44–60, 4-я – 60–75, 5-я – 75–90 и 6-я – старше 90 лет, по 9 пар лопаток мужского и женского пола в каждом случае.

Остеофиты по краям суставной впадины (ОСВ) оценивались по 7-балльной системе: 0 баллов – полное их отсутствие; 1 балл – единичные остеофиты; 2 балла – несколько остеофитов высотой менее 1 мм; 3 балла – множественные остеофиты высотой 1 мм и более; 4 балла – остеофиты «сливаются» в образование, напоминающее стенки «лунного кратера», которые не выше и не шире 1 мм; 5 баллов – выше, но не шире 1 мм; 6 баллов – ниже, но шире 1 мм; 7 баллов – выше и шире 1 мм.

Остеофиты на медиальном крае лопатки (ОМК) были разделены на 5 групп: 0 баллов – отсутствуют; 1 балл – единичные остеофиты; 2 балла – немногочисленные, числом не более 4; 3 балла – многочисленные, числом более 4; 4 балла – многочисленные, сливающиеся между собой в один «гребень», из-за чего определение отдельных из них затруднительно.

Обызвествление верхней поперечной связки вследствие возрастных изменений обнаруживается сначала на одной лопатке и только после достижения определенного возраста встречается одновременно на обеих лопатках.

Обызвествление верхней поперечной связки лопатки (ОВПС) подразделялось на 3 группы: 0 баллов – отсутствует; 1 балл – обызвествление связки на правой лопатке; 2 балла – обызвествление связки на левой лопатке; 3 балла – обызвествление связок на обеих лопатках.

Остеофиты на лопаточной ости (ОЛО): 0 баллов – отсутствуют; 1 балл – единичные остеофиты; 2 балла – немногочисленные, числом не более 4; 3 балла – многочисленные, числом более 4, крупные, высотой более 1 мм.

Остеофиты на клювовидном отростке (ОКО): 0 баллов – отсутствуют; 1 балл – единичные остеофиты; 2 балла – немногочисленные, числом не более 4; 3 балла – многочисленные, числом более 4, крупные, высотой более 1 мм.

Остеофиты на реберной поверхности лопатки (ОРП): 0 баллов – отсутствуют; 1 балл – единичные остеофиты; 2 балла – немногочисленные, числом не более 10; 3 балла – многочисленные, числом более 10.

Остеофиты в надостной ямке (ОНЯ): 0 баллов – отсутствуют; 1 балл – единичные остеофиты; 2 балла – немногочисленные, числом не более 10; 3 балла – многочисленные, числом более 10.

Остеофиты в подостной ямке (ОПЯ): 0 баллов – отсутствуют; 1 балл – единичные остеофиты; 2 балла – немногочисленные, числом не более 10; 3 балла – многочисленные, числом более 10.

Результаты и их обсуждение. Для выполнения задачи определения абсолютного значения возраста по переменным был выбран метод деревьев классификации, который не требует каких-либо предварительных условий. Была выстроена иерархическая процедура для дерева классификации по двум группам. 1-ю группу составляют 1–3 (от 18 до 60 лет), 2-ю группу составляют 4–5 (от 61 до 99 лет), потом по трем группам внутри каждой из них.

Первый уровень иерархии: дерево классификации для двух групп: 1–3 и 4–5 по переменной ОМК. Дерево состоит из вершин, конечных и промежуточных, и ветвей, по которым происходит дальнейший поиск, согласно выполнению условий. В данном случае, если выполняется условие $ОМК = 0, 1, 2, 3$, то переход осуществляется на левую ветвь и конечным результатом в терминальной вершине 2 будет 1. В противном случае делается переход на правую ветвь с результатом 2 в терминальной вершине 3.

При этом 12 случаев из 108 классифицированы неверно: вместо 1-й группы 5 случаев попали во 2-ю и вместо 2-й группы 7 случаев попали в 1-ю группу. Таким образом, общий процент ошибочной классификации составляет $1200/108 = 11,1\%$.

Второй уровень иерархии: дерево классификации для трех групп 1–3 строилось по условиям для переменных ОНЯ и ОСВ. Терминальные вершины определяли конечный результат. Процент ошибок составил $400/54 = 7,4\%$.

Дерево классификации для трех групп 4–6 включает условия для переменных ОРП, ОПЯ, ОКО, ОНЯ и ОСВ.

При проверке по контрольной выборке по дереву классификации I уровня в 100% наблюдалось попадание всех 8 случаев в свои группы; по дереву классификации II уровня для 1-й группы была всего одна ошибка (1 вместо 2); по дереву классификации II уровня для 2-й группы тоже была одна ошибка (4 вместо 5). Таким образом, общая ошибка классификации по возрастным группам на контрольной выборке составила 25% (из 8 случаев неправильно распознаны 2), правильно отнесены к возрастным группам 75%.

Выводы. Таким образом, на обучающей выборке самый малый процент ошибочной классификации получен для 1–3-й групп (7,4%), самый большой процент – для 4–6-й групп (18,5%), хотя для больших групп 1–3 и 4–5 процент ошибок составил 11,1%, на контрольной выборке он равен 0%, а из 8 случаев только 2 классифицированы неверно. Исходя из сказанного, можно допустить, что предложенная математическая модель определения возраста является вполне адекватной и пригодна для практической судебной медицины.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Идентификация личности при чрезвычайных происшествиях с массовыми человеческими жертвами / Е.Х. Баринов, В.В. Щербakov, М.В. Федулова, Н.Н. Гончарова. – Киров; М.: КОГУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», 2008. – 235 с.
- Осипенкова-Вичтомова, Т.К. Гистоморфологическая экспертиза костей / Т.К. Осипенкова-Вичтомова. – М.: Медицина, 2009. – 152 с.
- Алексеев, В.П. Остеометрия. Методика антропологических исследований / В.П. Алексеев. – М.: Наука, 1966. – 251 с.
- Алексеев, В.П. Краниометрия. Методика антропологических исследований / В.П. Алексеев, Г.Ф. Дебеч. – М.: Наука, 1964. – 128 с.
- Зельцер, А. Причины и формы проявления ускоренного роста детей / А. Зельцер. – М.: Медицина, 1968. – 235 с.
- Маркосян, А.А. Вопросы возрастной физиологии / А.А. Маркосян. – М.: Просвещение, 1974. – 223 с.
- Миклашевская, Н.Н. Рост и развитие ребенка / Н.Н. Миклашевская. – М.: Изд-во Московского университета, 1973. – 220 с.
- Рогинский, Я.Я. Основы антропологии. / Я.Я. Рогинский, М.Г. Левин. – М.: Изд-во Московского университета, 1955. – 502 с.
- Звягин, В.Н. Диагностика массивности скелета и соматотипа человека по костям кисти / В.Н. Звягин, А.О. Замятина, О.И. Галицкая // Судебно-медицинская экспертиза. – 2003. – № 6. – С.19–25.
- Пиголкин, Ю.И. Определение возраста человека по костной ткани / Ю.И. Пиголкин, М.В. Федулова, Г.В. Золотенкова // Судебно-медицинская экспертиза. – 2012. – № 1. – С.49–51.
- Найнис, И.В. Идентификация личности по проксимальным костям конечностей / И.В. Найнис. – Вильнюс: Изд-во «Минтис», 1972. – 158 с.
- Кошелев, Л.А. О половом диморфизме лопаток / Л.А. Кошелев // Судебно-медицинская экспертиза. – 1971. – № 4. – С.22–23.
- Лаптев, З.Л. Определение пола и длины тела по параметрам лопаток / З.Л. Лаптев // Судебно-медицинская экспертиза. – 1978. – № 3. – С.7–11.
- Гурова, Н.И. Возрастная морфология грудной клетки человека / Н.И. Гурова. – М.: Просвещение, 1965. – 216 с.

REFERENCES

- Barinov EKh, Shcherbakov VV, Fedulova MV, Goncharova NN. Identifikatsiya lichnosti pri chrezvychaynykh proisshestviyakh s massovymi chelovecheskimi zhertvami [Identification of the person in case of emergency with mass human victims]. Kirov-Moskva: KOGUZ «Meditsinskiy informatsionno-analiticheskiy tsentr» [Kirov-Moscow: KOGUZ Medical Information Analytical Center]. 2008; 235 p.
- Osipenkova-Vichtomova TK. Gistomorfologicheskaya ekspertiza kostey [Histomorphological examination of bones]. Moskva: «Meditsina» [Moscow: "Medicine"]. 2009; 152 p.
- Alekseev VP. Osteometriya; Metodika antropologicheskikh issledovaniy [Osteometry; Methods of anthropological research]. Moskva: «Nauka» [Moscow: "Science"]. 1966; 251 p.
- Alekseev VP, Debets GF. Kраниometriya; Metodika antropologicheskikh issledovaniy [Cranio-metry; Methods of anthropological research]. Moskva: «Nauka» [Moscow: "Science"]. 1964; 128 p.
- Zel'tser A. Prichiny i formy proyavleniya uskoren-nogo rosta detey [Causes and forms of manifestation of accelerated growth of children]. Moskva: «Meditsina» [Moscow: "Medicine"]. 1968; 235 p.
- Markosyan AA. Voprosy voznrastnoy fiziologii [Questions of age physiology]. Moskva: «Prosveshchenie» [Moscow: "Enlightenment"]. 1974; 223 p.
- Miklashevskaya NN. Rost i razvitie rebenka [Growth and development of the child]. Moskva: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta [Moscow: Publishing House of Moscow University]. 1973; 220 p.
- Roginskiy YaYa, Levin MG. Osnovy antropologii [Basics of anthropology]. Moskva: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta [Moscow: Publishing House of Moscow University]. 1955; 502 p.
- Zvyagin, VN, Zamyatina AO, Galitskaya OI. Diagnostika massivnosti skeleta i somatotipa cheloveka po kostyam kisti [Diagnosis of the massiveness of the skeleton and human somatotype on the bones of the hand]. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza [Forensic medical examination]. 2003; 6: 19-25.
- Pigolkin Yul, Fedulova MV, Zolotenkova GV. Opredelenie voznrasta cheloveka po kostnoy tkani [Determination of human age by bone tissue]. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza [Forensic medical examination]. 2012; 1: 49-51.
- Naynis IV. Identifikatsiya lichnosti po proksimal'nym kostyam konechnostey [Identification of the person by the proximal bones of the limbs]. Vil'nyus: Izdatel'stvo «Mintis» [Vilnius: Minthis Publishing House]. 1972; 158 p.
- Koshelev LA. O polovom dimorfizme lopatok [On sexual dimorphism of the blades]. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza [Forensic medical examination]. 1971; 4: 22-23.
- Laptev ZL. Opredelenie pola i dliny tela po parametram lopatok [Determination of sex and body length by the parameters of the blades]. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza [Forensic medical examination]. 1978; 3: 7-11.
- Gurova NI. Vozrastnaya morfologiya grudnoy kletki cheloveka [Age morphology of the human thorax]. Moskva: «Prosveshchenie» [Moscow: "Enlightenment"]. 1965; 216 p.

НЕОПТЕРИН – МАРКЕР АКТИВАЦИИ МАКРОФАГОВ У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ

ШЕРВАШИДЗЕ МИРАНДА РЕВАЗОВНА, канд. мед. наук, старший преподаватель Батумского государственного университета им. Шота Руставели, член Грузинской респираторной ассоциации, Грузия, 6010, Батуми, ул. Руставели, 35/32, тел. +9(955)997-345-34, e-mail: miranda.sher7@gmail.com

МАГЛАКЕЛИДЗЕ ТАМАЗ АЛЕКСАНДРОВИЧ, докт. мед. наук, профессор Тбилисского государственного университета им. И. Джавахишвили, президент Грузинской респираторной ассоциации, главный пульмонолог Тбилиси, Грузия, 380028, Тбилиси, ул. Чавчавадзе, 1; зав. отделением пульмонологии Центра неотложной кардиологической помощи им. академика Г. Чапидзе, Грузия, Тбилиси, ул. Тенгиза Абуладзе, 20, тел.: +995-599-56-95-95, +995-322-23-57-00, e-mail: Tmaglak@gmail.com

БАРАБАДЗЕ КЕТЕВАН АНЗОРОВНА, докт. мед. наук, профессор кафедры медицины Тбилисского государственного университета им. И. Джавахишвили; руководитель педиатрического отделения Медицинского центра им. Давида Татишвили; член организационного комитета Грузинской респираторной ассоциации, член Европейской респираторной ассоциации, Грузия, Тбилиси, ул. Мариджана, 2б, тел. +995-599-28-24-20, e-mail: ketevan_barabadze@yahoo.com

Реферат. Цель исследования – определить влияние иммунокоррекции на уровень INF- γ и неоптерина у часто болеющих детей. **Материал и методы.** Нами определялся уровень INF- γ и неоптерина у детей с неспецифическими заболеваниями дыхательной системы до и после иммунокоррекции. Основным критерием включения детей в группу являлась частота заболевания. Сформулированы критерии заболевания в зависимости от возраста: от 1 года до 3 лет – 6 и более эпизодов острого респираторного заболевания в год; 4–5 лет – 5 и более эпизодов острого респираторного заболевания; старше 5 лет – 4 и более эпизодов острого респираторного заболевания. Отбор детей в группах наблюдения осуществлялся методом простой рандомизации. Исследования было одобрено этическим комитетом. Группы сформированы на основании принципа однородности и идентичности по полу и возрасту. Основную группу составили 30 часто болеющих детей в возрасте от 1 года до 5 лет. Из них 56% составили мальчики, 44% – девочки. Больные основной группы (А) помимо базисной терапии получали «Рибомунил» по схеме, предложенной производителем препарата. Контрольная группа была представлена 15 часто болеющими детьми, получавших только базисную терапию – группа В (67% мальчиков и 33% девочек). В периферической крови пациентов обеих групп проводилась оценка INF- γ и неоптерина методом иммуноферментного анализа (ELISA) реагентами QANTIKINE (R&D systems, UK) и IBL-Hamburg, Germany. Статистическую обработку цифрового материала осуществляли с помощью компьютерной программы SPSS, 10. **Результаты и их обсуждение.** В периферической крови концентрация INF- γ была гораздо ниже до терапии [(9,2 \pm 2,2) pg/ml], а после терапии значительно увеличилась у больных группы А [16,7 \pm 2,7) pg/ml] по сравнению с контрольной группой В [(12,1 \pm 3,2) pg/ml]. Уровень неоптерина в основной группе А был более высок [(19,5 \pm 1,2) pmol/l] как до, так и после терапии [(22,6 \pm 2,7) pmol/l] по сравнению с контрольной группой В [(7,2 \pm 4,5) pmol/l; $p < 0,05$]. **Выводы.** Полученные в ходе нашего исследования результаты показывают, что, проводя направленную профилактику с помощью современных иммуномодуляторов, можно не только лечить, но и предотвратить развитие многих острых респираторных заболеваний и повысить качество жизни ребенка и его семьи.

Ключевые слова: INF- γ , неоптерин, иммуномодуляторы.

Для ссылки: Шервашидзе, М.Р. Неоптерин – маркер активации макрофагов у детей с заболеваниями респираторной системы / М.Р. Шервашидзе, Т.А. Маглакелидзе, К.А. Барабадзе // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 2. – С. 62–65. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).62-65.

NEOPTERIN AS A MACROPHAGE ACTIVATION MARKER IN CHILDREN WITH RESPIRATORY DISEASES

SHERVASHIDZE MIRANDA R., C. Med. Sci., senior teacher of Batumi State University named after Shota Rustaveli, member of Georgian respiratory association, Georgia, 6010, Batumi, Rustaveli str., 35/32, tel. +995-599-73-45-34, e-mail: miranda.sher7@gmail.com

MAGLAKELIDZE TAMAZ A., D. Med. Sci., professor of Tbilisi State University named after I. Javakhishvili, president of Georgian respiratory association, chief pulmonologist of Tbilisi, Georgia, 380028, Tbilisi, Chavchavadze str., 1; the Head of the Department of pulmonology of Center for emergency cardiac care named after academician G. Chapidze, Georgia, Tbilisi, Tengiz Abuladze str., 20, tel.: +995-599-56-95-95; +995-32-223-57-00, e-mail: Tmaglak@gmail.com

BARABADZE KETEVAN A., D. Med. Sci., professor of the Department of medicine of Tbilisi State University named after I. Zhavakhishvili, the Head of the Department of pediatric of Medical Center named after David Tatiashvili, member of the Organizing committee of Georgian respiratory association, member of European respiratory association, Georgia, Tbilisi, Marizhana str., 2b, tel. +995-599-28-24-20, e-mail: ketevan_barabadze@yahoo.com

Abstract. Aim. The aim of the study was to determine the effect of immunocorrection on the level of INF- γ and neopterin in frequently ill children. **Material and methods.** We determined the level of INF- γ and neopterin in children with non-specific respiratory diseases before and after immunocorrection. The main inclusion criterion was the frequency of the disease. Children selection was performed by the method of simple randomization. The study was approved by the ethical committee. Grouping was performed according to the principle of similarity and identity by gender and age. The main group consisted of 30 frequently ill children aged 1–5 years. Among them there were 56% boys and 44% girls. The patients of the main group (A) were prescribed ribomunil according to the scheme proposed by the drug manufacturer, in addition to basic therapy. Control group was represented by 15 frequently ill children who was getting only basic

therapy – group B (67% boys and 33% girls). Serum INF- γ and neopterin were evaluated in both study groups via ELISA using such reagents as QANTIKINE (R&D systems, UK) and IBL-Hamburg, Germany. Statistical processing of digital data was performed using SPSS, 10 computer program. **Results and discussion.** Serum INF- γ was much lower before treatment [(9,2 \pm 2,2) pg/ml]. After the treatment it increased significantly in patients of the group A [(16,7 \pm 2,7) pg/ml] comparing to control group B [(12,1 \pm 3,2) pg/ml]. Neopterin level was higher in the main group A [(19,5 \pm 1,2) nmol/l] both before and after treatment [(22,6 \pm 2,7) nmol/l] comparing to control group B [(7,2 \pm 4,5) nmol/l, $p < 0,05$]. **Conclusion.** The results obtained in our study show that targeted prevention with modern immunomodulators makes it possible not only to treat, but also to prevent the development of numerous acute respiratory diseases, as well as to improve the quality of life of the child and one's family.

Key word: Neopterin, INF-gamma, immunostimulation.

For reference: Shervashidze MR, Maglakelidze TA, Barabadze KA. Neopterin as a macrophage activation marker in children with respiratory diseases. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (2): 62–65. **DOI:** 10.20969/VSKM.2019.12(2).62-65.

Введение. По литературным данным, заболевания респираторной системы занимают значительное место в структуре детской заболеваемости (47,7–62,2%), которые могут принять пролонгированный рецидивирующий характер, что и вызывает трудность терапии [1]. Неспецифические заболевания дыхательной системы, исходя из частоты и тяжести заболевания, представляют глобальную проблему здравоохранения. У часто и длительно болеющих детей значительно чаще выявляются хронические заболевания носоглотки, легких, чаще встречаются тяжелая бронхиальная астма, аллергический ринит, выше показатель частоты ревматизма, гломерулонефрита и ряда других заболеваний. Отмечено, что у часто болеющих детей нарушается социальная адаптация, обусловленная потерей контактов со сверстниками [2].

К сожалению, в начале третьего тысячелетия остро встала проблема снижения иммунореактивности организма, что и является причиной частой заболеваемости [3, 4]. Одним из важнейших маркеров сниженного клеточного иммунитета является интерферон-гамма (INF- γ) и неоптерин. INF- γ принадлежит к гликопротеиновым белкам, синтезируется Th₁-клетками, усиливает экспрессию антигенов MCH I и II классов, активирует макрофаги, усиливает активность NK-клеток, дифференцировку В-клеток, снижает экспрессию CD23 и IgE-индуцированных IL-4; ингибирует пролиферацию Th₂-клеток. Неоптерин [2-амино-4-гидрокси-6-(D-эритро-¹,²,³-тригидроксипропил)-птерин] принадлежит птеринам, синтезируется макрофагами при их активации/стимуляции INF- γ . Бактериальные липополисахариды (ЛПС) также способны индуцировать синтез неоптерина моноцитами/макрофагами. Концентрация неоптерина увеличивается в крови в ходе инфекционных заболеваний и снижается после синтезирования специфических антител. По мониторингу неоптерина можно оценить эффективность иммунокоррекции [5, 6, 7, 8].

В разное время в педиатрии и иммунологии были использованы иммуномодуляторы, принадлежащие к той или иной группе. Однако, на наш взгляд, оптимальным методом иммунотерапии и иммунопрофилактики часто болеющих детей следует считать группу иммуномодуляторов микробного происхождения.

Препарат «Рибомунил» (Pierre Fabre medicament Франция, выпускается в форме капсул, 375 мг) является рибосомальной вакциной, которая активирует

врожденный и приобретенный иммунитет [9], широко используется для лечения и превенции неспецифических заболеваний дыхательной системы (НЗДС) в 60 странах мира, в том числе в европейских [10]. Его эффективность доказана многочисленными контролируруемыми исследованиями [2, 10].

Цель исследования – определить влияние иммунокоррекции на уровень INF- γ и неоптерина у часто болеющих детей.

Материал и методы. Нами определялся уровень INF- γ и неоптерина у часто болеющих детей до и после иммунокоррекции. Основным критерием включения детей в группу являлась частота заболевания. В.Ю. Альбицкий и А.А. Баранов [1] сформулировали критерии определения детей в группу часто болеющих в зависимости от частоты эпизодов ОРЗ в течение года и от возраста: от 1 года до 3 лет – 6 и более эпизодов ОРЗ в год; 4–5 лет – 5 и более эпизодов; старше 5 лет – 4 и более. Отбор детей в группах наблюдения осуществлялся методом простой рандомизации. Исследование было одобрено этическим комитетом. Терапия начиналась только после собеседования с родителями и получения их осознанного, добровольного информированного согласия. Группы сформированы на основании принципа однородности и идентичности по полу и возрасту. Основную группу составили 30 часто болеющих детей в возрасте 1–5 лет. Из них 56% составили мальчики, 44% – девочки. Больные основной группы (А) помимо базисной терапии получали рибомунил по схеме, предложенной производителем препарата. Контрольная группа была представлена 15 часто болеющими детьми, получавших только базисную терапию – группа В (67% мальчиков и 33% девочек). В периферической крови пациентов обеих групп проводилась оценка INF- γ и неоптерина методом иммуноферментного анализа (ELISA) реагентами QANTIKINE (R&D systems, UK) и IBL-Hamburg, Germany. Статистическую обработку цифрового материала осуществляли с помощью компьютерной программы SPSS, 10. Различия между группами считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При иммунопатологическом обследовании было отмечено достоверное увеличение INF- γ и неоптерина. В периферической крови концентрация INF- γ была гораздо ниже до терапии [(9,2 \pm 2,2) pg/ml], а после терапии значительно увеличилась у больных группы А [(16,7 \pm 2,7) pg/ml] по сравнению с контрольной группой [(12,1 \pm 3,2) pg/ml]. Уровень неоптерина в основной группе был более высок [(19,5 \pm 1,2) nmol/l]

как до, так и после терапии [(22,6±2,7) pmol/l] по сравнению с контрольной группой [(7,2±4,5) pmol/l; $p < 0,05$]. Данные, полученные в результате нашего исследования, представлены в *таблице*.

Показатели INF-γ и неоптерина до и после лечения часто болеющих детей

Показатели в периферической крови	До терапии	После терапии		Достоверность, p
		Основная группа (A)	Контрольная группа (B)	
Interferon-γ, pg/ml	9,2±2,2	16,7±2,7	12,1±3,2	1–2 <0,05
Neopterin, pmol/l	19,5±1,2	22,6±2,7	7,2±4,5	1–3 <0,05 (2-3)

Уровень неоптерина в основной группе (A) по сравнению с INF-γ был значительно выше до и после терапии рибомунилом. По нашим данным, после иммунокоррекции выявилась корреляция между повышенной концентрацией INF-γ и неоптерином, поскольку рибомунил является препаратом микробного происхождения, составляющие его рибосомальные и мембранные фракции характеризуются микробной антигенностью и стимулируют продукцию Т-клетками INF-γ, а INF-γ индуцирует синтез моноперина моноцитами. Также мы выявили эффективность рибомунильной иммуностимуляции и профилактики заболеваний респираторного тракта у часто болеющих детей. Положительный эффект препарата проявляется в снижении частоты заболеваемости и использовании антибиотиков, что совпадает с данными зарубежных авторов. Оценка клинических результатов выявила снижение стоимости терапии, пропущенных дней на работе родителями и посещения детского сада детьми, что позволяет нам рекомендовать включение рибомунила в схему лечения с целью профилактики неспецифических заболеваний дыхательной системы у часто болеющих детей.

Выводы. В результате анализа полученных данных можно заключить, что у часто болеющих детей понижен первичный иммунный ответ, а иммунная недостаточность является важнейшей проблемой в современной педиатрии, так как она является причиной большинства хронических инфекционных заболеваний детского возраста.

При применении рибомунила отмечено достоверное увеличение уровня INF-γ и неоптерина, следовательно, клиническая эффективность применения рибосомальной вакцины у часто болеющих детей была подтверждена позитивными изменениями клеточного иммунного статуса. Таким образом, проводя направленную профилактику с помощью современных иммуномодуляторов, можно не только лечить, но и предотвратить в дальнейшем развитие многих ОРЗ и повысить качество жизни ребенка и его семьи.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в

разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цветкова, О.А. Состояние системы провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких / О.А. Цветкова // Пульмонология. – 2005 – № 3 – С.66–100.
2. Eisenhut, M. Neopterin in Diagnosis and Monitoring of Infectious Diseases / M. Eisenhut // Journal of Biomarkers. – 2013. – Vol. 2013. – Article ID 196432. – 10 p.
3. Ярцев, М.Н. Иммунная недостаточность у детей: первичные и вторичные иммунодефицитные состояния, «иммунокомпрометированный ребенок», подходы к иммуномодулирующей терапии / М.Н. Ярцев, К.П. Яковлева, М.В. Плахтиенко // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С.49–57.
4. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence / S. Esposito, M.E. Soto-Martinez, W. Feleszko [et al.] // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. – 2018. – Vol. 18, issue 3. – P.198–209.
5. Serum neopterin level in children with lower respiratory tract infections / G.I. Luczak, K. Plata-Nazar, E. Kozielska [et al.] // Med. Wieku. Development. – 2007. – Vol. 11 (4). – P.423–427.
6. Serum Neopterin, an Immune Activation Marker, Independently Predicts Disease Progression in Advanced HIV-1 Infection / D. Mildvan, J. Spritzler, S.E. Grossberg [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2005. – Vol. 40, issue 6. – P.853–858.
7. Neopterin as a marker for immune system activation / C. Murr, B. Widner, B. Wirleitner [et al.] // Curr. Drug. Metab. – 2002. – Vol. 3 (2). – P.175–187.
8. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study / U.B. Schaad, R. Mütterlein, H. Goffin; BV-Child Study Group // Chest. – 2002. – Vol. 122 (6). – P.2042–2049.
9. Вельтищев, Ю.Е. Иммунная недостаточность у детей / Ю.Е. Вельтищев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004 – № 4. – С. 10.
10. Самсыгина, Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии / Г.А. Самсыгина // Пульмонология. – 2005. – № 1. – С.66–73.

REFERENCES

1. Tsvetkova OA. Sostoyaniye sistemy provospalitel'nykh tsitokinov u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [The state of the system of pro-inflammatory cytokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2005; 3: 66-100.
2. Eisenhut M. Neopterin in Diagnosis and Monitoring of Infectious Diseases. Journal of Biomarkers. 2013; 2013 (196432): 10 p. doi: 10.1155/2013/196432
3. Yartsev MN, Yakovleva KP, Plakhtiyenko MV. Immunnaya nedostatochnost' u detey: pervichnyye i vtorichnyye immunodefitsitnyye sostoyaniya, «immunokomprometirovannyy rebenok», podkhody k immunomoduliruyushchey terapii [Immune deficiency in children: primary and secondary immunodeficiency states, «immunocompromised child», approaches to immunomodulating therapy]. Tsitokiny i vospaleniye [Cytokines and inflammation]. 2005; 4 (3): 49-57.

4. Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, Jones MH, Shen KL, Schaad UB. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2018; 18 (3): 198–209.
5. Luczak G, Plata-Nazar K, Kozielska E, et al. Serum neopterin level in children with lower respiratory tract infections. *Med Wiek Development*. 2007; 11 (4): 423–427.
6. Mildvan D, Spritzler J, Grossberg SE, Fahey JL, Johnston DM, Schock BR, Kagan J. Serum neopterin, an immune activation marker, independently predicts disease progression in advanced HIV-1 infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2005; 40 (6): 853–858.
7. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr Drug Metab*. 2002; 3 (2): 175–187.
8. Schaad UB, Mütterlein R, Goffin H, BV-Child Study Group. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest*. 2002; 122 (6): 2042–2049.
9. Veltishchev YuE. Immunnaya nedostatochnost' u detey [Immune deficiency in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2004; 4: 10.
10. Samsygina GA. Chasto boleyushchiye deti: problemy patogeneza, diagnostiki i terapii [Often ill problems of the pathogenesis of diagnosis and therapy]. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2005; 1: 66–73.

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ И ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ИШЕМИЧЕСКОГО И РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

АРТЁМОВ ДМИТРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID: 0000-0002-0753-967X; врач-нефролог терапевтического отделения № 1 консультативного диагностического центра ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1, тел.: +7(926)528-96-52, 8(495)681-36-76, e-mail: anatom555@yandex.ru

ЗУЛКАРНАЕВ АЛЕКСЕЙ БАТЫРГАРАЕВИЧ, ORCID 0000-0001-5405-7887; докт. мед. наук, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1., тел.: +7(926)528-96-52, 8(495)681-36-76, e-mail: anatom555@yandex.ru

Реферат. Цель исследования – изучение и анализ современного представления о патогенезе и подходы к профилактике и лечению ишемического и реперфузионного повреждения почечного трансплантата. **Материал и методы.** Изучение специализированной литературы. **Результаты и их обсуждение.** В данной статье описаны основные факторы патогенеза синдрома ишемии/реперфузии почечного аллотрансплантата. Описаны клеточные, гуморальные, а также неспецифические механизмы развития почечного повреждения, определены основные современные способы воздействия на них. Реперфузионное и ишемическое повреждение аллотрансплантата является комплексом различных патологических процессов сразу же после начала самой реперфузии. Данный процесс осложнен временным интервалом, так как коррекция ограничивается временным периодом в диапазоне 12–14 ч. **Выводы.** В патогенетических механизмах ишемического и реперфузионного повреждений почечного трансплантата существенную роль играют как многочисленные клеточные и гуморальные, так и неспецифические факторы. Необходимо отождествлять лечение ишемически-реперфузионных повреждений и профилактику, так как это в будущем может влиять на судьбу долговременного результативного и действенного функционирования почечного аллотрансплантата. Дальнейшее изучение этих механизмов и разработка патогенетически обоснованных методов воздействия на них является одним из основных векторов современного развития трансплантологии.

Ключевые слова: трансплантация почки, патогенез, ишемия, реперфузия, почечное повреждение, почечный аллотрансплантат.

Для ссылки: Артёмов, Д.В. Современное представление о патогенезе и подходы к профилактике и лечению ишемического и реперфузионного повреждения почечного трансплантата / Д.В. Артёмов, А.Б. Зулкарнаев // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 2. – С.66–71. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).66-71.

MODERN UNDERSTANDING OF RENAL TRANSPLANT ISCHEMIC AND REPERFUSION INJURY PATHOGENESIS AND APPROACHES TO PREVENTION AND TREATMENT

ARTYOMOV DMITRIY V., ORCID 0000-0002-0753-967X; nephrologist of the Department of internal medicine № 1 of Consultative diagnostic center of Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov, Russia, 129110, Moscow, Shshepkin str., 61/2, bild. 1, tel.: +7(926)528-96-52, 8(495)681-36-76, e-mail: anatom555@yandex.ru
ZULKARNAEV ALEKSEY B., ORCID 0000-0001-5405-7887; D. Med. Sci., professor of the Department of transplantology, nephrology and artificial organs of faculty of advanced physician training of Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov, Russia, 129110, Moscow, Shshepkin str., 61/2, bild. 1, tel.: +7(926)528-96-52, 8(495)681-36-76, e-mail: anatom555@yandex.ru

Abstract. Aim. The aim of the study was to analyze the modern understanding of the pathogenesis, and approaches to prevention and treatment of renal graft ischemic and reperfusion injury. **Material and methods.** Literature review was performed. **Results and discussion.** Current article highlights the main pathogenetic factors for renal allograft ischemic/reperfusion syndrome. Cellular, humoral, as well as non-specific mechanisms of renal damage development are being described. The main modern methods of exposure were identified. Reperfusion and ischemic damage to the allograft is a complex of multiple pathological processes that occur immediately after the onset of the reperfusion. This process is complicated by the time interval, since correction is limited to a time period in the range of 12–14 hours. **Conclusion.** Multiple cellular, humoral and nonspecific factors play an important role in the initiation of pathogenetic mechanisms of renal graft ischemic and reperfusion injury. It is necessary to unify treatment and prevention of ischemic-reperfusion injuries, since they may influence the long-term effective and efficient functioning of the renal allograft. Further study of these mechanisms and development of pathogenetically justified correction methods are the main vectors of the modern development in transplantology.

Key words: kidney transplantation, pathogenesis, ischemia, reperfusion, renal damage, renal allograft.

For reference: Artyomov DV, Zulkarnaev AB. Modern understanding of renal transplant ischemic and reperfusion injury pathogenesis and approaches to prevention and treatment. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (2): 66–71. **DOI:** 10.20969/VSKM.2019.12(2).66-71.

В современном мире наиболее оптимальным методом заместительной почечной терапии является трансплантация самой почки. Конечно же, были достигнуты определенные успехи в области снижения остроты иммунологического конфликта, особенно в области развития и протекания острого отторжения трансплантата. Естественным является процесс, во время которого данный трансплантат подвергается также и неиммунологическим факторам, которые приводят к его повреждению. Самые значимые из них – это реперфузионное и ишемическое повреждение трансплантируемой почки.

Для долговременного результативного и действенного функционирования почечного аллотрансплантата (ПАТ) огромное значение имеет не только количество функционирующих нефронов, но и выраженность функциональных и структурных нарушений в них. К гибели определенного количества нефронов и к инициации большинства процессов, которые повреждают оставшиеся нефроны, приводит тяжелое ишемическое/реперфузионное повреждение (ИРП). Это в большинстве случаев и определяет в дальнейшем функциональную состоятельность ПАТ.

Во время трансплантации почки в ней временно останавливаются кровотоки. Из-за данного момента развивается ишемическая, а потом и реперфузионная травма разной степени тяжести. Впоследствии чего ПАТ функционирует не сразу, а через определенное время. По статистике, в 20–30% случаев наблюдается тяжелое ишемическое повреждение. Данное повреждение происходит с острой почечной недостаточностью либо с канальцевым некрозом. За последние 10 лет данный показатель остался неизменным.

Реперфузионное и ишемическое повреждение аллотрансплантата представляет собой целый комплекс различных патологических процессов сразу же после начала самой реперфузии. Тяжесть данного процесса объясняется тем, что временной интервал очень ограничен, т.е. коррекция эффективна только в период 12–14 ч. Поэтому терапия, которая должна проводиться в данный момент, должна быть эффективной и своевременной. К тому же данная терапия должна проводиться с быстрым непосредственным эффектом. Поэтому исследователи данной проблемы связывают улучшение результатов трансплантации почки с введением и внедрением новейших технологий, которые будут воздействовать на разнообразные моменты и звенья патогенеза ИРП.

Синдром ишемии/реперфузии описывается как сложный и многокомпонентный патологический процесс, в результате которого трансплантат подвергается повреждению как на этапах холодовой и тепловой ишемии, кондиционирования донора, так и попаданием в кровотоки реципиента продуктов,

накопленных в ПАТ и образовавшихся во время нарушенного метаболизма.

Первым проявлением ишемии является уменьшение доставки кислорода, при этом происходит переключение тканей с аэробного метаболизма на анаэробный. Но так как он не может удовлетворять запросы данных аэробных тканей, то начинает уменьшаться сам внутриклеточный запас АТФ. Далее происходит процесс увеличения внутриклеточного ацидоза, так как наблюдается увеличение уровня лактата от лактатзависимого синтеза АТФ. Все это приводит к дестабилизации мембран лизосом, и начинает проявляться утечка лизосомальных ферментов. Нарушается клеточная структура. Увеличивается рост внутриклеточной воды и натрия, что способствует отеку клетки. Накапливается кальций, в связи с чем клетка перегружается кальцием, и происходит процесс активации кальцийзависимых протеаз – кальпаиназы. Все это подвергает повреждению саму клетку, так как кальпаиназы неактивны в данной кислой среде. Тем более наблюдается генерация активных форм кислорода во время ишемии в самих митохондриях. Все это приводит к открытию пор и дальнейшей гибели клеток.

Реперфузия характеризуется повышением оксигенации и нормализацией внутриклеточного pH. Это состояние очень опасно для клеток, которые были подвержены ишемии. Это объясняется тем, что после данного процесса цитоплазма перегружается с активацией кальпаинов. В дальнейшем структура клетки нарушается, и она гибнет.

Рассмотрим последствия ИРП. Механизм гибели клетки может быть различным. Одним из последствий ИРП является некроз. В этот момент клетка набухает, разрывается ее оболочка. Данные клетки приводят к стимуляции иммунной системы, далее сопровождаемой воспалительно-клеточной инфильтрацией и выбросом цитокинов. А апоптоз приводит в действие каспазный каскад, что запускает клеточную гибель.

Хотя на данный момент методики селекции практически достигли своего совершенства, все же остается нерешенной проблема отсутствия начальной функции ПАТ. Для быстрой нормализации гомеостаза пациента очень важно скорейшее восстановление нормализованной функции перфузии почечного аллотрансплантата, к тому же нельзя забывать и о прогностической ценности. Наблюдается взаимосвязь между сроками восстановления функции ПАТ и трансплантацией почки.

Известно, что во время того, как при ИРП начинается острый некроз самих почечных канальцев, происходит и выделение огромного количества цитокинов. Известно, что патогенез ИРП носит комплексный характер и опосредуется действием гуморальных, клеточных, а также неспецифических факторов.

Начальные признаки ИРП можно обнаружить в почках еще до изъятия органов, на этапе кондиционирования донора. Основным патогенетическим механизмом при этом является сложный каскад реакций между сосудистым эндотелием, циркулирующими клетками (полиморфно-ядерными лейкоцитами, макрофагами, Т- и В-лимфоцитами), различными медиаторами и другими биологически активными молекулами (системой комплемента, цитокинами, адгезинами, интегринами и др.). Повышение образности и выразительности молекул адгезии и HLA у доноров запускает у них эндотелиальную активацию. К тому же наблюдается повышение содержания фибриногена, E- и P-селектинов в перитубулярных капиллярах. Так же происходит выделение ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО α , MCP1 (monocyte chemoattractant protein) и др.

Влияние на функции трансплантата оказывает последующий окислительный стресс, который дает начало травме самих почечных канальцев. Уже после развития такого повреждения канальцев обнаруживается окислительный стресс. Из-за этих факторов одна из главных ролей отводится именно активации эндотелия в развитии ишемического/реперфузионного повреждения, а не окислительному процессу [1].

Факторы адгезии, необходимые для фиксации лейкоцитов к эндотелию и трансмиграции их в интерстиций, являются важным компонентом патогенеза ИРП. Блокирование этих молекул приводит к уменьшению миграции и, соответственно, к инфильтрации ткани ПАТ лейкоцитами и внутрисосудистой агрегации циркулирующих клеток, что способствует снижению тяжести ИРП и улучшает функцию почек в моделях тепловой и холодовой почечной ишемии [2]. В патогенезе ИРП большое значение имеют и другие молекулы межклеточной адгезии – интегрин CD11/CD18 и ICAM-1. Молекула ICAM-1 в основном представлена на молекулах эндотелиоцитов. Блокирование этих молекул при ишемии создает предпосылки к предотвращению экстравазации нейтрофилов и предотвращению или уменьшению лейкоцитарной инфильтрации тканей. При этом сроки начала терапии имеют принципиальное значение [3].

Выраженный окислительный стресс, который во многом определяет тяжесть ИРП, опосредуется действием нейтрофилов, инфильтрирующих ткань почки. Решающее значение при этом имеет не полное содержание кислородных радикалов в данных тканях, а взаимная связь активности систем, которые ответственны за выработку активных форм кислорода и антиоксидантных систем [4, 5]. Также одну из основных цитопротективных систем представляет собой система гемоксигеназы-1. Ее действие представляет собой антиоксидантный эффект поддержания микроциркуляции на подходящем и удовлетворительном уровне, противовоспалительном и антиапоптотическом действии. Состояние трансплантата улучшает индукция выработки гемоксигеназы-1, при этом уменьшая ИРП, уменьшает тяжесть острого канальцевого некроза (ОКН) [6, 7].

Ключевым моментом при ишемическом повреждении является активация лейкоцитов. В результате активации эндотелия, продукции выделения молекул адгезии и повышения проницаемости капилляров происходит инфильтрация ишемизированных тканей лейкоцитами. Регуляторами этого ответа в основном являются Т-лимфоциты. Рассмотрим некоторые доказательства роли лимфоцитов в ИРП.

Лимфоциты обнаруживаются в ткани почки, которая подвергнута ишемии; цитокины, которые выделяются лимфоцитами, имеют важное значение в самой регуляции ИРП почек, в блокировании CD28/B7 пути костимуляции лимфоцитов, что существенно уменьшает ИРП у животных в эксперименте [8].

Из всего этого следует, что необходимо связывать успешное лечение ИРП и профилактику, что может далее определить и судьбу ПАТ. На протяжении долгого времени исследуются патологические процессы, происходящие во время реперфузии и ишемии в ПАТ.

В эксперименте исследована роль конкретных субпопуляций Т-лимфоцитов в развитии ишемического повреждения почек: при дефиците CD4- и CD8-клеток отмечается лучшая функция почек, наименьшая выраженность атрофии канальцев и нейтрофильной инфильтрации. Это частично объясняется тем, что проникновению нейтрофилов в ткань способствуют Т-лимфоциты – одни из важных ближайших эффекторов повреждения. Механизмы повреждающего действия Т-клеток разнообразны и на данный момент изучены недостаточно. Тем не менее установлено, что снижение количества активированных лимфоцитов или блокада различных активационных молекул могут снизить тяжесть ИРП.

Ингибиторы кальциневрина (ИКН) прочно вошли в протоколы иммуносупрессии нефротоксичности [9].

Антитимоцитарный глобулин (АТГ) активно используется в трансплантологии в составе иммуносупрессивной терапии с целью лечения. Терапевтическое действие АТГ обусловлено способностью индуцировать апоптоз Т-лимфоцитов. Кроме того, при применении АТГ происходит редукция количества циркулирующих лейкоцитов, уменьшаются их адгезивные свойства и способность проникать в ткань, что в эксперименте проявляется снижением выраженности ишемического повреждения. Вероятно, это частично обусловлено уменьшением экспрессии молекул адгезии лейкоцитов и снижением активности эндотелия. Возможно, показания к назначению АТГ будут расширены, и этот препарат найдет свое применение при кондиционировании доноров [10, 11].

Блокада моноклональными антителами путей активации Т-лимфоцитов через взаимодействие с молекулами B7 также приводит к снижению протеинурии и улучшает долгосрочную выживаемость при почечной ишемии. Молекулы CD28 экспрессированы на большинстве Т-лимфоцитов, причем после их активации количество CD28 на поверхности лимфоцитов увеличивается. Взаимодействие CD28 с различными вариантами В-белка (CD80 – B7-1 и CD86 – B7-2) антигенпрезентирующих клеток –

В-лимфоцитов приводит к инициации каскада биохимических реакций, которые завершаются выделением множества медиаторов: ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, γ -интерферона. В эксперименте установлено, что терапия, направленная на блокаду CD28-B7 пути костимуляции, даже через неделю после ишемического повреждения, приводит к улучшению результатов лечения. Таким образом, это весьма перспективное направление дальнейших исследований [12].

ОКН и апоптоз клеток почек при ИРП опосредуется не только действием лимфоцитов и нейтрофилов. С целью оценки роли макрофагов и MCP1 K. Furuichi et al. проанализировали исходы ИРП у мышей с дефицитом CCR2 (рецептор β -хемокинов, преимущественно отвечающий за специфический хемотаксис моноцитов под влиянием MCP1) и у обычных мышей. Было установлено, что у CCR2-дефицитных мышей была снижена экспрессия MCP1, степень макрофагальной и гранулоцитарной интерстициальной инфильтрации, выраженность тубулярного некроза по сравнению с обычными мышами. Это исследование продемонстрировало, что MCP1/CCR2-хемотаксис моноцитов играет значимую роль в патогенезе ИРП путем влияния на инфильтрацию и активацию макрофагов. Инфильтрация ткани ПАТ моноцитами – важный фактор не только в патогенезе ИРП, но и отторжения трансплантата, поскольку эти клетки при воздействии различных ростовых факторов могут трансформироваться в клетки с фенотипов дендритных – «профессиональных» антигенпрезентирующих клеток. Поэтому стратегии, направленные на снижение инфильтрации ткани ПАТ лейкоцитами и моноцитами, могут значительно повысить выживаемость органа [13, 14].

В патогенезе ИРП внушительное значение имеют циркулирующие факторы, а не только прямые межклеточные взаимодействия. Реакции, которые происходят в ПАТ, подвергнутому реперфузии, опосредуются разными видами медиаторов. К активации транскрипционных факторов (NF- κ B), белка теплового шока (HSP), гипоксии индуцируемого фактора (HIF) приводит ишемия почки. Начинается выделение провоспалительных цитокинов – ФНО α , γ -интерферона, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, трансформирующего фактора роста – β 1, хемокинов и др. Цитокины являются главнейшими регуляторами воспаления, а также участвуют в экспрессии молекул адгезии и активации лейкоцитов. Для реализации действий им необходимо объединиться с определенным рецептором клеток-мишеней. CCR5, а также CXCR3 проявляют себя как специфические хемокиновые рецепторы. К тому же они многократно экспрессируются на Т-лимфоцитах, а также на макрофагах. Наименьшая концентрация цитокинов и эксплицитность ИРП наблюдалась во время эксперимента при введении антагонистов [15, 16]. Эксплицитность лимфоцитопосредованного ишемического/реперфузионного повреждения снижает блокирование рецепторов ИЛ-2 [17].

Ишемическое повреждение оказывает большое влияние на изменение функции и структуры клеток канальцевого эпителия. К тому же может развиваться

и некроз. Для ишемии в данном случае характерно интерстициальное воспаление.

Уменьшить протеинурию и ИРП возможно только при применении ингибитора ФНО α и ИЛ-1 β – FR167653. И это было показано во время исследования – наблюдалось нарастание выносливости и жизнеспособности животных в лаборатории после ИРП. Также через 3 мес после ишемического воздействия уменьшалась выраженность почечного фиброза [18]. Следовательно, блокирование некоторых циркулирующих факторов, а также их рецепторов, вероятно, уменьшает ишемическое повреждение.

В научной сфере вопросы регуляции цитокинового и биологического действия еще не нашли всех ответов. Также остаются открытыми такие вопросы, как удаление циркулирующих цитокинов. Остается неполностью исследован вопрос блокировки рецепторов путем воздействия на сам тканевый обмен. Также проводились исследования, которые доказали, что если в крови снижаются циркулирующие цитокины, то это оказывает большое влияние как на смертность, так и на выраженность внутренних органов [19].

Гемофильтрация и плазмаферез способны эффективно корригировать оксидативный стресс и выражено снижать концентрацию циркулирующих цитокинов. Нельзя забывать и тот момент, что удаление циркулирующих цитокинов может сопровождаться заметным замедлением их выработки. Все это происходит из-за того, что концентрация их хоть и восстанавливается, но все же не может достичь своих значений.

В регулировании Т-клеточного ИРП огромную роль играет сама система комплемента, а также, в частности, C5a – его фрагмент. Имеется другой путь для активации комплемента, т.е. основной при ИРП. Во время того, как активируется комплемент, образуется C5a-пептид, который оказывает воздействие на нейтрофилы и фагоциты, происходит образование существенного количества медиаторов из базофилов и тучных клеток. К тому же он представляет собой хемоаттрактант для нейтрофилов. В свою очередь, может происходить стимуляция Т-клеток в момент контакта с рассмотренным элементом комплемента и прямая модуляция дендритных клеток.

Во время блокировании C5a/C5aR (CD88) антагонистами рецепторов C5aR замечено увеличение выделения ИЛ-10 и снижение концентрации ИЛ-12p70, поверхностной экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса II, экспрессии B7-2, активности NF- κ B. Из этого следует, что циркулирующие фрагменты системы комплемента адинамично принимают участие как в регуляции клеточного, так и гуморального иммунного ответа. Все это активно влияет на инициацию реакции отторжения трансплантата и развитие ИРП.

Как средство борьбы с ИРП активно развиваются методы консервации донорских органов. Известно, что консервация специальными растворами и последующее охлаждение до температуры от 1 до 4 $^{\circ}$ C замедляет истощение энергетических ресурсов органа и предотвращает последующие микроструктурные нарушения путем терминации

энегрозатратных процессов обмена веществ и предотвращения истощения запасов аденозинтри- и бифосфатов, уменьшает повреждение митохондрий. Это, как правило, позволяет сохранять донорскую почку пригодной для трансплантации до 48 ч. Перспективным является метод аппаратной нормо- или гипотермической перфузии. Этот метод позволяет не только консервировать донорский орган, но и провести диагностику качества перфузии, а также осуществлять ее постоянный мониторинг и необходимую фармакокоррекцию.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Morariu, A.M. Early events in kidney donation: progression of endothelial activation, oxidative stress and tubular injury after brain death / A.M. Morariu, T.A. Schuurs, H.G. Leuvenink // Am. J. Transplant. – 2008. – Vol. 8, № 5. – P.933–941.
2. Jayle, C. Protective role of selectin ligand inhibition in a large animal model of kidney ischemia-reperfusion injury / C. Jayle, S. Milinkevitch, F. Favreau // Kidney Int. – 2006. – Vol. 69, №10. – P.1749–1755.
3. Nemoto, T. Small molecule selectin ligand inhibition improves outcome in ischemic acute renal failure / T. Nemoto, M.J. Burne, F. Daniels // Kidney Int. – 2001. – Vol. 60, № 6. – P.2205–2214.
4. Биленко, М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов: молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения / М.В. Биленко. – М.: Медицина, 1989. – 368 с.
5. Collard, C.D. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury / C.D. Collard, S. Gelman // Anesthesiology. – 2001. – Vol. 94, № 6. – P.1133–1138.
6. Chok, M.K. Renoprotective potency of heme oxygenase-1 induction in rat renal ischemia-reperfusion / M.K. Chok, S. Ferlicot, M. Conti // Inflamm. Allergy Drug Targets. – 2009. – Vol. 8, № 4. – P.252–259.
7. A novel strategy against ischemia and reperfusion injury: cytoprotection with heme oxygenase system / M. Katori, D.M. Anselmo, R.W. Busuttill, J.W. Kupiec-Weglinski // Transpl. Immunol. – 2002. – Vol. 9, № 2–4. – P.227–233.
8. Rabb, H. Pathophysiological role of T lymphocytes in renal ischemia-reperfusion injury in mice / H. Rabb, F. Daniels, M. O'Donnell // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2000. – Vol. 279, № 3. – P.525–531
9. Krishnadasan, B. Decreased lung ischemia-reperfusion injury in rats after preoperative administration of cyclosporine and tacrolimus / B. Krishnadasan, B. Naidu, M. Rosengart // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2002. – Vol. 123, № 4. – P.756–767.
10. Nakayama, Y. Intranephron distribution and regulation of endothelin-converting enzyme-1 in cyclosporin A-induced acute renal failure in rats / Y. Nakayama, H. Nonoguchi, S. Kiyama // J. Am. Soc. Nephrol. – 1999. – Vol. 10, № 3. – P.562–571.

11. Influence of polyclonal antithymocyte globulins upon ischemia-reperfusion injury in a non-human primate model / A. Beiras-Fernandez, D. Chappell, C. Hammer, E. Thein // Transpl. Immunol. – 2006. – Vol. 15, № 4. – P.273–279.
12. Takada, M. The role of the B7 costimulatory pathway in experimental cold ischemia/reperfusion injury / M. Takada, A. Chandraker, K.C. Nadeau // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 100, № 5. – P.1199–1203.
13. Furuichi, K. CCR2 signaling contributes to ischemia-reperfusion injury in kidney / K. Furuichi, T. Wada, Y. Iwata // J. Am. Soc. Nephrol. – 2003. – Vol. 14, № 10. – P.2503–2015.
14. A novel strategy against ischemia and reperfusion injury: cytoprotection with heme oxygenase system / M. Katori, D.M. Anselmo, R.W. Busuttill, J.W. Kupiec-Weglinski // Transpl. Immunol. – 2002. – Vol. 9, № 2–4. – P.227–233.
15. Crosstalk between complement and Toll-like receptor activation in relation to donor brain death and renal ischemia-reperfusion injury / J. Damman, M.R. Daha, W.J. van Son [et al.] // Am. J. Transplant. – 2011. – Vol. 11, № 4. – P.660–669.
16. Furuichi, K. Chemokine/chemokine receptor-mediated inflammation regulates pathologic changes from acute kidney injury to chronic kidney disease / K. Furuichi, S. Kaneko, T. Wada // Clin. Exp. Nephrol. – 2009. – Vol. 13, № 1. – P.9–14.
17. El-Asir, L. Interleukin 2 receptor blockers may directly inhibit lymphocyte mediated ischaemia reperfusion injury / L. El-Asir, C.H. Wilson, D. Talbot // Transpl. Int. – 2005. – Vol. 18, № 9. – P.1116.
18. Polderman, K.H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia / K.H. Polderman // Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 37, suppl. 7. – P.186–202.
19. Багненко, С.Ф. Первый опыт применения аппаратной перфузии почек, полученных от асистолических доноров, для улучшения результатов трансплантации / С.Ф. Багненко, Я.Г. Мойсюк, О.Н. Резник // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2006. – Т. 8, № 3. – С.9–13.

REFERENCES

1. Morariu AM, Schuurs TA, Leuvenink HG. Early events in kidney donation: progression of endothelial activation, oxidative stress and tubular injury after brain death. Am J Transplant. 2008; 8 (5): 933-941.
2. Jayle C, Milinkevitch S, Favreau F. Protective role of selectin ligand inhibition in a large animal model of kidney ischemia-reperfusion injury. Kidney Int. 2006; 69 (10): 1749-1755.
3. Nemoto T, Burne MJ, Daniels F. Small molecule selectin ligand inhibition improves outcome in ischemic acute renal failure. Kidney Int. 2001; 60 (6): 2205-2214.
4. Bilenko MV. Ishemicheskiye i reperfuzyonnyye povrezhdeniya organov: molekulyarnyye mekhanizmy, puti preduprezhdeniya i lecheniya [Ischemic and reperfusion organ damage: molecular mechanisms, ways to prevent and treat]. Moskva: Meditsina [Moscow: Medicine]. 1989; 368 p.
5. Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. Anesthesiology. 2001; 94 (6): 1133-1138.
6. Chok MK, Ferlicot S, Conti M. Renoprotective potency of heme oxygenase-1 induction in rat renal ischemia-reperfusion. Inflamm Allergy Drug Targets. 2009; 8 (4): 252-259.
7. Katori M, Anselmo DM, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW. A novel strategy against ischemia and reperfusion injury: cytoprotection with heme oxygenase system. Transpl Immunol. 2002; 9 (2-4): 227-233.

8. Rabb H, Daniels F, O'Donnell M. Pathophysiological role of T lymphocytes in renal ischemia-reperfusion injury in mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000; 279 (3): 525-531.
9. Krishnadasan B, Naidu B, Rosengart M. Decreased lung ischemia-reperfusion injury in rats after preoperative administration of cyclosporine and tacrolimus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 123 (4): 756-767.
10. Nakayama Y, Nonoguchi H, Kiyama S. Intranephron distribution and regulation of endothelin-converting enzyme-1 in cyclosporin A-induced acute renal failure in rats. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10 (3): 562-571.
11. Beiras-Fernandez A, Chappell D, Hammer C, Thein E. Influence of polyclonal antithymocyte globulins upon ischemia-reperfusion injury in a non-human primate model. *Transpl Immunol.* 2006; 15 (4): 273-279.
12. Takada M, Chandraker A, Nadeau KC. The role of the B7 costimulatory pathway in experimental cold ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest.* 1997; 100 (5): 1199-1203.
13. Furuichi K, Wada T, Iwata Y. CCR2 signaling contributes to ischemia-reperfusion injury in kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14 (10): 2503-2015.
14. Katori M, Anselmo DM, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW. A novel strategy against ischemia and reperfusion injury: cytoprotection with heme oxygenase system. *Transpl Immunol.* 2002; 9 (2-4): 227-233.
15. Damman J, Daha MR, van Son WJ et al. Crosstalk between complement and Toll-like receptor activation in relation to donor brain death and renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Transplant.* 2011; 11 (4): 660-669.
16. Furuichi K, Kaneko S, Wada T. Chemokine/chemokine receptor-mediated inflammation regulates pathologic changes from acute kidney injury to chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2009; 13 (1): 9-14.
17. El-Asir L, Wilson CH, Talbot D. Interleukin 2 receptor blockers may directly inhibit lymphocyte mediated ischaemia reperfusion injury. *Transpl Int.* 2005; 18 (9): 1116.
18. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med.* 2009; 37 (7): 186-202.
19. Bagnenko SF, Moysyuk YaG, Reznik ON. Pervyy opyt primeneniya apparatnoy perfuzii pochek, poluchennykh ot asistolicheskikh donorov, dlya uluchsheniya rezul'tatov transplantatsii [The first experience of using hardware perfusion of kidneys obtained from asystolic donors to improve the results of transplantation]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov [Bulletin of transplantology and artificial organs].* 2006; 8 (3): 9-13.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКИ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОТИВОБОЛЕВОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ЛЕВЧЕНКО ОЛЬГА КОНСТАНТИНОВНА, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4, тел. 8(926)816-38-87, e-mail: levchenkokp@rambler.ru
БЕРСЕНЕВА ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, докт. мед. наук, руководитель центра высшего и ДПО ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Россия, 105064, Москва, ул. Воронцово Поле, 12, стр. 1

Реферат. Цель – изучение актуальности внедрения противоболевой службы для пациентов гематологического профиля на территории России. **Материал и методы.** Проведено проспективное мультицентровое исследование, включающее анкетирование по теме организации лечения боли врачей-гематологов, проходящих повышение квалификации в Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. Критерием включения в исследование врачей являлся опыт работы по специальности «гематология» на территории Российской Федерации (в том числе в регионах) более 10 лет, учитывалось наличие ученой степени, звания. **Результаты и их обсуждение.** Исследование показало низкий уровень организации противоболевой помощи у гематологических пациентов. Лишь 18% экспертов оценили эффективность противоболевой помощи как высокую, остальные как низкую и умеренную. Единогласно 100% опрошенных считают необходимым создание специализированных структур (служб противоболевой помощи) для оказания амбулаторной и стационарной помощи этим больным. В большинстве случаев (73%) эксперты сообщили о том, что указанные структуры в их регионе не развиты и не действуют. Современные рекомендации по лечению болевых синдромов соблюдаются лишь в 27% случаев, в остальных (72%) – соблюдаются частично или не соблюдаются. Среди предложений экспертов наиболее часто предлагалось улучшение ведения нормативных документов (более подробные, междисциплинарные, межведомственные); введение норм обеспеченности специализированными кабинетами оказания противоболевой помощи (1 кабинет на определенное количество населения); повышение преемственности между разными специалистами. **Выводы.** Результаты проведенного контрольно-экспертного анализа подтверждают актуальность и необходимость создания противоболевой помощи пациентам с заболеваниями системы крови. Предложены стратегические пути решения в виде использования ряда факторов, позволяющих поэтапно наладить противоболевую службу в гематологических стационарах.

Ключевые слова: гематология, организация здравоохранения, экспертная оценка.

Для ссылки: Левченко, О.К. Результаты экспертной оценки организации противоболевой помощи пациентам с заболеваниями системы крови / О.К. Левченко, Е.А. Берсенева // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 2. – С.72–76. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).72-76.

RESULTS OF THE EXPERT EVALUATION OF PAIN MANAGEMENT IN PATIENTS WITH BLOOD DISEASES

LEVCHENKO OLGA K., C. Med. Sci., senior researcher of Intensive care unit and therapy of National Medical Center of Hematology, Russia, 125167, Moscow, Novy Zykovsky proezd, 4, tel. 8(926)816-38-87, e-mail: levchenkokp@rambler.ru
BERSENEVA EVGENIYA A., D. Med. Sci., the Head of Center of higher and additional professional education of National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko, Russia, 105064, Moscow, Vorontsovo Pole str., 12, bild. 1

Abstract. Aim. The aim was to study the relevance of pain management implementation in hematological patients on the territory of the Russian Federation. **Material and methods.** Prospective multicenter study, including a survey on pain management performance by the hematologists undergoing advanced training at the Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, was conducted. The inclusion criteria were: more than a 10-year professional experience in hematology acquired on the territory of the Russian Federation (including the regions), taking into account academic degrees and titles. **Results and discussion.** The study revealed a poor level of pain management in hematological patients. Only 18% of the experts rated the effectiveness of pain relief as high, while others marked it as low or moderate. Unanimously, 100% of respondents consider it necessary to create specialized units (pain management service) in order to provide outpatient and inpatient care for such patients. In most cases (73%), the experts reported that such units are not developed or do not operate in the regions. Current guidelines on pain management are being followed only in 27% of cases (while the rest (72%) reported that they are partially or not followed). Among the suggestions of the experts, the most frequently proposed were: improvement of regulatory documents (more detailed, interdisciplinary, and interdepartmental); introduction of the standards for specialized pain management unit development (1 unit for a certain number of people); and increasing continuity between different specialists. **Conclusion.** The results of evaluation expert analysis confirm the relevance and the need to provide proper pain management for the patients

with blood diseases. Strategic solutions have been proposed and described by a number of factors, allowing gradually establishing pain management service in hematological hospitals.

Key words: hematology, health management, expert assessment.

For reference: Levchenko OK, Berseneva EA. Results of the expert evaluation of pain management in patients with blood diseases. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (2): 72–76. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).72-76.

Введение. Боль у пациентов с заболеваниями системы крови (ЗСК) достаточно распространена: она может быть как проявлением самого тяжелого недуга, так и осложнением проведенного лечения [1, 2]. Качество оказания противоболевой помощи гематологическим пациентам является малоизученной и плохо освещенной проблемой в русскоязычной медицинской литературе.

Цель – изучение актуальности внедрения противоболевой службы для пациентов гематологического профиля на территории Российской Федерации (РФ).

Материал и методы. Протокол исследования был разработан ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава с ФГБУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко». Сбор данных проводился среди курсантов, прибывших на цикл повышения квалификации Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО) по специальности «гематология» из Москвы и регионов. Критерием включения в исследование врачей являлся опыт работы по специальности «гематология» на территории РФ (в том числе, в регионах) более 10 лет, учитывалось наличие ученой степени, звания. Проведение опроса именно среди данной группы врачей позволило получить независимую оценку проблемы и понять ее состояние на уровне разных регионов. Структура используемого в исследовании опросника следующая:

- 5 вопросов, посвященных клиническим аспектам лечения боли;
- 7 вопросов, освещающих современные организационные аспекты состояния противоболевой помощи для пациентов гематологического профиля;
- 11 предложений по внедрению противоболевой помощи для больных с ЗСК (врачу предлагалось отметить наиболее рациональные).

Результаты и их обсуждение. Проведенный анализ мнения экспертов (11 врачей-гематологов) выявил значительное число проблем, связанных с оказанием противоболевой помощи изучаемому контингенту больных.

Единогласно 100% опрошенных считают необходимым создание специализированных структур (служб противоболевой помощи) для оказания амбулаторной и стационарной помощи этим больным. В большинстве случаев (73%) эксперты сообщили о том, что указанные структуры в их регионе не развиты и не действуют, 18% экспертов сообщили, что действуют, 9% экспертов сообщили о том, что данная служба в настоящее время в процессе создания (рис. 1).

Нормативную базу для организации работы таких кабинетов знают и используют в своей работе только 27% экспертов, 45% экспертов не используют, еще 28% экспертов считают, что приказы Минздрава не регламентируют этот вопрос (рис. 2).



Рис. 1. Наличие функционирующих специализированных структур противоболевой помощи

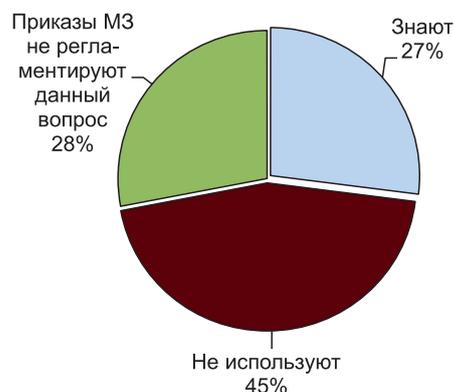


Рис. 2. Знание и использование нормативной базы для организации специализированных структур с целью терапии болевых синдромов

По мнению экспертов, основные трудности при организации работы противоболевой службы для пациентов с ЗСК следующие: недостаточность финансирования – 36%, отсутствие квалифицированных кадров – 36%, оба положения отметили 27% экспертов (рис. 3).

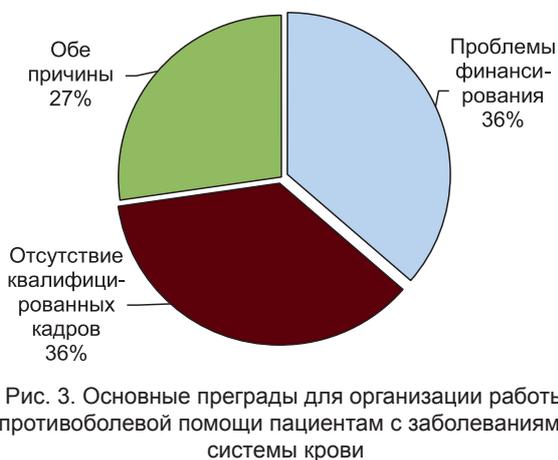


Рис. 3. Основные преграды для организации работы противоболевой помощи пациентам с заболеваниями системы крови

Лишь 18% экспертов оценили эффективность противоболевой помощи как высокую, остальные как низкую и умеренную. Вместе с тем эксперты оценили работу у подавляющего большинства опрошенных достаточно критически.

Так, современные рекомендации по лечению болевых синдромов соблюдаются лишь в 27% случаев, в 55% случаев рекомендации соблюдаются частично, в 18% случаев не соблюдаются (рис. 4).

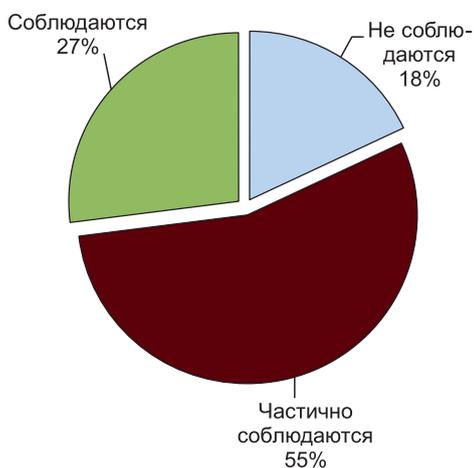


Рис. 4. Степень соблюдения соответствующих стандартов и порядков оказания помощи врачами специализированных структур для лечения различных болевых синдромов у пациентов гематологического профиля

Высказанные экспертами предложения по совершенствованию системы противоболевой помощи пациентам с заболеваниями системы крови были распределены по рангам на основании частоты ответов:

- ранг 1 – более двух голосов;
- ранг 2 – два голоса;
- ранг 3 – один голос.

Для совершенствования указанной системы специализированной противоболевой помощи эксперты дали рекомендации.

Ранг 1

- Формирование реалистичных медико-экономических стандартов (протоколов) оказания противоболевой помощи у гематологических больных (10 голосов).
- Введение норм обеспеченности специализированными кабинетами оказания противоболевой помощи (1 кабинет на определенное количество населения) (8 голосов).
- Улучшение нормативных документов (более подробные, междисциплинарные, межведомственные) (7 голосов).
- Повышение преемственности между различными специалистами (7 голосов).
- Создание порядка оказания противоболевой помощи (6 голосов).
- Открытие противоболевых кабинетов при гематологических центрах (6 голосов).
- В критерии эффективности гематологической службы территорий и отделений ЛПУ (дорожная карта) ввести критерий «Снижение ин-

тенсивности боли и повышение качества жизни» (4 голоса).

- Подготовка специализированного среднего медицинского персонала (4 голоса).

• При обучении организаторов здравоохранения включать вопросы деятельности противоболевых служб (3 голоса).

Ранг 2

- Сертификация специалистов по лечению боли (2 голоса).

Ранг 3

- Внести специальность «врач-альголог» в номенклатуру специальностей РФ (1 голос).

Предпосылкой для выполнения данного исследования стало выявление труднокупируемых болевых синдромов у пациентов гематологического профиля и отсутствие, как правило, четкого систематического ведения этих состояний, а также обнаружение высокого процента случаев самолечения у данной категории пациентов [3]. Во многих зарубежных клиниках в настоящее время данный вопрос решен с помощью хорошо организованных и доступных служб управления болью [4, 5, 6]. Данные структуры способны предоставить пациенту спектр фармакологических, физиотерапевтических, малоинвазивных (блокады, радиочастотная абляция нервов) методов лечения, используются также лечебная физкультура, психотерапия, диетотерапия. Столь обширные возможности позволяют осуществлять дифференцированный подход к каждому пациенту, обеспечивая высокую эффективность и результативность. С другой стороны, осуществление вышеуказанного спектра, как правило, не под силу гематологу и, кроме того, специально не регламентировано в порядке оказания медицинской помощи населению по профилю «гематология» [7]. Наличие противоболевой помощи в гематологическом стационаре способно снизить количество осложнений (боль на различных этапах лечения способствует гиподинамией, что, в свою очередь, провоцирует тромбоземболии, застойные пневмонии, все это может отсрочить проведение химиотерапии, увеличить сроки госпитализации). При наличии данной службы уменьшится количество консультаций таких специалистов, как гематолог, невролог, психиатр, анестезиолог-реаниматолог.

Важным критерием является повышение качества жизни пациента. В настоящее время в РФ существуют службы лечения боли, однако в их компетенции не входит оказание противоболевой помощи пациентам гематологического профиля в силу тяжести этих пациентов и высоких рисков порой фатальных геморрагических и инфекционных осложнений.

В настоящем исследовании врачами-гематологами была подтверждена недостаточная (низкая) эффективность противоболевой помощи. Все эксперты сошлись во мнении о чрезвычайной актуальности и необходимости создания противоболевой службы для пациентов с ЗСК. В настоящее время основными преградами реализации данного направления являются, по мнению экспертов, недостаточность финансирования и отсутствие квалифицированных кадров.

Доступность и качество оказания медицинской помощи являются основополагающими составляющими Указа Президента РФ «О стратегии национальной безопасности Российской Федерации» от 31.12.2015 № 683 [8] и Федерального закона «Об основах здоровья граждан в РФ» (статья 10, ФЗ-323) [9].

В соответствии со статьей 2 данного закона, качество медицинской помощи – совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата. Такие показатели качества организации противоболевой службы в гематологическом стационаре достижимы лишь при наличии укомплектованности штатами и оборудованием, наличием квалифицированного персонала (специально обученный персонал с опытом лечения острой и хронической боли), возможности применения современных методов лечения и обеспечения системы контроля эффективности лечения, а также готовности оказывать помощь на амбулаторном этапе, т.е. наличия отдельной службы боли.

В связи с этим основными рациональными предложениями по продвижению противоболевой службы на первых этапах представляются следующие, касающиеся учебно-просветительной работы: формирование реалистичных медико-экономических стандартов (протоколов) оказания противоболевой помощи у гематологических больных, улучшение нормативных документов (более подробные, междисциплинарные, межведомственные), подготовка специализированного среднего медицинского персонала, освещение вопросов деятельности противоболевых служб при обучении организаторов здравоохранения. На последующих этапах необходимо проводить организационно-методическую работу, касающуюся создания порядка оказания противоболевой помощи, установления норм обеспечения специализированными кабинетами оказания противоболевой помощи (1 кабинет на определенное количество населения), повышения преемственности между различными специалистами, открытия противоболевых кабинетов при гематологических центрах, введения критериев эффективности гематологической службы территорий и отдельно взятых ЛПУ (дорожная карта), выделения критерия качества медицинской помощи «Снижение интенсивности боли и повышение качества жизни у больных с заболеваниями системы крови».

Малое внимание экспертов привлекли вопросы, касающиеся сертификации специалистов по лечению боли (2 голоса) и внесения специальности «врач-альголог» в номенклатуру специальностей РФ (1 голос). Вероятной причиной тому является низкая осведомленность в отношении правовых аспектов противоболевой помощи – порядка оказания помощи по профилям «анестезиология и реаниматология» и «неврология», регламентирующие лечение боли этими специалистами, что

не отмечено в порядке оказания помощи по профилю «гематология» [7, 10].

В современных клиниках за рубежом существует отдельный специалист по лечению боли (врач-альголог). Весь медицинский персонал, работающий в отделениях боли, проходит специальное обучение по данному профилю.

Выводы. Как показало настоящее исследование, создание и организация противоболевой помощи для гематологических больных актуально и необходимо. По сравнению с другими странами в России отсутствует служба боли, которая должна брать на себя функцию лечения боли у гематологических больных. Повышение доступности и качества противоболевой медицинской помощи должно быть достигнуто с помощью внедрения рациональных предложений экспертов.

Благодарности. Авторы выражают свою признательность всем врачам, участвовавшим в исследовании.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pain in malignant hematology / P. Niscola, A. Tendas, L. Scaramucci [et al.] // *Expert Rev. Hematol.* – 2011. – Vol. 4 (1). – P.81–93.
2. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain / M. Witkop, A. Lambing, G. Divine [et al.] // *Haemophilia.* – 2011. – Vol. 18 (3). – P.115–119.
3. *Ионова, Т.И.* Актуальные вопросы исследования качества жизни в онкогематологии / Т.И. Ионова // *Бюллетень СО РАМН.* – 2013. – № 1. – С.82–89.
4. Guidelines for the management of hemophilia / A.K. Srivastava, E.P. Brewer, Mauser-Bunschoten [et al.] // *Haemophilia.* – 2013. – Vol. 19 (1). – P.1–47.
5. Emergency providers pain management in patients transferred to intensive care unit for urgent surgical interventions / Q.K. Tran, T Nguyen, G. Tuteja [et al.] // *West J. Emerg. Med.* – 2018. – Vol. 19 (5). – P.877–883.
6. the international federation for emergency medicine framework for quality and safety in the emergency department / F. Lecky, J. Benger, S. Mason [et al.]; IFEM Quality Symposium Working Group // *Emerg. Med. J.* – 2014. – Vol. 31 (11). – P.926–929.
7. Приказ от 15.11.2012 № 930н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «гематология».
8. Указ Президента РФ от 31.12.2015 № 683 «О стратегии национальной безопасности Российской Федерации».
9. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (статья 10).
10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.12.2012 № 1183н «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».

REFERENCES

1. Niscola P, Tendas A, Scaramucci L, Giovaninni M, Cupelli L, De Sanctis V, Brunetti GA, Bondanini F, Palumbo R, Lamanda M, Battistini R, Cartoni C, Romani C, Arcuri E. Pain in malignant hematology. *Expert Rev Hematol.* 2011; 4 (1): 81-93.
2. Witkop M, Lambing A, Divine G, et al. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia* 2011; 18 (3): 115-119.
3. Ionova TI. Aktual'nye voprosy issledovaniya kachestva zhizni v onkogematologii [Actual questions of the study of quality of life in oncohematology]. *Byulleten' SO RAMN [Bulletin of the SB RAMS]*. 2013; 1: 82-89.
4. Srivastava AK, Brewer EP, Mauser-Bunschoten, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19 (1): 1-47.
5. Tran QK, Nguyen T, Tuteja G, Tiffany L, Aitken A, Jones K, Duncan R, Rea J, Rubinson L, Haase D. Emergency Providers Pain Management in Patients Transferred to Intensive Care Unit for Urgent Surgical Interventions. *West J Emerg Med.* 2018; 19 (5): 877-883.
6. Lecky F, Bengler J, Mason S, Cameron P, Walsh C; IFEM Quality Symposium Working Group. The International Federation for Emergency Medicine framework for quality and safety in the emergency department. *Emerg Med J.* 2014; 31(11): 926-929.
7. Prikaz ot 15 noyabrya 2012 goda # 930n «Ob utverzhdenii poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi naseleniyu po profilyu «gematologiya» [Order of November 15, 2012 N 930n «On approval of the procedure for rendering medical care to the population in the» hematology «profile». 2012.
8. Ukaz Prezidenta RF «O strategii nacional'noj bezopasnosti Rossijskoj Federacii» ot 31.12.2015 №683 [Presidential Decree «On the strategy of the national security of the Russian Federation» of 12/31/2015 # 683]. 2015.
9. Federal'nyj zakon «Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federacii» ot 21/11/2011 # 323-FZ (stat'ya 10) [Federal Law «On the Principles of the Protection of the Health of Citizens in the Russian Federation» of 21/11/2011 # 323-FZ (Article 10)]. 2011.
10. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 20 dekabrya 2012 goda # 1183n «Ob utverzhdenii Nomenklatury dolzhnostej medicinskih rabotnikov i farmacevticheskikh rabotnikov» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 20, 2012 # 1183n «On approval of the nomenclature of positions of medical workers and pharmaceutical workers»].

ПРИНЦИПЫ КРАТКОСРОЧНОГО ОБУЧЕНИЯ ВРАЧЕЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ: ОПЫТ 25 ЛЕТ

ФЕДОРОВ ИГОРЬ ВЛАДИМИРОВИЧ, докт. мед. наук, профессор кафедры эндоскопии, общей и эндоскопической хирургии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Муштари, 11, тел. +7(966)260-40-05, e-mail: 2604005@list.ru

СЛАВИН ЛЕВ ЕФИМОВИЧ, докт. мед. наук, профессор кафедры эндоскопии, общей и эндоскопической хирургии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Муштари, 11

ФЕДОРОВ ВЛАДИМИР ИГОРЕВИЧ, врач ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ, Россия, 420029, Казань, ул. Сибирский тракт, 29, e-mail: valdamedmed@gmail.com

Реферат. Цель исследования – оценка результатов краткосрочного интенсивного обучения врачей хирургических специальностей эндовидеохирургическим технологиям. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 5712 врачей, прошедших обучение в АНО «Центр эндохирургии» за последние 25 лет. Переподготовку проводили в рамках врачебных специальностей, в которых применяют эндовидеохирургический доступ: брюшная хирургия, оперативная гинекология, оториноларингология, травматология и ортопедия, урология, сердечно-сосудистая хирургия. Продолжительность курсов, в зависимости от специальности, варьировала от 5 до 11 учебных дней. Критерием эффективности обучения хирургическим специальностям считали реализуемость полученных знаний и навыков на практике после прохождения обучения, а также частоту и тяжесть периоперационных осложнений, которые после прохождения специализации не должны превышать среднестатистический уровень. **Результаты и их обсуждение.** Используя телефонный опрос и электронную почту, нам удалось получить информацию о профессиональной судьбе 2456 (43%) из 5712 врачей, прошедших обучение в Центре. Из 2456 опрошенных у 1719 (70% от числа опрошенных) профессиональная деятельность была успешной – они после обучения в течение полугода начали широко применять эндовидеохирургию, используя полученные знания в рамках своей специальности. Однако остальным 737 (30%) из числа опрошенных не удалось реализовать свои навыки по нескольким причинам: в 12% случаев – из-за отсутствия в учреждении здравоохранения эндоскопического оборудования для выполнения малоинвазивных вмешательств; в 8% случаев – из-за высокой конкуренции в своем отделении; в 5% случаев – из-за смены профессии, места работы или болезни специалиста; в 5% случаев – из-за недостаточного потока тематических больных с данной патологией. **Выводы.** Установлено, что краткосрочное интенсивное обучение новым технологиям весьма эффективно в подготовке врачей хирургических специальностей. Данный вид специализации позволяет за небольшой временной промежуток провести переподготовку значительного числа врачей согласно современным требованиям здравоохранения. Эффективность обучения определяется реализуемостью полученных знаний и навыков на практике после прохождения специализации. **Ключевые слова:** эндоскопическая хирургия, обучение медицине, эффективность медицинского обучения.

Для ссылки: Федоров, И.В. Принципы обучения врачей эндоскопической хирургии: опыт 25 лет / И.В. Федоров, Л.Е. Славин, В.И. Федоров // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 2. – С.77–80. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).77-80.

PRINCIPLES IN ENDOSCOPIC SURGEON SHORT-TERM TRAINING: 25 YEAR EXPERIENCE

FEDOROV IGOR V., D. Med. Sci., professor of the Department of endoscopy, general and endoscopic surgery of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, 420012, Kazan, Mushtari str., 11, tel. +7(966)260-40-05, e-mail: 2604005@list.ru

SLAVIN LEV E., D. Med. Sci., professor of the Department of endoscopy, general and endoscopic surgery of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, 420012, Kazan, Mushtari str., 11

FEDOROV VLADIMIR I., physician of Republic Clinical Cancer Center, Russia, 420029, Kazan, Sibirskiy tract str., 29, e-mail: valdamedmed@gmail.com

Abstract. Aim. The aim of the study was to determine the outcomes of short-term intensive training in endoscopic surgery technologies. **Material and methods.** The study included 5712 doctors trained in «Endosurgery center» during the last 25 years. Retraining was carried out in the framework of following relevant medical specialties, such as abdominal surgery, operative gynecology, ENT, traumatology and orthopedics, urology, and cardiovascular surgery. Duration of the courses, depending on the specialty, ranged from 5 to 11 training days. Feasibility of the acquired knowledge and practical skills after the training, as well as the frequency and severity of perioperative complications, which are not supposed to exceed the mean level after the training, were considered as criteria of effectiveness of training in surgical specialties. **Results and discussion.** Telephone and e-mail survey was conducted in order to collect the information on

professional experience of 2456 out of 5712 doctors (43%) trained in the Center. 1719 specialists out of 2456 respondents (70% of the respondents) reported on successful professional activities. During 6 months after training they began practicing endovideosurgery, applying the knowledge relevant to their specialty. However, the remaining 30% (737 of the surveyed) failed to apply their skills for multiple reasons. In 12% of cases it was related to the lack of endoscopic equipment required to perform minimally invasive interventions in the health center. In 8% of cases it was explained by the high competition in ones department. In 5% of cases it was related to the change of profession, place of work or to an illness of a specialist. In 5% of cases the insufficient number of patients was noted. **Conclusion.** Short-term intensive training in the field of new technologies can be considered very effective in endoscopic surgery specialist training. Such type of education allows retraining a significant number of doctors according to the modern requirements in health care for a short period of time. The effectiveness of training was determined by the feasibility of the acquired knowledge and practical skills acquired.

Key words: endoscopic surgery, medical education, effectiveness of medical training.

For reference: Fedorov IV, Slavin LE, Fedorov VI. Principles in endoscopic surgeon short-term training: 25 year experience. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (2): 77–80. **DOI:** 10.20969/VSKM.2019.12(2).77-80.

Дальнейшее развитие современной медицины во многом связано с появлением новых технологий. При этом самого изобретения, оказавшегося успешным, эффективным, безопасным и полезным для нужд человечества, оказывается недостаточно. Необходимо его внедрение в систему здравоохранения, что подразумевает соответствующее финансирование, организацию производства (медикаментов, инструментов, приборов), а также переподготовку широкого круга врачей – обучению новым методам диагностики, лечения и реабилитации больных [1–3].

За последние 25 лет, начиная с 1993 г., в Казанском центре обучения эндоскопической хирургии прошли обучение 5712 врачей нескольких хирургических специальностей по различным направлениям малоинвазивной и лапароскопической хирургии.

В своей работе мы опираемся на несколько принципов:

1. Обучение не должно быть продолжительным (1–2 нед, не более), но весьма интенсивным (8–9 ч занятий ежедневно).

2. Число врачей группе не должно превышать 5–7 человек. Весьма результативно обучение «один на один» с преподавателем.

3. Большая часть учебного времени должна быть посвящена «живой хирургии» – непосредственной работе в операционной, участии врача в хирургических операциях.

4. Необходим практический опыт преподавателя в своей специальности. Преподаватели должны обладать собственным практическим опытом в данной области знаний. Необходимо организовать достаточное количество операций для обучения врачей «из рук в руки».

Центр эндохирургии был основан в 1993 г. для интенсивной переподготовки врачей на цикле «Лапароскопическая хирургия» продолжительностью 2 нед. Последнее десятилетие мы проводим 25 различных циклов по специальностям, где широко используют эндовидеохирургический (ЭВХ) способ вмешательств: брюшная хирургия, оперативная гинекология, оториноларингология, травматология и ортопедия, урология, сердечно-сосудистая хирургия. Объединение этих направлений под эгидой единого Центра обусловлено общей тренажерной базой, сходством инструментов и приборов, применяемых для эндоскопических операций. Общими принципами переподготовки врачей и трансляции знаний [4].

Программа любого цикла состоит из нескольких разделов: обучение в операционной, семинары, лекции, клинические обходы больных, занятия на тренажерах, клинические конференции. Курсанты обеспечены видеоматериалами и специальной литературой. Преподаватели Центра – авторы большинства учебных материалов. Циклы «Эндоскопическая хирургия» и «Эндохирургия в гинекологии» наиболее популярны среди врачей на протяжении всех 25 лет. С 2010 г. значительно возрос интерес к таким методам малотравматичной хирургии, как эндоскопическая риносинусхирургия, оперативная торакокопия, гистероскопия, лапароскопия в урологии, эндовенозная лазерная облитерация при варикозной болезни. Насыщаемость циклов переподготовки, как правило, зависит от состояния общества и уровня финансирования здравоохранения в стране.

Важное значение имеет понимание «географии обучения». Многие врачи, приезжающие в Центр обучения, работают в восточных областях России и странах СНГ, в регионах, удаленных от Казани на многие тысячи километров. «География обучения», по нашему мнению, также характеризует востребованность и качество учебного Центра.

Мы изучили критерии эффективности обучения эндовидеохирургическим специальностям. С одной стороны, это реализуемость приобретенных умений и навыков в практической хирургии после прохождения специализации. Таким образом, если врач в своем клиническом учреждении широко применяет полученные знания на практике, значит, переподготовка была эффективной. С другой стороны, необходимо учитывать тяжесть и частоту периоперационных осложнений, распространенность которых не должна после обучения превышать известный общемировой уровень [5–8].

Используя телефонную и электронную связь, нам удалось получить информацию о профессиональной деятельности 2456 (43%) из 5712 врачей, прошедших обучение в Центре. Из 2456 опрошенных у 1719 (70% от числа опрошенных) профессиональная деятельность была успешной – они после обучения в течение полугода начали широко применять эндовидеохирургию, используя полученные знания в рамках своей специальности. Однако остальным 737 (30%) врачам из числа опрошенных не удалось реализовать свои навыки по нескольким причинам:

• в 12% случаев – из-за отсутствия в учреждении здравоохранения эндоскопического оборудования для выполнения малоинвазивных вмешательств;

• в 8% случаев – из-за высокой конкуренции в своем отделении;

• в 5% случаев – из смены профессии, места работы или болезни специалиста;

• в 5% случаев – из-за недостаточного потока тематических больных с данной патологией.

Таким образом, примерно у 30% врачей причиной отсутствия практики послужили ошибки руководителей здравоохранения, направивших врачей на обучение, но не обеспечивших в достаточной мере их врачебную деятельность в рамках эндовидеохирургии. Конечно, работа хирурга в операционной может начаться спустя 6 мес и более после обучения и в ином лечебном учреждении или другом городе. Однако наш опыт подсказывает, что существенный временной перерыв (более 6 мес) между обучением и началом активной деятельности не способствует эффективному внедрению эндовидеохирургии.

В последнее десятилетие в мировой хирургии большое распространение получило обучение врачей мануальным навыкам на симуляторах и виртуальных тренажерах [9, 10]. Эти приборы позволяют хирургу освоить в режиме реального времени манипуляции в двухмерном пространстве под контролем видеомонитора; изучить технику наложения лапароскопического шва; понять, как выбрать подходящий инструмент или настроить камеру. При этом компьютер по 5-балльной шкале оценивает качество выполненных упражнений, что позволяет судить об уровне мануальных навыков врача. Безусловно, использование виртуальных симуляторов, наряду с традиционным механическим тренажером, весьма желательно в подготовке любого специалиста, посвятившего себя эндоскопической хирургии. Однако, на наш взгляд, ни один современный компьютерный симулятор не может заменить работу в операционной – участие в хирургическом вмешательстве, а затем самостоятельно выполнить в своем лечебном учреждении эндовидеохирургические операции под контролем опытного коллеги. Важность и обязательность этого этапа обучения «из рук в руки» очевидна, в чем мы неоднократно убеждались на протяжении 25 лет работы Центра. Находясь в операционной, обучаемый имеет возможность наблюдать введение иглы Вереша и троакаров, не только внутренние, но и наружные манипуляции с инструментами, последовательность и направление движений рук хирурга; участвует в обсуждении вариантов развития и хода самой операции с членами хирургической бригады.

В медицинском сообществе бурные дискуссии вызывает продолжительность обучения новым технологиям в эндовидеохирургии. На наш взгляд, не продолжительность переподготовки, а ее интенсивность, насыщенность и содержание в конечном счете определяют итог дела. Не менее важна заинтересованность как для обучающего, так и для обучаемого. Мы полагаем, что для специалиста, имеющего хотя бы трехлетний общехирургический опыт, двухнедельной переподготовки вполне достаточно для освоения таких методов, как лапароскопическая

хирургия и гинекология, гистероскопия, эндоскопическая ринохирургия, оперативная артроскопия и др. При этом программа обучения не должна включать в себя базовые направления хирургической специальности, изучаемые на многомесячных сертификационных циклах и в годы студенчества. Более того, для освоения опытным врачом 1–2 новых операций достаточно пятидневного цикла интенсивной переподготовки. К таким направлениям в нашем Центре обучения относятся «Эндовенозная лазерная облитерация, малоинвазивная хирургия и склеротерапия при варикозной болезни», «Влагалищные операции в гинекологии», «Герниопластика по Трабукко».

Одно из важнейших направлений нашей деятельности в рамках обучения врачей высоким технологиям – профилактика периоперационных осложнений. Известно, что любой новый метод диагностики или лечения заболеваний человека, наряду с преимуществами, имеет и свои недостатки, привносит в медицину возможные новые, ранее не известные специфические осложнения и нежелательные последствия. Об этом мало пишут и еще меньше говорят: например, о недостаточной радикальности эндохирургических вмешательств в онкологии или о высокой частоте ранений внепеченочных желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии. Как говорил немецкий гинеколог Курт Земм: «Эйфория технически выполнимого не должна заслонять от нас ограничения и пределы разрешающей способности малоинвазивной и эндоскопической хирургии. Поэтому предупреждение осложнений любой новой технологии должно занимать в практике обучения врачей первостепенное место» [11].

Выводы:

1. Краткосрочная переподготовка весьма эффективна в обучении врачей новым хирургическим технологиям, в частности – эндохирургии.

2. Интенсивное обучение позволяет за короткий срок (1–2 нед) провести переподготовку значительного количества специалистов соответственно современным требованиям учреждений здравоохранения.

3. Результативность обучения измеряется реализуемостью полученных навыков и знаний после прохождения обучения.

***Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

***Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Оловянный, В.Е. Лапароскопическая хирургия в России / В.Е. Оловянный, А.В. Федоров, С.П. Глянцев. – Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2017. – 242 с.
2. Федоров, И.В. Шестнадцатилетний опыт краткосрочного обучения врачей России и стран СНГ эндохи-

- рургическим технологиям / И.В. Федоров, Е.И. Сигал, В.В. Одинцов // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – Т. 2, вып. 2. – С.59–63.
3. Шайн, М. Здравый смысл в неотложной абдоминальной хирургии / М. Шайн, А. Ассалия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 649 с.
 4. Федоров, И.В. Двадцатидвухлетний опыт краткосрочного обучения врачей эндоскопической хирургии / И.В. Федоров // Московский хирургический журнал. – 2015. – № 4. – С.29–31.
 5. Профилактика послеоперационных осложнений и возможность лабораторного контроля ее эффективности / О.В. Галимов, Т.Р. Фазуллин, А.И. Палтусов, Г.А. Идрисова // Эндоскопическая хирургия. – 2013. – № 2. – С.48–51.
 6. Выбор хирургической тактики при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы в зависимости от размеров / О.В. Галимов, В.О. Ханов, В.С. Занега, А.А. Бакиров // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – № 3. – С.28–31.
 7. Федоров, И.В. Осложнения эндоскопической хирургии / И.В. Федоров, Е.И. Сигал, М.В. Бурмистров. – Казань: Образцовая типография, 2017. – 294 с.
 8. Causes of dissatisfaction after laparoscopic fundoplication: the impact of new symptoms, recurrent symptoms, and the patient experience / L.A. Humphries [et al.] // Surgical endoscopy. – 2013. – Vol. 27, № 5. – P.1537–1545.
 9. Логвинов, Ю.И. Методическое сопровождение образовательной деятельности в рамках симуляционного центра / Ю.И. Логвинов, А.И. Орловская // Виртуальные технологии в медицине. – 2018. – № 2. – С.10–12.
 10. Ушмаров, Д.И. Опыт проведения экспериментальной операции в программе обучения врачей-ординаторов хирургических специальностей / Д.И. Ушмаров, С.Н. Алексеенко // Виртуальные технологии в медицине. – 2018. – № 2. – С.41–43.
 11. Semm, K. Advances in pelviscopic surgery (appendectomy) / K. Semm // Curr. Probl. obstet. gynecol. – 1983 – Vol. 5. – P.482.
- REFERENCES**
1. Olovyanny VE, Fedorov AV, Glantsev SP. Laparoskopicheskaya khirurgiya v Rossii [Laparoscopic surgery in Russia]. Arkhangel'sk: Izdatel'stvo Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Arkhangelsk: Publishing of Northern State Medical University]. 2017; 242 p.
 2. Fedorov IV, Sigal EI, Odintsov VV. Shestnadtsatiletniy opyt kratkosrochnogo obucheniya vrachey Rossii i stran SNG endokhirurgicheskim tekhnologiyam [Sixteen years of experience in short-term education of doctors in Russia and the CIS countries on endosurgical technologies]. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2009; 2 (2): 59-63.
 3. Shine Moshe, Assalia Ahmad. Zdravyy smysl v neotlozhnoy abdominal'noy khirurgii [Common sense in emergency abdominal surgery]. Moskva: GEOTAR [Moscow: GEOTAR]. 2013; 649 p.
 4. Fedorov IV. Dvadsatidvukhletniy opyt kratkosrochnogo obucheniya vrachey endoskopicheskoy khirurgii [Twenty-two years of experience in short-term education of doctors of endoscopic surgery]. Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal [Moscow surgical journal]. 2015; 4: 29-31.
 5. Galimov OV, Fazullin TR, Paltusov AI, Idrisova GA. Profilaktika posleoperatsionnykh oslozhneniy i vozmozhnost' laboratornogo kontrolya yeyo effektivnosti [Prevention of postoperative complications and the possibility of laboratory monitoring of its effectiveness]. Endoskopicheskaya khirurgiya [Endoscopic Surgery]. 2013; 2: 48-51.
 6. Galimov OV, Khanov VO, Zaneva VS, Bakirov AA. Vybor khirurgicheskoy taktiki pri gryzhakh pishchevodnogo otverstiya diafragmy v zavisimosti ot razmerov [The choice of surgical tactics for hernias of the esophageal opening of the diaphragm depending on the size]. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana [Medical Bulletin of Bashkortostan]. 2016; 3: 28-31.
 7. Fedorov IV, Sigal EI, Burmistrov MV. Oslozhneniya endoskopicheskoy khirurgii [Complications of endoscopic surgery]. Kazan': «Obraztsovaya tipografiya» [Kazan: "Exemplary Typography"]. 2017; 294 p.
 8. Humphries LA, et al. Causes of dissatisfaction after laparoscopic fundoplication: the impact of new symptoms, recurrent symptoms, and the patient experience. Surgical endoscopy. 2013; 27 (5): 1537-1545.
 9. Logvinov YI, Orlovskaya AI. Metodicheskoye soprovozhdeniye obrazovatel'noy deyatel'nosti v ramkakh simulyatsionnogo tsentra [Methodological support of educational activities in the framework of the simulation center]. Virtual'nyye tekhnologii v meditsine [Virtual technology in medicine]. 2018; 2: 10-12.
 10. Ushmarov DI, Alekseenko SN. Opyt provedeniya eksperimental'noy operatsii v programme obucheniya vrachey-ordinatorov khirurgicheskikh spetsial'nostey [The experience of conducting an experimental operation in the training program for physicians-residents of surgical specialties]. Virtual'nyye tekhnologii v meditsine [Virtual technology in medicine]. 2018; 2: 41-43.
 11. Semm K. Advances in pelviscopic surgery (appendectomy). Curr Probl obstet gynecol. 1983; 5: 482.

СЛУЧАЙ АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ МАЛЬФОРМАЦИИ ВЕРХНЕЙ ДОЛИ ЛЕВОГО ЛЕГКОГО У БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ

АЙНАБЕКОВА БАЯН АЛКЕНОВНА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней интернатуры АО «Медицинский университет, Астана», Республика Казахстан, 010000, Астана, ул. Бейбитшилик, 49а

ГУДЫМ СТАНИСЛАВ ИВАНОВИЧ, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней интернатуры АО «Медицинский университет, Астана», Республика Казахстан, 010000, Астана, ул. Бейбитшилик, 49а

ИМАНГАЗИНОВА САУЛЕ САГИТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-4848-5401; канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней интернатуры АО «Медицинский университет, Астана», Республика Казахстан, 010000, Астана, ул. Бейбитшилик, 49а, тел. +7(701)435-34-14, e-mail: dr_iss@mail.ru

АСКАРОВА КАРАШАШ МАЙКЕНОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6566-3663; канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней интернатуры АО «Медицинский университет, Астана», Республика Казахстан, 010000, Астана, ул. Бейбитшилик, 49а

Реферат. Артериовенозные мальформации, в частности легочной ткани, представляют собой врожденную патологию строения сосудов. Встречаются редко – от 1 на 2 350 человека до 1 на 39 000 человек всей популяции. **Цель** – на примере приведенного клинического случая продемонстрировать трудности диагностики и дифференциальной диагностики артериовенозной мальформации легочной ткани у беременной женщины.

Материал и методы. Больная поступила в пульмонологическое отделение с жалобами на эпизодический сухой кашель, боль в грудной клетке при кашле, инспираторную одышку при физической нагрузке. Проведено комплексное обследование. **Результаты и их обсуждение.** Заболевание проявлялось в виде кровохарканья только в периоды беременностей женщины. Уточнить диагноз мальформации легочной ткани позволило проведение компьютерной томографии с контрастированием. **Выводы.** У беременных женщин артериовенозная мальформация может дебютировать жизнеугрожающим для матери и плода осложнением – легочным кровотечением. Благоприятное течение беременности у пациенток с артериовенозными мальформациями возможно при планировании беременности с детализацией локализации и обширности процесса, а также при необходимости хирургической коррекции сосудистой мальформации. Ведущую роль в верификации диагноза играет проведение компьютерной томографии в ангиорежиме.

Ключевые слова: артериовенозная мальформация, легкие, компьютерная томография, беременность.

Для ссылки: Случай артериовенозной мальформации верхней доли левого легкого у беременной женщины / Б.А. Айнабекова, С.И. Гудым, С.С. Имангазинова, К.М. Аскарлова // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 2. – С.81–84. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).81-84.

CLINICAL CASE OF LEFT LUNG UPPER LOBE ARTERIOVENOUS MALFORMATION IN A PREGNANT WOMAN

AINABEKOVA BAYAN A., D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of internal medicine of Astana Medical University, Republic of Kazakhstan, 010000, Astana, Beybitshilik str., 49a

GU DY M STANISLAV I., C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of internal medicine of Astana Medical University, Republic of Kazakhstan, 010000, Astana, Beybitshilik str., 49a

IMANGAZINOVA SAULE S., ORCIDID: 0000-0002-4848-5401; C. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine of Astana Medical University, Republic of Kazakhstan, 010000, Astana, Beybitshilik str., 49a, tel. +7(701)435-34-14, e-mail: dr_iss@mail.ru

ASKAROVA KARASHASH M., ORCIDID: 0000-0001-6566-3663; C. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine of Astana Medical University, Republic of Kazakhstan, 010000, Astana, Beybitshilik str., 49a

Abstract. Arteriovenous malformations, in particular in lung tissue, represent a congenital vascular disorder with a rare incidence from 1 in 2 350 to 1 in 39 000 people in the entire population. **Aim.** The aim of the study was to demonstrate the difficulties in lung tissue arteriovenous malformation diagnosis and differential diagnosis in a pregnant woman using the clinical case. **Material and methods.** The patient was admitted to pulmonology department with complaints of episodic dry cough, chest pain when coughing, and inspiratory shortness of breath on exertion. Comprehensive examination was conducted. **Results and discussion.** The disease manifested in woman as hemoptysis only during pregnancies. Computed tomography with contrasting allowed clarifying the diagnosis of lung malformation. **Conclusion.** Arteriovenous malformation can lead to a life-threatening complication for the mother and fetus in pregnant women, which is pulmonary bleeding. Favorable pregnancy is possible in patients with arteriovenous malformations when planning it knowing detailed localization and extensiveness of the pathologic process, as well as, performing vascular malformation surgical correction if necessary. The leading role in diagnosis verification belongs to computed tomography in angioregime.

Key words: arteriovenous malformation, lungs, computed tomography, pregnancy.

For reference: Ainabekova BA, Gudym SI, Imangazinova SS, Askarova KM. Clinical case of left lung upper lobe arteriovenous malformation in a pregnant woman. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (2): 81–84.

DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).81-84.

Введение. Артериовенозная мальформация легких приводит к прямому сбросу неоксигенированной артериальной крови из системы легочной артерии в легочные вены, что способствует развитию и прогрессированию гипоксемии, легочной гипертензии и сердечной недостаточности [1, 2]. Данный порок развития сосудов легких встречается редко – от 1 на 2 350 человек до 1 на 39 000 человек всей популяции [3]. Мальформации сосудов легких встречаются как изолированное поражение органа, так и в качестве проявления врожденных синдромов, в частности, наследственной геморрагической телеангиэктазии или болезни Рандю – Ослера – Вебера [4]. В связи с тем, что, согласно литературным данным, легочные артериовенозные аномалии представляют редкую клиническую патологию, представленный ниже клинический случай сосудистой мальформации легких у взрослого пациента – беременной женщины – имеет практический интерес для врачей-терапевтов и пульмонологов.

Цель исследования – на примере приведенного клинического случая продемонстрировать трудности диагностики и дифференциальной диагностики артериовенозной мальформации легочной ткани у беременной женщины.

Материал и методы. Больная К., 20 лет, поступила в отделение пульмонологии с жалобами на эпизодический сухой кашель, боль в левой половине грудной клетки при кашле, инспираторную одышку при физической нагрузке. В анамнезе две беременности и одни роды, текущая беременность – вторая. Ранее на фоне первой беременности у пациентки дебютировали эпизоды кровохарканья без выраженного кашлевого анамнеза, признаков дыхательной недостаточности. По данным рентгенограмм органов грудной клетки был выставлен диагноз: «туберкулез легких». Пациентка получала лечение туберкулостатическими препаратами. Беременность завершилась путем преждевременного родоразрешения мертворожденным плодом. Далее обследование не проходила, эпизодов легочного кровохарканья после родоразрешения не отмечала. Настоящее ухудшение состояния наступило на фоне текущей, второй беременности, когда появились вышеуказанные жалобы.

При объективном обследовании: сознание ясное, адекватно. Положение активное. Нормостеник. Удовлетворительного питания, подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, чистые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Температура тела – 36,4°C. Костно-суставная система без патологии. Дыхание через нос свободное. Зев спокоен. Грудная клетка цилиндрической формы. В легких перкуторно некоторое притупление легочного звука в проекции верхней доли слева, аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) –

18 в мин, SaO₂ – 98%. Перкуторно границы сердца в пределах нормы. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 92 уд/мин. Артериальное давление (АД) – 120/80 мм рт.ст. Живот увеличен в размерах за счет беременности, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет. Со слов, физиологические оправления регулярные, безболезненные. Вагинально: шейка матки сформирована, наружный зев закрыт. Матка увеличена до 15–16 нед беременности, мягкая, безболезненная.

Результаты дополнительных методов исследования:

Общий анализ крови: гемоглобин – 135 г/л; эритроциты – $4,6 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты – $10,6 \times 10^9$ /л; нейтрофилы – 74,8%; лимфоциты – 20,6%; моноциты – 4,6%; тромбоциты – 257×10^9 /л; СОЭ – 18 мм/час.

Общий анализ мочи: цвет – светло-желтый, прозрачная; относительная плотность – 1,015; Ph – 6,5; белок – отрицательный; плоский эпителий – 3–4 в поле зрения; лейкоциты – 1–2 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: общий белок – 68,1 г/л; глюкоза – 5,2 ммоль/л; мочевины – 3,4 ммоль/л; креатинин – 59 мкмоль/л; АЛТ – 21 Ед/л; АСТ – 22 Ед/л; билирубин общий – 5,8 ммоль/л.

Коагулограмма: ПТВ – 19 с; АЧТВ – 64 с; фибриноген – 3,1 г/л; МНО – 1,4.

Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции: рентгенокартина левосторонней верхнедолевой пневмонии? Рецидив туберкулеза?

Электрокардиография: ритм синусовый, правильный. ЧСС – 85 уд/мин. Нормальная электрическая ось сердца.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) плевральных полостей: жидкости в плевральных полостях не обнаружено.

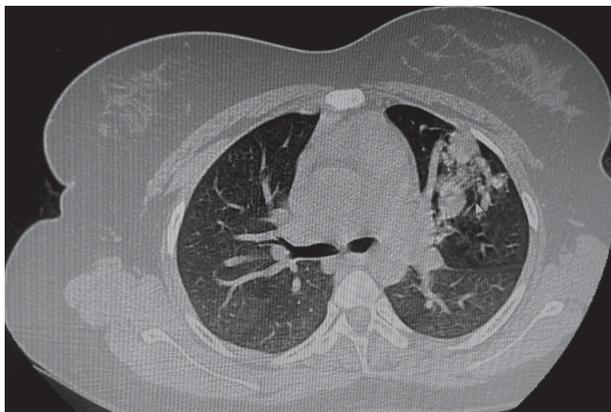
Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек: диффузные изменения паренхимы печени; хронический калькулезный холецистит; хронический панкреатит; хронический пиелонефрит.

При УЗИ плода от 05.02.2016: беременность 15 нед + 0 дней.

Фтизиатром пациентке был рекомендован курс антибактериальной терапии с последующим рентгенологическим контролем с целью исключения туберкулезного процесса. На 8-е сут госпитализации у пациентки развился эпизод легочного кровотечения с предшествовавшими эпизодами кровохарканья, наличие которых пациентка скрывала. Больная была переведена в отделение анестезиологии и интенсивной терапии, где проводилась гемостатическая, инфузионно-трансфузионная терапия.

Опираясь на наличие в анамнезе туберкулеза легких (со слов пациентки), эпизоды легочного кровотечения, не исключался вариант развития

рецидива туберкулеза легких. Однако, суммируя отсутствие признаков интоксикации, невыраженного клинически синдрома уплотнения легких, рецидивы легочного кровотока, после консультирования со специалистами городского противотуберкулезного диспансера с целью диагностического поиска была проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, несмотря на ранний срок беременности пациентки (рисунк).



КТ грудного сегмента больной К., 20 лет.
Артериовенозная мальформация верхней доли
левого легкого

На серии компьютерных томограмм грудного сегмента в стандартной программе (2,5/0,65 мм) в III сегменте левого легкого отмечается конгломерат сосудов, приводящая артерия и дренирующая вена. Заключение: артериовенозная мальформация верхней доли левого легкого (см. рисунок). Данных об активном туберкулезный процессе в легких нет. Рекомендована компьютерная томография грудного сегмента в ангиорежиме.

Был выставлен клинический диагноз: артериовенозная мальформация верхней доли левого легкого, осложненная рецидивирующими легочными кровотечениями, дыхательной недостаточностью 0 степени. Беременность 15 нед.

Учитывая наличие впервые выявленной артериовенозной мальформации верхней доли левого легкого, осложненной рецидивирующими легочными кровотечениями, удлинение АЧТВ, пролонгирование беременности в данной ситуации представляло высокий риск для жизни пациентки. Больная нуждалась в оперативном вмешательстве, объем которого невозможно было определить без проведения КТ легких в ангиорежиме, противопоказанной на раннем сроке беременности женщины. В связи с этим беременность пациентки была прервана.

После прерывания беременности у пациентки уточнена локализация сосудистой аномалии в S3-сегменте верхней доли левого легкого с помощью КТ грудного сегмента в ангиорежиме.

В плановом порядке в условиях кардиоторакального отделения выполнена видеоассистированная миниторакотомия. Было установлено, что в верхней доле в S3-сегменте имеется крупная аневризма сосудов размерами 8×4 см, состоящая из нескольких

напряженных сосудистых опухолей в виде конгломерата, багрово-коричневого цвета, с тонкими стенками. Произведена резекция патологически измененного фрагмента S3, аневризмы удалены.

Патолого-гистологическое заключение иссеченного препарата: рисунок строения легочной ткани нарушен за счет образования между артерией и веной клубка извитых сосудов (анастомозов) с формированием крупных кавернозных полостей, перифокально имеются очаги кровоизлияния. Заключение: артериовенозная мальформация легкого.

Послеоперационный период протекал без осложнений.

Через 5 мес на контрольной КТ грудного сегмента: состояние после операции. В верхней доле левого легкого визуализируются локальные фиброзные изменения, послеоперационные металлические швы. Легочный рисунок прослеживается по всем легочным полям, не изменен. Заключение: состояние после сегментэктомии верхней доли левого легкого. КТ-картина локального ограниченного фиброза верхней доли левого легкого.

На сегодняшний день у пациентки наступила и благополучно разрешилась самостоятельными родами в срок третья беременность, которая протекала физиологично, эпизодов легочного кровохарканья и кровотечения женщина не отмечала.

Результаты и их обсуждение. Клинический случай демонстрирует наличие сосудистой мальформации легких у женщины, проявлявшейся только в период беременностей; сложности диагностики и дифференциального диагноза с часто встречающимися патологиями легочной ткани, в частности туберкулезом. У ряда больных (как в данном случае) клиническая картина заболевания может полностью отсутствовать и быть спровоцирована беременностью. Обычно единичные образования менее 2 см в диаметре не сопровождаются какой-либо симптоматикой. Самым характерным признаком легочных артериовенозных аномалий является одышка [3, 5]. В нашем случае, помимо одышки при физической нагрузке, обратили на себя внимание эпизоды кровохарканья. По литературным данным, у пациентов с мальформацией кровохарканье наблюдается довольно часто при беременности, но является не симптомом заболевания, а его осложнением [2].

Проявление мальформации клиническими признаками легочных кровотечений именно во время двух беременностей пациентки объясняется изменением гемодинамики (увеличение объема циркулирующей крови и сердечного выброса) и гормонального статуса беременной женщины (прогестерон способствует ослаблению стенок венозных сосудов), что привело к ухудшению состояния ранее существовавших мальформаций и, возможно, росту новых [6]. В представленном случае артериовенозная мальформация выступила в качестве изолированной патологии легочной ткани, а не в виде составляющей мезенхимальных дисплазий, поскольку в анамнезе пациентка не отмечала рецидивирующих носовых кровотечений, наследственность по сосудистой аномалиям была не отягощена, других проявлений

телеангиэктазий (наружных и внутренних) не было обнаружено.

Выводы. У беременных женщин имеет место высокая вероятность дебютирования заболевания жизнеугрожающим для матери и плода осложнением – легочным кровотечением. Наиболее целесообразной тактикой ведения женщин с дисплазиями, в том числе с артериовенозными мальформациями легочной ткани, является планирование беременности, подробное обследование до наступления беременности на предмет наличия артериовенозных мальформаций и объема поражения (ангиография, МРТ, КТ), и при необходимости, их хирургическая коррекция [6].

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев, И.С. Аномалии развития сосудов: терминология, классификация / И.С. Васильев, И.А. Абушкин, И.А. Диомидов // Вестник ЮУрГУ. Сер. Об образовании, здравоохранении, физической культуре. – 2013. – № 13. – С.66–68.
2. Колос, А.И. Артериовенозные шунты легких: трудности диагностики и лечебной тактики / А.И. Колос, Л.Л. Сайгельдина, Н.Е. Жайноров // Clinical Medicine of Kazakhstan. – 2015. – № 4. – С.74–78.
3. Хуан, Юаньфэн. Клиника, диагностика, хирургическое лечение артериовенозных мальформаций легких: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Хуан Юаньфэн; Место защиты: ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского». – М., 2015. – 137 с.

4. Сосудистая хирургия по Хаймовичу / под ред. Э. Ашера, А.В. Покровского. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2017. – 644 с.
5. Палеев, Н.Р. Болезни органов дыхания / Н.Р. Палеев. – М.: Медицина, 2000. – 699 с.
6. Радецкая, Л.С. Беременность и мезенхимальные дисплазии (синдромы Марфана, Элерса – Данло, Рендю – Ослера) / Л.С. Радецкая // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – № 4. – С.74–85.

REFERENCES

1. Vasil'ev IS, Abushkin IA, Diomidov IA. Anomalii razvitiya sosudov: terminologiya, klassifikaciya [Anomalies of Vessel Development: Terminology, Classification]. Vestnik YuUrGU; Seriya «Ob obrazovanii, zdravooхранenii, fizicheskoy kul'ture» [Bulletin of SUSU; Series «On Education, Health Care, Physical Education»]. 2013; 13: 66-68.
2. Kolos AI, Sajgel'dina LL, Zhajnorov NE. Arteriovenoznye shunty legkih: trudnosti diagnostiki i lechebnj taktiki [Arteriovenous shunts of the lungs: difficulties in diagnosis and treatment tactics]. Clinical Medicine of Kazakhstan. 2015; 4: 74-78.
3. Huan Yuan'fen. Klinika, diagnostika, hirurgicheskoe lechenie arteriovenoznyh mal'formacij legkih [Clinic, diagnostics, surgical treatment of arteriovenous malformations of the lungs]. Moskva: Rossijskij nauchnyj tsentr khirurgii imeni akademika BV Petrovskogo [Moscow: Russian Scientific Center of Surgery named after academician BV Petrovsky]. 2015; 784 p.
4. Asher E, Pokrovskiy AV, ed. Sosudistaya hirurgiya po Hajmovichu [Vascular surgery in Haimovich]. Moskva: Binom, Laboratoriya znaniy [Moscow: Bean, Knowledge Lab]. 2017; 644 p.
5. Paleev NR. Bolezni organov dyhaniya [Diseases of the respiratory system]. Moskva: Medicina [Moscow: Medicine]. 2000; 699 p.
6. Radeckaya LS. Beremennost' i mezenhimal'nye displazii (sindromy Marfana, Elersa-Danlo, Rendyu-Oslera) [Pregnancy and mesenchymal dysplasia (Marfan, Ehlers-Danlo, Rendu-Osler syndromes)]. Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija [Obstetrics, gynecology and reproduction]. 2015; 4: 74-85.

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Том 12, выпуск 2, 2019

Научно-практический журнал

В авторской редакции

Обложка художника *С.Ф. Сафаровой*
Техническая редакция и верстка *Ю.Р. Валиахметовой*
Корректор *Н.А. Петрова*

Формат 60×84¹/₈. Подписано в печать 10.04.2019. Усл.печ.л. 10,00. Тираж 3000 экз. Заказ 19-35

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен издательством «Медицина» ГАУ РМБИЦ,
420059 Казань, ул. Хади Такташа, 125

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Volume 12, issue 2, 2019

Scientific-practical journal

Edited by authors

Cover's designer — *C.F. Safarova*. Technical editing — *Ju.R. Valiakhmetova*.
Page make-up — *Ju.R. Valiakhmetova*. Proofreader — *N.A. Petrova*

Format 60×84¹/₈. Signed for publication 10.04.2019. Conventional printer's sheet 10,00.
Circulation — 3000 copies. Order 19-35

Free price

Original make-up page is made by the publishing house «Medicina» of SAI RMLIC,
420059 Kazan, Khady Taktash str., 125

