ISSN 1997-7689

No4(65) 2020

ρτψ

U10

πλκ

φηγ

- Обзоры
- Оригинальные исследования
- Современные методы диагностики и лечения
- Социальные проблемы здоровья
- В помощь исследователю
- Случай из практики
- Знаменательные даты



МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru















No 4 (65) 2020

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77-49620 от 27 апреля 2012 г.

УЧРЕДИТЕЛИ



ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России



000 "Группа "Ремедиум"

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Зав. редакцией — **Н.А. Яркова** Литературный редактор — **О.В. Хлющева** Корректор — **О.Д. Сивкова** Художественный редактор, дизайнер, администратор сайта — **О.А. Салмина** Переводчик — **Е.А. Захарова**

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1 Приволжский исследовательский медицинский университет Телефон: +7 (831) 422-13-70 E-mail: medalmanac@pimunn.ru Website: www.medalmanac.ru

Все права защищены.

Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. При перепечатке ссылка на журнал обязательна

ISSN печатной версии: 1997-7689 ISSN online-версии: 2499-9954

Подписной индекс – 33091 в Объединенном каталоге «Пресса России». Т. 1. «Газеты и журналы»

Отпечатано в типографии «Юникопи» Н. Новгород, ул. Нартова, дом 2В, офис 4008 Телефон: +7 (831) 283-12-34 www.unicopy.pro Выходит раз в три месяца Цена свободная



Заказ №2197 Дата выхода в свет 24.12.2020 Усл. печ. л. 11,62 Тираж 370 экз. Рецензируемый медицинский научно-практический журнал



www.medalmanac.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Карякин Николай Николаевич — д.м.н., ректор ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Зам. главного редактора

Благонравова Анна Сергеевна — д. м. н., проректор по научной работе, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минэдрава России

Члены редколлегии

Антипенко Е.А., д. м. н., зав. кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава

Баврина А.П., к.б.н., доцент кафедры медицинской физики и информатики, руководитель Центра биомедицинской статистими организации исследораний и цифоророй медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минадорара России

статистики, организации исследований и цифровой медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минэдрава России **Боровкова Л.В.**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минэдрава России **Гречканев Г.О.**, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минэдрава России

Григорьева Н.Ю., д.м.н., профессор, и.о. зав. кафедрой клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Н.Новгород)

Ковалишена О.В., д.м.н., зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

минздрава России **Кононова С.В.,** д. ф.н., зав. кафедрой управления и экономики фармации и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО

«ПИМУ» Минздрава России **Макарова Е.В.,** д. м. н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России **Паршиков В.В.,** д. м. н., профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава

Стронгин Л.Г., д. м. н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Хрулев А.Е., к. м. н., доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анисимов А.Ю., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, главный внештатный хирург и трансплантолог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, зав. кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минэдрава России (Казань)

Арутюнов Г.П., д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и общей физиотерапии ФГБУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова (Москва)

Беленков Ю.Н., д. м. н., профессор, академик РАН, член-корреспондент РАН, директор Клиники госпитальной терапии им. А. А. Остроумова, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва)

Брико Н.И., д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва)

Денисов И.Н., д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой семейной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Загайнов В. Е., д. м. н., зав. кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Н. Новгород)

Иллариошкин С.Н., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Ишмухаметов А.А., д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Клеменова И.А., д. м. н., первый проректор ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

Котельников Г.П., д. м. н., академик РАН, академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, президент СамГМУ, зав. кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии им. академика РАН А. Ф. Краснова СамГМУ (Самара)

Курцер М.А., д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва)

Маджидова Ё.Н., д.м.н., профессор, член-корреспондент Евроазиатской академии медицинских наук, зав. кафедрой неврологии, детской неврологии и медицинской генетики Ташкентского педиатрического медицинского института (Ташкент)

Найговзина Н.Б., д. м. н., зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва)

Разумовский А.Ю., д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой детской хирургии педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва)

Розинов В.М., д.м. н., профессор, руководитель Университетской клиники хирургии детского возраста, директор Научно-исследовательского института хирургии детского возраста РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва)

Сергиенко В.И., д. м. н., профессор, академик РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института физико-химической медицины (Москва)

Солонинина А.В., д. ф. н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации ПГФА (Пермь)

Трошина Е.А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора Центра по координации эндокринологической службы, руководитель Координационного совета НМИЦ эндокринологии, руководитель отдела терапевтической эндокринологии ЭНЦ МЗ РФ (Москва)

Фомин И.В., д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика, директор Института терапии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

Хлынова О.В., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера (Пермь)

Шахов Б.Е., д. м. н., профессор, зав. кафедрой рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

Шкарин В.В., д.м. н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

Nº 4 (65) 2020

The publication is registered by the Federal Service for Supervision of Communications and Mass Media Mass Media Registration Certificate PI No. FS 77-49620 dated April 27, 2012

FOUNDERS

Privolzhsky Research Medical University,
Ministry of Health of the Russian Federation



Limited company "The Remedium Group"

EDITORIAL STAFF

Head Editorial **N.A. Yarkova**Literary Editor **O.V. Khlyusheva**Corrector **O.D. Sivkova**Artistic editor, designer,
website administrator **O.A. Salmina**Translator **E.A. Zakharova**

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE

Privolzhsky Research Medical University Minin and Pozharsky square, 10/1 Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

Phone: +7 (831) 422-13-70 E-mail: medalmanac@pimunn.ru Website: www.medalmanac.ru

All rights reserved.

Any reproduction of published materials without the written consent of the publisher is not allowed. Reproducing any part of this material a reference to the Journal is obligatory

ISSN (print) 1997-7689 ISSN (online version) 2499-9954

Subscription index of the publication in the catalog "Press of Russia" 33091

Printed at Unicopi Printing House N. Novgorod, Nartova St., house 2B, office 4008 Phone +7 (831) 283-12-34 www.unicopy.pro Publication is once every 3 months No fixed price



Order No. 2197

Publication date for the journal is 24.12.2020 Conv. printer's sheets is 11,62 Printing is 370 copies.

Reviewed scientific-practical medical journal



EDITOR-IN-CHIEF

Karyakin Nikolay N., MD, DSc, Rector, Privolzhsky Research Medical University

ADVISORY BOARD

Deputy Chief Editor

Blagonravova Anna S., MD, DSc, Vice-Rector for Scientific Work, Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University

Advisory Board

Antipenko E.A., MD, DSc, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Privolzhsky Research Medical University

Bavrina A.P., Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Physics and Informatics, Head of the Center for Biomedical Statistics, Organization of Research and Digital Medicine, Privolzhsky Research Medical University **Borovkova L.V.**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University

Grechkanev G.O., MD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University **Grigoryeva N.Yu.**, MD, Head of the Department of Clinical Medicine of the National Research Lobachevsky State University of Nizhni Noverord

Royalishena O.V., MD, DSc, Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky

Kononova S.V., Doctor of Philosophy, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Privolzhsky Research Medical University

Makarova E.V., MD, DSc, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Privolzhsky Research Medical University Parshikov V.V., MD, DSc, Professor of the Department of Hospital Surgery, Privolzhsky Research Medical University Strongin L.G., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research

Khrulev A.E., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Privolzhsky Research Medical University

EDITORIAL BOARD

Anisimov A.Yu., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Emergency Medicine, Disaster Medicine and Mobilization Preparation of Health Care KSMA — Branch of FSBEI DPO RMANPO of the Ministry of Health of Russia (Kazan)

Arutyunov G.P., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Propaedeutics of Internal Diseases and General Physiotherapy Department, FSBI IN RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)

Belenkov Yu.N., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Hospital Therapy Clinic named after A.A. Ostroumov, Head of the Department Hospital Therapy №1 of the First MGMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

Briko N.I., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine First MGMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

Denisov I.N., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Family Medicine of the First MGMU named I.M. Sechenov (Moscow)

Zagainov V.E., MD, DSc, Head of the Department of Faculty Surgery and Transplantology, Privolzhsky Research Medical University (N.Novgorod)

Illarioshkin S.N., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Brain Research, Scientific Center of Neurology (Moscow)

Ishmukhametov A.A., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Organization and Production Technology of Immunobiological Preparations of the First MGMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

Klemenova I.A., MD, DSc, First Vice-Rector, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

Kotelnikov G.P., MD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of RAMS, Honorary Worker of Science of the Russian Federation, President of Samara State Medical University, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery named after Academician of the Russian Academy of Sciences A.F. Krasnov, Samara State Medical University (Samara)

Kurtser M.A., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)

Madzhidova Y.N., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Euro-Asian Academy of Medical Sciences, Head of the Department of Neurology, Pediatric Neurology and Medical Genetics, Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent)

Naygovzina N.B., MD, DSc, Head of the Department of Public Health and Health, MGMSU named after A.I. Evdokimov (Moscow)

Razumovsky A.Yu., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatric Surgery, Faculty of Pediatrics RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)

Rozinov V.M., MD, DSc, Professor, Head of the University Hospital of Pediatric Surgery, Director of the Research Institute of Pediatric Surgery of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow)

of Pediatric Surgery of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow)

Sergienko V.I., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Research Institute of Physical and Chemical Medicine (Moscow)

Soloninina A.V., Doctor of Philosophy, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy of PSFA (Perm)

Troshina E.A., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Center for the Coordination of Endocrinology Service, Head of the Coordinating Council of the Scientific and Research Center for Endocrinology, Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, ENC of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)

Fomin I.V., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice, Director of the Institute of Therapy, Privolzhsky Research Medical University (N.Novgorod)

Hlynova O.V., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy PSMU named after E.A. Wagner (Perm)

Shakhov B.E., MD, DSc, Professor, Head of the Department Of X-Ray Endovascular Diagnostics And Treatment, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

Shkarin V.V., MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

Обзоры	Reviews			
Кардиометаболический синдром и хроническая обструктивная болезнь легких: факторы риска и механизмы коморбидности (обзор)	Cardiometabolic syndrome and chronic obstructive pulmonary disease: risk factors and comorbidity mechanisms (review)6			
Е.В. Макарова, Г.Н. Варварина, В.А. Вахламов, С.С. Пластинина, Н.В. Меньков, Л.В. Тюрикова	E. V. Makarova, G. N. Varvarina, V. A. Vakhlamov, S. S. Plastinina, N. V. Men'kov, L. V. Tyurikova			
Щелочная фосфатаза в практике врача-невролога (обзор)21	Alkaline phosphatase in neurological practice (review)21			
Е.И. Малинина, М.В. Мазалова	E. I. Malinina, M. V. Mazalova			
Крипторхизм как одна из основных проблем снижения репродуктивного потенциала мужского населения (обзор)29	Cryptorchidism, as one of the main problems of reducing the reproductive potential of the male population (review)29			
И.Ю. Карпова, В.В. Свазян, Н.В. Козулина, Э.Х. Григорук, С.Ф. Степанюк, Р.В. Заляева	I. Yu. Karpova, V. V. Svazyan, N. V. Kozulina, E. H. Grigoruk, S. F. Stepanyuk, R. V. Zalyaeva			
Оригинальные исследования	Original research			
Особенности окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких	Features of oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension in combination with chronic obstructive pulmonary disease38			
М.О. Самолюк, Н.Ю. Григорьева, К.Н. Конторщикова, К.А. Шахова	M. O. Samolyuk, N. Yu. Grigorieva, K. N. Kontorschikova, K. A. Shakhova			
Современные методы диагностики и лечения	Modern methods diagnosis and treatment			
Послеоперационные венозные тромбозы	Postoperative vein thrombosis			
Хирургическая коррекция деформации стоп у детей до 3 лет	Surgical correction of foot deformity in children under 3 years of age			
Социальные проблемы здоровья	Social health problems			
К вопросу информированности об аккредитации специалистов здравоохранения и условиях внедрения системы непрерывного медицинского и фармацевтического образования	On the issue of awareness of the accreditation of healthcare professionals in the context of the introduction of a system of continuous medical and pharmaceutical education59			
А.В. Володин, Е.Д. Луцай, М.В. Кононова, И.Н. Сергеев	A.V. Volodin, E.D. Lucai, M.V. Kononova, I.N. Sergeev			
Особенности эпидемического процесса при хроническом гепатите, циррозе печени и первичном раке печени в Республике Молдова 65	Peculiarities of the epidemic process in chronic hepatitis, liver cirrhosis and primary liver cancer in the republic of Moldova			
А.Л. Параскив	A.L. Paraschiv			

Случай из практики	Case from practice
Особенности ведения пациента с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в сочетании с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа	Management peculiarity of a patient with a new COVID-19 coronavirus infection in combination with newly detected type 2 diabetes mellitus
Н.Г. Беляева, Д.В. Храмов, В.В. Ярыгин, Д.В. Волков, А.А. Чесноков	N. G. Beliaeva, D. V. Khramov, V. V. Yarygin, D. V. Volkov, A. A. Chesnokov
В помощь исследователю	To help the researcher
Клиническое испытание: дизайн и описание результатов	Clinical trials: design and reporting
Знаменательные даты	
—————————————————————————————————————	
И.А. Клеменова, И.Л. Шливко, Е.А. Чижова	
Н.И. Пирогов и нижегородская медицина90 Е.А. Чижова, Н.А. Кустова	
От редакции	
 Требования к рукописям, направляемым в журнал97	
Порядок рецензирования статей, поступающих в журнал99	



КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ: ФАКТОРЫ РИСКА И МЕХАНИЗМЫ КОМОРБИДНОСТИ (OБ3OP)

УДК: 616.4:616.24

14.01.05 — кардиология; 14.01.02 — эндокринология; 14.01.04 — внутренние болезни

Е. В. Макарова, Г. Н. Варварина, В. А. Вахламов, С. С. Пластинина, Н. В. Меньков, Л. В. Тюрикова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Рассмотрены патогенетические взаимосвязи между ХОБЛ и метаболическими нарушениями в свете их сочетанного влияния на механизмы развития промежуточных и конечных точек сердечно-сосудистого континуума. Проанализированы основные механизмы развития и взаимного отягощения ХОБЛ и кардиометаболического синдрома: оксидативный стресс, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, гипоксия, ускоренное старение. Обсуждается роль висцерального ожирения и метаболического синдрома в формировании вентиляционных нарушений и влиянии на прогноз при ХОБЛ. Дискутируется значение инсулинорезистентности как интегрального показателя кардиометаболического риска у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; кардиометаболический синдром; системное воспаление; эндотелиальная дисфункция; инсулинорезистентность; висцеральное ожирение.

CARDIOMETABOLIC SYNDROME AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY **DISEASE: RISK FACTORS AND COMORBIDITY MECHANISMS (REVIEW)**

E. V. Makarova, G. N. Varvarina, V. A. Vakhlamov, S. S. Plastinina, N. V. Men'kov, L. V. Tyurikova Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The pathogenetic interrelationship between COPD and metabolic disorders are considered taking into account their combined effect on the mechanisms of development of intermediate and endpoints of the cardiovascular continuum. The main mechanisms of development and COPD mutual aggravation and cardiometabolic syndrome were analyzed: oxidative stress, systemic inflammation, endothelial dysfunction, hypoxia, accelerated aging. The role of visceral obesity and metabolic syndrome in the occurrence of ventilation disorders and the impact on the prognosis in COPD is discussed. The importance of insulin resistance as an integral indicator of cardiometabolic risk in patients with COPD is discussed.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD); cardiometabolic syndrome; systemic inflammation; endothelial dysfunction; insulin resistance; visceral obesity.

ВВЕДЕНИЕ

Кардиометаболический синдром и хроническая обструктивная болезнь легких являются широко распространенными клиническими состояниями и оказывают значительное влияние на здоровье населения. Эпидемиологические и клинические данные подтверждают наличие важной связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими расстройствами и нарушением функции легких [1—4], однако точный характер этих отношений остается неясным.

Начиная с 60-х годов взаимосвязь метаболических и сердечно-сосудистых нарушений была обобщена J. Camus, а в последующем G. Reaven (1988) и N.M. Kaplan (1989) в представление о метаболическом синдроме (МС) («смертельном квартете»), включающем гиперхолестеринемию, ожирение, нарушения углеводного обмена и артериальную гипертензию [5, 6].

Многие исследователи в дальнейшем рассматривали возможность включения различных метаболических сдвигов в критерии метаболического синдрома. К настоящему времени сформулировано понятие о кардиометаболическом синдроме (КМС); он определяется как кластер взаимосвязанных метаболических нарушений, включающий инсулинорезистентность (ИР), центральное ожирение, дислипидемию, эндотелиальную дисфункцию, артериальную гипертензию, гиперкоагуляцию и хронический стресс, предрасполагающий к развитию сахарного диабета (СД) 2-го типа, а также сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Доказано, что КМС выявляется примерно у 20-30% взрослого населения мира [7] и ассоциируется со значительным увеличением смертности от всех причин [8].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к респираторной патологии и характеризуется прежде всего прогрессирующей персистирующей бронхиальной обструкцией, которая связана с хроническим воспалением дыхательных путей и ремоделированием легочной ткани. При этом внелегочные проявления ХОБЛ и сопутствующие заболевания встречаются часто и вносят существенный вклад в общую тяжесть болезни [9]. Сердечнососудистые заболевания, СД 2-го типа, ожирение как компоненты КМС относятся к числу наиболее частых коморбидных состояний при ХОБЛ. Сочетанная патология представляет проблемы для диагностики и терапии: 42% больных с комбинацией ХОБЛ и сердечной недостаточности получают неадекватное лечение сопутствующей патологии [10].

В связи с вышеперечисленным актуальным представляется изучение взаимосвязи между ХОБЛ и коморбидными метаболическими нарушениями, особенно в свете их сочетанного влияния на механизмы развития промежуточных и конечных точек сердечно-сосудистого континуума. При этом основ-

ной задачей становится ранняя идентификация больных с высоким риском, выявление потенциальных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сочетанной патологией с целью своевременного вмешательства и выработки оптимальной тактики ведения.

В обзоре использованы публикации, представленные в информационных базах PubMed/Medline, Embase, Web of Science и eLIBRARY.RU за период с 1988 по 2020 г., которые были найдены по ключевым словам: хроническая обструктивная болезнь легких, кардиометаболический синдром, инсулинорезистентность, висцеральное ожирение. В анализ включены оригинальные исследования, посвященные проблеме сочетанного течения ХОБЛ и кардиометаболического синдрома, а также аналитические обзоры.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КОМОРБИДНОЙ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ХОБЛ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА СМЕРТНОСТЬ

Согласно современным взглядам, ХОБЛ представляет собой заболевание дыхательных путей и легких с респираторными и системными проявлениями [11–13]. В качестве последних рассматривают сердечнососудистую патологию, кахексию, мышечную дисфункцию, остеопороз, анемию, депрессию, рак легких, глаукому и метаболические нарушения [14–17].

Данные отечественных и зарубежных авторов [18—21] о распространенности коморбидной патологии при ХОБЛ неоднозначны (см. таблицу); это касается прежде всего метаболических нарушений с высоким кардиоваскулярным риском. Описаны некоторые гендерные особенности сочетанного течения рассматриваемых патологических состояний. Так, женщины, больные ХОБЛ, реже страдают ИБС и алкоголизмом по сравнению с мужчинами, но чаще имеют хроническую сердечную недостаточность (ХСН), остеопороз, СД 2-го типа и анемию [22].

Сердечно-сосудистая патология при ХОБЛ встречается значительно чаще, чем в общей популяции. По данным разных авторов, распространенность ССЗ у больных ХОБЛ составляет 52–57% против 26% в популяции (p<0,0001) [23–25]. Тремя наиболее частыми ССЗ являлись ишемическая болезнь сердца (28,9%), сердечная недостаточность (19,6%) и аритмия (12,6%). В течение 10-летнего периода исследования распространенность ССЗ у больных ХОБЛ демонстрировала тенденцию к росту с увеличением возраста [23]. Также было показано, что пациенты с ХОБЛ (n=958) имеют более высокий риск развития [25]:

- ИБС (ОР 2,0; 95% ДИ 1,5-2,5);
- стенокардии (ОР 2,1; 95% ДИ 1,6-2,7);
- инфаркта миокарда (ОР 2,2; 95% ДИ 1,7-2,8);
- инсульта (ОР 1,5; 95% ДИ 1,1-2,1);

Структура	коморбидной патологии	при ХОБЛ ((%)
			,,,,

	Источники			
Коморбидные заболевания при ХОБЛ	Верткин А.Л. и соавт., 2014 n=3239, средний возраст 72,2±5,7 года [18]	Исаева Я.В. и соавт., 2015 n=70, средний возраст 48,3±0,6 года [19]	Чучалин А.Г. и соавт., 2014 [20]	Schnell К. и соавт., 2012 (по данным исследования NHANES) n=14828, средний возраст 45 лет и старше [21]
АГ	85	48	42	-
ИБС	64	-	42	12,7
ОНМК	19	-	-	8,9
ТЭЛА	21	-	10-20	-
Ожирение	39	74	-	-
Дислипидемия	-	44	-	-
MC	-	70	-	-
СД 2-го типа	-	-	-	-
Остеопороз	67	-	28-34	16,9

Примечания: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

- застойной сердечной недостаточности (ОР 3,9; 95% ДИ 2,8-5,5);
- нарушения кровообращения в нижних конечностях (ОР 2,5; 95% ДИ 2,0-3,0);
- аритмии (ОР 2,4; 95% ДИ 2,0-2,8).

В целом, наличие ХОБЛ увеличивает вероятность развития ССЗ в 2–3 раза [26].

Однако недавно появились исследования, контрастирующие с этими данными. Анализируя популяцию исследования Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD), F.J.J. Triest и соавт. [27] продемонстрировали, что ССЗ и гипертония более распространены у пациентов с бронхиальной обструкцией, но эта ассоциация опосредована известными сердечнососудистыми факторами риска, главным образом возрастом и курением. Также Т. Soumagne с соавт. [28] обследовали 4665 субъектов (2323 молочных фермеров и 2342 не фермеров), включая 355 пациентов с ХОБЛ I-II степени тяжести и 4310 лиц с нормальной спирометрией. Было показано, что основные сопутствующие ССЗ у больных ХОБЛ встречались не чаще, чем у лиц без ограничения воздушного потока. Более высокий риск кардиоваскулярной патологии оказался ассоциирован с курением табака (но не ХОБЛ), а более низкий риск — с воздействием органической пыли. Эти результаты указывают на важность контроля модифицируемых факторов риска (в частности, прекращения курения) для предотвращения ССЗ, особенно у больных с ранними стадиями ХОБЛ. В целом, необходимо отметить, что распространенность ССЗ у разных категорий больных ХОБЛ нуждается в более тщательном изучении.

Особое внимание исследователей обращено к выявленной в последнее время зависимости формирования и прогрессирования нозологических синтопий от фенотипа и особенностей течения

ХОБЛ. В частности, установлено, что ХОБЛ с частыми обострениями отличается формированием многих хронических соматических патологий (АГ, ИБС, СД, ХСН, фибрилляции предсердий, хронической болезни почек и желчекаменной болезни), а также развитием острых событий (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии), пневмонии [11]. Недавно В.К. Зафираки с соавт. [29] показали, что у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС частота серьезных неблагоприятных кардиоваскулярных событий в отдаленный период после проведения чрезкожного вмешательства зависит не только от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. Большое значение имеют и характеристики самой ХОБЛ, такие как фенотип с частыми обострениями и показатели легочной гиперинфляции.

В последнее время многие авторы указывают на значительное учащение сочетания ХОБЛ как с кардиоваскулярной патологией, так и с метаболическими нарушениями [30, 31]. Распространенность КМС среди больных ХОБЛ значительно выше, чем в общей популяции, и, по данным GOLD, составляет более 30% [32]. Недавно в исследовании CCECAN Study при изучении 300 пациентов с ХОБЛ и 524 субъектов без респираторных заболеваний была установлена высокая распространенность артериальной гипертензии (72%), дислипидемии (73%), ожирения (41%), СД 2-го типа (39%) и синдрома апноэ сна (30%) у больных ХОБЛ, начиная с ранних стадий заболевания. По сравнению с контрольной группой пациенты с ХОБЛ имели более высокий риск развития дислипидемии (ОР 3,24; 95% ДИ 2,21-4,75), СД 2-го типа (ОР 1,52; 95% ДИ 1,01-2,28) и ИБС (ОР 2,34; 95% ДИ 1,22-4,49) [33].

МС у больных с нарушениями функций легких

встречается довольно часто (в 30-60% случаев) [34]. По данным N.T. Vozoris и соавт. [35], в значительной степени это связано с увеличением распространенности ожирения у пациентов с ХОБЛ по сравнению с общей популяцией (24,6% против 17,1% соответственно). Согласно другим источникам, частота ожирения при ХОБЛ составляет более 50% [36]. Рядом авторов было показано, что сопутствующий МС чаще встречается при менее тяжелой ХОБЛ, преимущественно у женщин. Среди 2164 пациентов с ранними стадиями ХОБЛ распространенность МС составила 31,2%, причем у женщин она была выше, чем у мужчин (35,1% против 26,6%; p<0,001). Пациенты с МС были старше и имели более низкую легочную функцию и большее количество сопутствующих заболеваний. Риск развития обострений ХОБЛ у женщин с МС был достоверно выше, чем у женщин без МС [37]. На основании этого высказывается гипотеза о существовании отдельного фенотипа ХОБЛ в сочетании с метаболическими нарушениями, что особенно важно с учетом высокого сердечно-сосудистого риска у таких больных [7].

Высокая распространенность кардиометаболических факторов риска и ожирения при ХОБЛ наводит на мысль о существовании патофизиологических связей между гипертриглицеридемией, инсулинорезистентностью, висцеральным ожирением и гипоксией или нарушением функции легких. Однако вносит ли ХОБЛ независимый вклад в развитие этих кардиометаболических факторов риска, остается неясным. В недавно опубликованном исследовании D. Viglino с соавт. [38] проводилось изучение метаболического фенотипа, охватывающее измерение объема висцеральной жировой ткани и метаболических маркеров, включая оценку индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR) и липидного профиля крови, у 144 больных ХОБЛ и 119 пациентов без ХОБЛ. При многофакторном анализе, который учитывал возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), статус табакокурения и текущую лекарственную терапию, не было обнаружено различий в метаболическом профиле между больными ХОБЛ и группой сравнения. Относительные риски выявления патологических изменений HOMA-IR, липидов и объема висцеральной жировой ткани также были одинаковыми.

Расхождения между результатами данного и предыдущих исследований относительно того, является ли ХОБЛ фактором риска метаболических нарушений, могут быть связаны с различиями в фенотипе ХОБЛ или тяжести заболевания. Таким образом, несмотря на значительный объем накопленных данных, роль ХОБЛ в развитии кардиометаболических факторов риска требует дальнейшего изучения.

Тем не менее, сосуществование ХОБЛ с кардиоваскулярными заболеваниями и метаболическими расстройствами связано с худшими исходами, чем любое из этих состояний в отдельности [39]. Соглас-

но данным масштабного исследования ТОРСН, сопутствующая сердечно-сосудистая патология обуславливает 27% летальных исходов у пациентов с ХОБЛ и относится к ведущим причинам смерти [40]. При легкой и среднетяжелой ХОБЛ именно кардиоваскулярная патология, а не дыхательная недостаточность, является основной причиной летальных исходов [41]. Кроме того, по данным аутопсий в 39% случаев у больных ХОБЛ выявляется немассивная тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА), часто ассоциированная с избыточной массой тела и/или признаками ХСН [42].

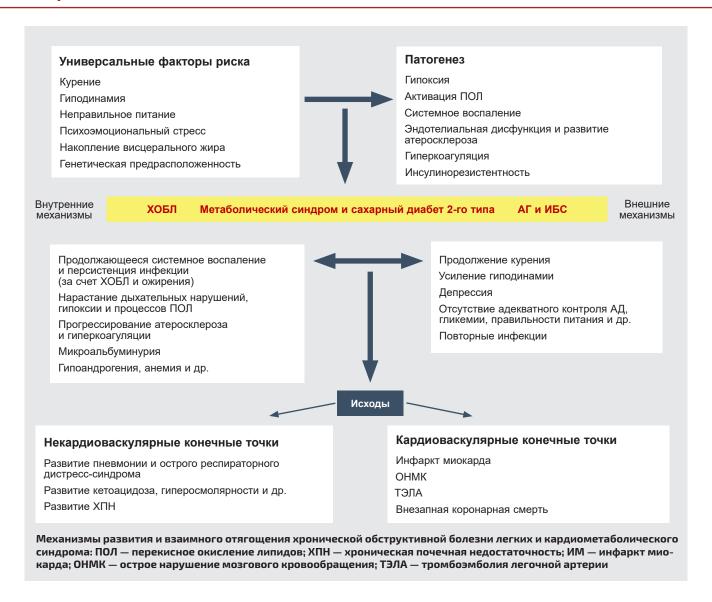
Несмотря на высокую сердечно-сосудистую смертность и наличие тромбоэмболических осложнений при ХОБЛ, влияние МС на кардиоваскулярный прогноз у этих больных требует дальнейшего изучения [43-45]. В последние годы были выполнены метаанализы, которые суммировали имеющиеся факты о взаимосвязи между ИМТ и смертностью при ХОБЛ. Мета-анализ 17 исследований, проведенный Y. Guo с соавт. [46], включил 30 182 больных ХОБЛ. Относительный риск смертности от всех причин был повышен у пациентов с недостатком веса (ОР 1,40; 95% ДИ 1,20-1,63) при сравнении с больными, имевшими нормальный ИМТ, и понижен при избытке веса (ОР 0,80; 95% ДИ 0,67-0,96) и ожирении (ОР 0,77; 95% ДИ 0,62-0,95). Была обнаружена достоверная нелинейная связь между ИМТ и смертностью больных ХОБЛ, имеющая характер U-образной кривой.

Между тем было показано, что модификация веса и снижение массы тела могут оказать выраженное влияние на прогноз пациентов с ХОБЛ. Риск смерти, связанной с ХОБЛ, возрастал при снижении массы тела (ОР 2,14; 95% ДИ 1,18-3,89), но не при увеличении веса. Уменьшение ИМТ на 3 кг/м² и более сопровождалось повышением риска общей смертности больных ХОБЛ на 71% (ОР 1,71; 95% ДИ 1,32-2,23). По-видимому, речь идет о системных проявлениях ХОБЛ со снижением массы тела, что является признаком неблагоприятного течения болезни. При тяжелой ХОБЛ наблюдалась достоверная модификация риска смертности (р=0,045) в зависимости от исходного ИМТ и его изменений. Увеличение массы тела позитивно влияло на выживаемость пациентов с исходно нормальным и даже пониженным весом. У больных ХОБЛ с избыточным весом и ожирением лучшая выживаемость наблюдалась при сохранении стабильного веса [47].

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ХОБЛ

Наличие у пациента сочетанной патологии способно значительно изменить клиническую картину, течение и исходы каждого из ассоциированных заболеваний. Механизмы развития «нозологической синтопии» ХОБЛ и КМС представлены на рисунке.

9



Роль универсальных факторов риска и общих патофизиологических механизмов при сочетании ХОБЛ и кардиометаболического синдрома

Важным механизмом сочетанного течения ХОБЛ, МС и кардиоваскулярной патологии является наличие у больных «универсальных» (общих для коморбидной патологии) факторов риска. К ним можно отнести курение, урбанизацию, гиподинамию, постарение населения, наличие генетической предрасположенности, инвалидность, кислородозависимость, респираторные симптомы (в основном одышка), низкий социально-экономический статус и, как следствие полиморбидности, низкое качество жизни [48].

В 80–90% случаев ХОБЛ основным фактором риска является курение [32, 49]. Пристрастие к табаку можно назвать одним из наиболее агрессивных и длительно воздействующих факторов риска ХОБЛ, при этом последовательное присоединение других предрасполагающих факторов ускоряет темпы развития ХОБЛ. Установлено, что уровень ущерба для легочного эпителия и эндотелия сосудов пропорцио-

нален концентрации вдыхаемых веществ и, соответственно, увеличивается со стажем курения и значением индекса «пачко-лет» [49]. В исследовании INTERHEART было показано, что курение можно считать вторым по значимости фактором риска возникновения ИБС; лидирующая роль отводится гиперхолестеринемии [50].

У курильщиков с ХОБЛ в стенках бронхов и легочной паренхиме наблюдается увеличение количества Т-лимфоцитов, иммунокомпетентных клеток CD4 и CD8, повышается соотношение CD8/CD4. Установлено цитотоксическое действие CD8 на альвеолярные клетки, что способствует разрушению последних [51]. Таким образом, курение способствует развитию системного воспаления и окислительного стресса, в результате которого продуцируется патогенная концентрация активных кислородных метаболитов [52]. Окислительный стресс обусловливает усиление воспалительного процесса при ХОБЛ, развитие эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности. При этом продукты окисления липидов стимулируют ак-

тивность протеинкиназы С, высвобождение кальция, нарушают репликацию эндотелиальных клеток и ангиогенез, а также индуцируют апоптоз [14]. Установлено также, что курение сигарет существенно уменьшает эффективность антигипертензивной и бронхолитической терапии, что усложняет ведение пациентов [53]. Масса исследований, проведенных на курящих пациентах, демонстрируют снижение эффективности лечения как ингаляционными, так и системными глюкокортикостероидами, а также уменьшение вероятности достижения контроля коморбидной бронхиальной астмы у пациентов с ХОБЛ [13].

В то время как связь курения с кардиоваскулярными заболеваниями и ХОБЛ сомнений не вызывает, данные эпидемиологических исследований о влиянии его на риск развития метаболического синдрома и ИР противоречивы. Так, мета-анализ, включивший 56691 участника, в целом выявил положительную связь между активным курением и риском МС (суммарный ОР 1,26; 95% ДИ 1,10-1,44), хотя 6 из 13 включенных исследований не показали достоверных результатов [54]. В другом исследовании при наблюдении 3385 участников был описан «протективный» эффект злостного курения (>10 сигарет в сутки) в отношении МС, инсулинорезистентности и СД как у женщин, так и у мужчин. По-видимому, это было связано со снижением массы тела под влиянием курения [7].

Воздействие сигаретного дыма на массу тела остается еще одной нерешенной проблемой. Одни исследователи сообщают о более низких значениях индекса массы тела у активных курильщиков и о постепенном увеличении веса после прекращения курения при 10-летнем наблюдении [55]. Другие авторы говорят о положительной ассоциации между курением и ожирением, причем в последнее время появляются данные об общих генетических факторах, лежащих в основе ожирения и приверженности к курению [56]. Кроме того, в исследовании SAPALDIA выявлено, что воздействие табачного дыма повышает риск развития СД и нарушения толерантности к глюкозе даже у никогда не куривших лиц (у пассивных курильщиков) на 50%. При этом наблюдается дозозависимый эффект [57].

Роль системного воспаления, оксидативного стресса и гипоксии при сочетании ХОБЛ и кардиометаболического синдрома

Ключевую роль в патогенезе ХОБЛ играет воспалительный процесс, индуцированный табачным дымом или другими факторами (аэрополлютанты, вирусы, бактерии) и опосредуемый нейтрофилами, альвеолярными макрофагами и цитотоксическими Т-лимфоцитами. Эпицентром воспаления при ХОБЛ является бронхолегочная система. Оттуда воспалительные цитокины и оксиданты переходят в системный кровоток («spill over» эффект — эффект «перелива», «перетекания»), приводя к развитию

системной воспалительной реакции [58-60], ассоциированной с эндотелиальной дисфункцией, нарушением реологии крови и гемокоагуляции [61], формированием и прогрессированием атеротромбоза [62], нарушениями липидного и углеводного обменов [11, 30]. Кроме того, выдвинута гипотеза, что ХОБЛ следует рассматривать как системное заболевание с аутоиммунным компонентом [15, 63].

В период обострения ХОБЛ отмечается усиление воспаления и системного оксидативного стресса, что приводит к увеличению содержания лейкоцитов, острофазовых белков и цитокинов — С-реактивного белка, фибриногена, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6. Также накапливаются продукты перекисного окисления липидов и окисленные липопротеины низкой плотности. Это воздействует на системные кровеносные сосуды в двух направлениях:

- 1) повышение проницаемости, активация и дисфункция эндотелия;
- 2) активация и дестабилизация атеросклеротических бляшек (увеличение содержания пенистых клеток и липидов в бляшке, пролиферация гладкомышечных клеток, повышение экспрессии молекул адгезии и рекрутирование моноцитов, тромбоцитов в бляшку, усиление активности протеиназ и истончение фиброзной капсулы).

Эти процессы содействуют тромбообразованию и повышению риска кардиоваскулярных катастроф [60]. Поэтому сегодня цитокиновый статус считается серьезным предиктором неблагоприятных сердечнососудистых исходов [64].

Опубликованные в 2018 г. результаты исследования SUMMIT (Study to Understand Mortality and Morbidity), включившего 16485 участников из 43 стран, показали, что риск сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта) в течение 30 дней после обострения ХОБЛ возрастает в 3,8 раза и остается повышенным в 1,8 раза в течение последующего года [65]. С учетом сказанного ряд авторов предлагает рассматривать ХОБЛ в качестве независимого фактора риска развития ИБС и предиктора смертности от инфаркта миокарда.

Кроме того, хроническое системное воспаление является важным патогенетическим звеном, связывающим ХОБЛ и МС [66, 67]. Обязательный компонент МС — абдоминальное ожирение, которое сопровождается воспалением висцеральной жировой ткани (ВЖТ). Хорошо известно, что ВЖТ является гормонально активной и вырабатывает более 250 адипокинов, принимающих участие в метаболических процессах, локальных и системных воспалительных реакциях, атерогенезе и тромбообразовании, регуляции артериального давления и функции разных органов. Провоспалительной активностью обладают многие из продуцируемых ВЖТ адипокинов: ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-18, резистин, ретинолсвязывающий протеин-4,

липокалин-2, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа и т.д. [68, 69].

Известно, что при сочетании ХОБЛ с МС или ожирением наблюдалось увеличение содержания провоспалительных цитокинов по сравнению с изолированной патологией [45, 70]: уровни $\Phi HO-\alpha$ и ИЛ-8 повышались на 38%, ИЛ-6 — на 28% [14], причем концентрации ИЛ-6 и ФНО-а коррелировали со степенью бронхиальной обструкции [70]. В трехлетнем многоцентровом наблюдательном исследовании ECLIPSE, включившем 2747 больных, маркеры системного воспаления определялись у 16% больных ХОБЛ. При этом пациенты с признаками системного воспаления имели избыточную массу тела со средними значениями ИМТ 29,4 кг/м², тогда как пациенты без персистирующего системного воспаления — 25,6 кг/м². Также системное воспаление было ассоциировано с повышением летальности, частоты обострений и сопутствующих заболеваний (ССЗ, АГ, сахарный диабет) [71, 72].

Повышенный окислительный стресс, индуцированный табакокурением, является ключевой особенностью ХОБЛ, которая также связана с КМС. Некоторые исследователи полагают, что оксидативный стресс становится движущей силой цереброваскулярной дисфункции и может независимо увеличивать риск инсульта при ХОБЛ [73].

При МС оксидативный стресс в основном возникает вследствие активации специфических биохимических путей (например, окислительного метаболизма в митохондриях), истощения клеточных антиоксидантных механизмов, а также перекисного окисления липидов, которое характерно для ожирения. В связи с провоспалительной природой ожирения было высказано предположение, что наличие окислительного стресса является наиболее вероятным звеном повышенного риска сердечно-сосудистой коморбидности при ХОБЛ и МС [36].

Кроме того, существуют данные о том, что длительный оксидативный стресс, вызванный курением, способствует развитию инсулинорезистентности и диабета. Окислительные свойства сигаретного дыма не только имеют решающее значение для развития ХОБЛ, но и являются независимым и модифицируемым фактором риска МС [74]. Однако само курение сигарет не признано связующим звеном между ХОБЛ и МС [75], что указывает на необходимость дальнейших исследований в этой области. В свою очередь, окислительный стресс, характерный для МС, может вызвать дальнейшее ухудшение функции легких, активируя воспаление [76].

Также среди факторов, способствующих развитию ожирения и КМС при ХОБЛ, существенное значение имеют низкая физическая активность и нарушения питания. Для пациентов с ХОБЛ характерно снижение физической активности, что усугубляется при наличии сопутствующего МС [77, 78]. Больным

ХОБЛ с ожирением требуется повышенное мышечное усилие для поддержания вентиляции во время физической нагрузки, чтобы преодолеть серьезные механические ограничения при дыхании. В результате у этих пациентов наблюдается более тяжелая одышка при физической нагрузке по сравнению с больными ХОБЛ без ожирения [79]. Таким образом, ограничение физической активности при ХОБЛ может способствовать повышению веса и ожирению, тем самым предрасполагая к развитию МС. В свою очередь, МС ведет к дальнейшему снижению толерантности к физическим нагрузкам, что способствует прогрессированию функциональных нарушений и тяжести ХОБЛ.

Пациенты с ХОБЛ подвержены постоянной или интермиттирующей гипоксии; она индуцирует усиление системного воспаления, окислительного стресса, образование пенистых клеток и экспрессии молекул адгезии сосудистым эндотелием, что может способствовать прогрессированию метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний. Хроническая гипоксия также способствует ремоделированию легочных сосудов и дисфункции эндотелия легочной артерии. Кроме того, воздушные ловушки во время физической нагрузки (динамическая гиперинфляция) могут привести к компрессии легочных артерий и развитию легочной гипертензии [80].

Роль ускоренного старения при сочетании ХОБЛ и кардиометаболического синдрома

Наше понимание биологических механизмов, которые связывают ХОБЛ и различные формы кардиометаболического синдрома, значительно улучшилось за последнее десятилетие. Процессы, сопровождающие ускоренное старение, представляют собой еще один механизм взаимосвязи между ХОБЛ и ССЗ. Укорочение теломер, старение альвеолярных клеток и снижение клеточной пролиферации были зарегистрированы у пациентов с ХОБЛ [81]. Механизмы преждевременного старения участвуют и в патогенезе атеросклероза. Клеточное старение эндотелия играет роль в развитии эндотелиальной дисфункции и атерогенезе. Укороченная длина теломер лейкоцитов ассоциирована с повышением сосудистой жесткости, что является предиктором будущих сердечнососудистых событий. Появившиеся наблюдения о повышенной артериальной жесткости у больных ХОБЛ по сравнению с сопоставимыми по возрасту и статусу курения лицами [82, 83] привели к гипотезе о том, что ХОБЛ связана с деградацией эластина как в легких (где это приводит к эмфиземе), так и в сосудистой системе (где это приводит к повышению жесткости артерий) [84]. Артериальная жесткость служит интегральным показателем коронарной, цереброваскулярной патологии и заболевания периферических артерий и оценивается путем измерения скорости пульсовой волны. Этот показатель тесно связан с сердечно-

12

сосудистой смертностью в общей популяции и представляет интерес в качестве прогностического маркера риска ССЗ при ХОБЛ [85]. Обусловленное деградацией эластина снижение эластической отдачи легких может дополнительно способствовать развитию легочной артериальной гипертензии и дисфункции правого желудочка при ХОБЛ.

Основной причиной деградации эластина считается дисбаланс в системе «протеазы/антипротеазы». Некоторые внеклеточные матриксные металлопротеиназы (ММП), в частности ММП-2 и ММП-9, вовлечены в патогенез как ХОБЛ, так и атеросклероза, поэтому усиление экспрессии этих протеаз может объяснить повышенный риск ССЗ при ХОБЛ. Поскольку увеличение сосудистой жесткости также является важным маркером старения, можно предположить, что этот путь повышения сердечно-сосудистого риска имеет особое значение для пожилых пациентов, особенно при эмфизематозном фенотипе ХОБЛ [80].

В последние годы появились доказательства, что ускоренное старение легочной ткани и сосудистого эндотелия может быть связано с дефектной функцией некоторых антивозрастных молекул, таких как сиртуин-1 и FOXO-белки, вероятно, вызванной повышенным окислительным стрессом [86]. В перспективе эти общие молекулярные пути могут служить терапевтическими мишенями для предотвращения прогрессирования как ХОБЛ, так и сочетанных с ней сопутствующих ССЗ.

Старение является одним из основных факторов, способствующих развитию КМС, поскольку с возрастом нарастает распространенность совокупности сердечно-сосудистых и метаболических факторов риска, составляющих этот синдром. Еще один признак старения—снижение синтеза половых гормонов. Гипогонадизм, возникающий при уменьшении уровня тестостерона в сыворотке крови, часто ассоциируется со старением и хроническими заболеваниями.

Распространенность гипогонадизма у больных ХОБЛ колеблется от 22 до 69% и ассоциируется с рядом других системных проявлений, включая остеопороз, депрессию и мышечную слабость [87]. К потенциальным причинам гипогонадизма при ХОБЛ, наряду со старением, относят системную гипоксию, гиперкапнию и глюкокортикоидную терапию, причем основным драйвером является системное воспаление.

С другой стороны, старение, мышечная слабость, системная гипоксия, употребление глюкокортикоидов и системное воспаление также представляют собой патогенные сигналы для МС. В трехлетнем исследовании 1296 пациентов мужского пола с разными стадиями ХОБЛ было показано, что низкий уровень тестостерона коррелирует с более высоким ИМТ (коэффициент корреляции Спирмена R=-0,47), хотя связей между уровнем тестостерона и объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду ($O\PhiB_1$) не было обнаружено [88]. Гипогонадизм тесно ассоции-

рован с МС и риском развития СД вследствие неблагоприятного изменения состава тела с накоплением жировой ткани при одновременном уменьшении мышечной массы, что сопровождается снижением чувствительности к инсулину, мышечной силы и способности к потреблению кислорода. Со своей стороны, МС также способствует развитию гипогонадизма. Эти данные свидетельствуют, что уровень тестостерона может играть ключевую роль в развитии МС, особенно у пожилых пациентов с ХОБЛ [89].

Женские половые гормоны, по-видимому, также влияют на физиологию легких. Об этом свидетельствуют эксперименты на мышах, показавшие, что хроническое воздействие табачного дыма вызывает эмфизематозные изменения у самок быстрее, чем у самцов. Частично это объясняется способностью эстрадиола повышать экспрессию ферментов системы цитохрома P450, что, в свою очередь, делает женские легкие более восприимчивыми к окислительному повреждению в ответ на сигаретный дым [90].

Таким образом, биологические медиаторы МС и ускоренного старения включают гипогонадизм, саркопеническое ожирение, инсулинорезистентность с эктопическим накоплением жира, изменения метаболизма магния и витамина D, системное воспаление и воспаление висцеральной жировой ткани, укорочение длины теломер, эпигенетические нарушения, изменения циркадного ритма и др. [90, 91].

Инсулинорезистентность — интегральный показатель кардиометаболического риска у больных хронической обструктивной болезнью легких

Инсулинорезистентность (ИР) признана одним из ведущих среди многих патогенетических механизмов СД 2-го типа [30]. ИР представляет собой неспособность инсулина стимулировать нормальное поглощение глюкозы тканями-мишенями, т.е. жировой тканью и мышцами [6]. Снижение чувствительности к инсулину приводит к нарушению функции эндотелиоцитов. Это способствует изменениям структуры и размера частиц липопротеинов, функциональным и структурным изменениям сердца, сосудов системы макро- и микроциркуляции, а также формированию протромботического состояния [92]. Сочетание ИР с индуцируемой ею компенсаторной хронической гиперинсулинемией становится пусковым механизмом формирования ряда метаболических нарушений, которые рассматриваются в качестве самостоятельных факторов риска развития и прогрессирования ССЗ. Известно, что наличие СД 2-го типа ассоциируется с увеличением риска смерти как во время госпитализации по поводу острой декомпенсации ХСН (в 1,7 раза), так и в течение ближайших 5 лет после выписки (в 1,3 раза) [93].

Согласно литературным данным, среди госпитализированных больных с ХОБЛ частота выявления СД достигает 14–20% случаев [94, 95]. С одной сто-

роны, установлено, что СД 2-го типа преимущественно ассоциируется с бронхитическим фенотипом ХОБЛ [95]. С другой стороны, и ХОБЛ встречается у больных СД чаще, чем в общей популяции, — до 35,8% обследованных [48, 51]. По данным некоторых исследований, гиперинсулинемия выявляется у 57,5% больных ХОБЛ [44]. Установлено, что гипоксия, характерная для пациентов с ХОБЛ, способствует снижению чувствительности к инсулину, интенсивному липолизу и развитию нарушения толерантности к глюкозе. В работе Ю.В. Самулеевой и соавт. [96] установлена четкая корреляция между индексом инсулинорезистентности HOMA-IR и сатурацией кислорода. К сожалению, крупномасштабных исследований по изучению ИР у больных ХОБЛ не проводилось.

Учеными выявлена обратная корреляция между форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ), ОФВ, и параметрами ИР [94, 97]. По данным ряда исследователей, ИР при заболеваниях легких развивается вследствие гипоксии, окислительного стресса, активации адипонектина и становится связующим звеном между снижением легочной функции и развитием сердечно-сосудистых осложнений [7, 63]. ИР способствует развитию воспалительного процесса за счет повышения уровня свободных жирных кислот и нарушения противовоспалительных свойств инсулина [67].

Многие авторы указывают, что ХОБЛ на фоне СД 2-го типа протекает заметно тяжелее: более выражены признаки дыхательной недостаточности, чаще наблюдаются обострения, быстрее развивается легочное сердце, значительно ухудшается качество жизни пациентов [30, 58]. Наличие СД при ХОБЛ увеличивает частоту визитов к врачу, оказания неотложной помощи и госпитализаций. Установлено значительное повышение смертности больных ХОБЛ при плохом контроле гликемии [51]. Даже при стихании бронхообструктивного синдрома на фоне терапии сахарный диабет во многих случаях остается декомпенсированным [44]. Высокий уровень гликемии у госпитализированных больных ХОБЛ приводит к удлинению сроков стационарного лечения, способствует частому присоединению грамотрицательной инфекции, росту госпитальной смертности [98]. По данным S.H. Kim и соавт. [99], своевременное назначение пероральных сахароснижающих препаратов может улучшать состояние пациентов, а также обеспечивать повышение параметров функции внешнего дыхания, прежде всего ФЖЕЛ. У больных с сочетанием ХОБЛ и СД 2-го типа — более выраженная гипоксемия и более тяжелая легочная гипертензия в сравнении с больными с изолированным течением ХОБЛ [44]. По данным G.L. Kinney и соавт. [100], и ХОБЛ, и СД приводят к снижению легочной функции по нескольким показателям, в том числе по параметрам спирометрии и уменьшению дистанции, пройденной в 6-минутном тесте.

Сочетание ХОБЛ и СД 2-го типа сопровождается учащением и более тяжелым течением ИБС, хронической сердечной недостаточности и АГ. Легкие обладают обширным микроциркуляторным руслом, участвующим во всех видах обмена веществ, в том числе липидном и углеводном [58]. Взаимное неблагоприятное влияние ХОБЛ и СД может быть объяснено повышением воспалительных медиаторов (ФНО-а, ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ). В работе С.А. Недомолкиной и соавт. [51] показана прямая зависимость цитокинового статуса от целевых показателей гликемического контроля (по показателю гликозилированного гемоглобина) у больных с ХОБЛ и СД.

Существенную роль в коморбидном течении ХОБЛ и СД играет развитие микроангиопатии сосудов легких. Специфическим рентгеноморфологическим (по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки) признаком ХОБЛ в сочетании с СД 2-го типа и самого СД 2-го типа является «четкообразная» форма сосудов легких [58]. Кроме того, диабетическая микроангиопатия у больных ХОБЛ затрагивает и легочные сосуды мелкого калибра; это играет немаловажную роль в прогрессировании бронхолегочной патологии [31].

Согласно К.А. Вютрих и соавт. [14], существует четыре основных механизма повреждения бронхолегочной системы при СД. Первый — неэнзиматическое гликозилирование коллагена и эластина легких конечными продуктами гликозилирования, связанными с хронической гипергликемией, что в итоге приводит к нарушению эластичности легких и развитию пневмосклероза. Второй механизм сводится к утолщению базальной пластинки альвеолярного эпителия и формированию микрососудистых изменений в легочных капиллярах, приводящих к снижению объема крови в капиллярной системе и угнетению диффузионной способности легких. Третий механизм связан с развитием автономной нейропатии, влияющей на диафрагмальный нерв, что приводит к снижению тонуса диафрагмы. Четвертый механизм — это гиперинсулинемия и гипергликемия, которая приводит к повышению уровня глюкозы в поверхностной жидкости дыхательных путей, что является благоприятным условием для развития патогенных микроорганизмов. Повышение бактериальной колонизации приводит к увеличению числа обострений ХОБЛ и неблагоприятных исходов заболевания.

По мнению Y. Kasirye и соавт. [98], дальнейшие исследования с оценкой доз ГКС, динамики спирометрических параметров и т.д. у госпитализированных пациентов с ХОБЛ и СД будут способствовать более глубокому осмыслению механизмов коморбидности и взаимного отягощения, что поможет оптимизировать тактику ведения больных коморбидной ХОБЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца являются наиболее распространенными и значимыми заболеваниями современности. В настоящее время наблюдается все более частое коморбидное течение этих патологий, что связано с общими механизмами развития и прогрессирования, а также с наличием универсальных факторов риска.

Присоединение метаболического синдрома к ХОБЛ связано с персистирующим влиянием системного воспалительного процесса на формирование гипоксии, инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, эндотелиальной дисфункции. В условиях коморбидности ХОБЛ и метаболического синдрома наблюдается распространенное, мультифокальное повреждение сосудистого русла, что способствует развитию АГ, ИБС и их фатальных осложнений. Существенная роль в этом процессе принадлежит системной воспалительной реакции, в которой участвует не только бронхолегочная система, но и висцеральная жировая ткань, вырабатывающая множество адипокинов, которые поддерживают прогрессирование метаболических и кардиоваскулярных поражений.

Несмотря на большой объем накопленных данных, на сегодняшний день не изучены молекулярноклеточные механизмы воспаления при коморбидном течении ХОБЛ.

Разработка пациент-ориентированных схем лечения коморбидной патологии и отдельных ее составляющих с целью предотвратить неблагоприятные исходы является актуальной проблемой внутренней медицины.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- **1.** Верткин А.Л. Пациент с хронической обструктивной болезнью легких на приеме у терапевта (часть I). Амбулаторный прием 2017; 1: 48–56. Vertkin A.L. A patient with chronic obstructive pulmonary disease at a physician's appointment (part I). Ambulatornyy priem 2017; 1: 48–56.
- **2.** Foumani A.A., Neyaragh M.M., Ranjbar Z.A., Leyli E.K., Ildari S., Jafari A. Waist circumference and spirometric measurements in chronic obstructive pulmonary disease. *Osong Public Health Res Perspect* 2019; 10(4): 240–245, https://doi.org/10.24171/j.phrp.2019. 10.4.07.
- **3.** Breyer M. K., Spruit M. A., Hanson C. K., Franssen F. M., Vanfleteren L. E., Groenen M.T., Bruijnzeel P. L., Wouters E. F., Rutten E. P. Prevalence of metabolic syndrome in COPD patients and its consequences. *PLoS One* 2014; 9(6): e98013, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098013.

- **4.** Díez-Manglano J., Barquero-Romero J., Almagro P., Cabrera F.J., López García F., Montero L., Soriano J.B.; Working Group on COPD; Spanish Society of Internal Medicine. COPD patients with and without metabolic syndrome: clinical and functional differences. *Intern Emerg Med* 2014; 9(4): 419–425, https://doi.org/10.1007/s11739–013–0945–7.
- **5.** Kaplan N. M. The deadliy quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hipertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149(7): 1514–1520, https://doi.org/10.1001/archinte.149.7.1514.
- **6.** Reaven G. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37(12): 1595–1607, https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595.
- **7.** Piazzolla G., Castrovilli A., Liotino V., Vulpi M.R., Fanelli M., Mazzocca A., Candigliota M., Berardi E., Resta O., Sabbà C., Tortorella C. Metabolic syndrome and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): The interplay among smoking, insulin resistance and vitamin D. *PLoS One* 2017; 12(10): e0186708, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186708.
- **8.** Kastorini C. M., Panagiotakos D. B., Georgousopoulou E. N., Laskaris A., Skourlis N., Zana A., Chatzinikolaou C., Chrysohoou C., Puddu P. E., Tousoulis D., Stefanadis C., Pitsavos C.; ATTICA Study Group. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26(3): 223–231.
- **9.** Овчаренко С. И. Терапия ХОБЛ у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. *Поликлиника* 2018; 2: 19–22. Ovcharenko C. I. COPD therapy in patients with concomitant cardiovascular pathology. *Poliklinika* 2018; 2: 19–22.
- **10.** Kostikas K., Rhee C. K., Hurst J. R., Agostoni P., Cao H., Fogel R., Jones R., Kocks J. W.H., Mezzi K., Wan Yau Ming S., Ryan R., Price D. B. Adequacy of therapy for people with both COPD and heart failure in the UK: historical cohort study. *Pragmat Obs Res* 2020; 11: 55–66, https://doi.org/10.2147/POR.S250451.
- 11. Малыхин Ф. Т. Особенности течения, диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких у пожилых пациентов с сопутствующей патологией. Медицинский вестик 2018; 13: 1–16. Malykhin F. T. Features of the course, diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients with concomitant pathology. Meditsinskiy vestnik 2018; 13: 1–16.
- **12.** Авдеев С. Н. Клинические рекомендации Российского респираторного общества: алгоритм ведения больных ХОБЛ. *Терапия* 2017; 4: 102–106. Avdeev S. N. Clinical guidelines of the Russian Respiratory Society: an algorithm for managing COPD patients. *Terapiva* 2017; 4: 102–106.
- **13.** Российское респираторное общество. *Хроническая* обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. М; 2018; 76 с. Russian Respiratory Society. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh. Klinicheskie rekomendatsii [Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical recommendations]. Moscow; 2018; 76 р.
- **14.** Вютрих К.А., Куколь Л.В., Лазик В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и метаболический синдром: состояние проблемы (литературный обзор). Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина 2017; 12(Вып. 1.): 18–30. Viutrikh К.А., Kukol L.V., Lasik V.V. Chronic obstructive pulmonary disease and the metabolic syndrome: the state of the problem (review). Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Medicina 2017; 12(Вып. 1.): 18–30.
 - 15. Ульянова М.И. Гендерные аспекты клиники и лечения

- больных хронической обструктивной болезнью легких и анемией. Дисс. ... канд. мед. наук. Воронеж; 2017. Ul'yanova M.I. Gendernye aspekty kliniki i lecheniya bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh i anemiey. Dis. ... kand. med. nauk [Gender aspects of the clinic and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and anemia. PhD Thesis]. Voronezh; 2017.
- **16.** Гельцер Б.И., Курпатов И.Г., Котельников В.Н., Заяц Ю.В., Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и ишемического инсульта. *Клиническая медицина* 2018; 1: 5–12. Gel'tser B.I., Kurpatov I.G., Kotel'nikov V.N., Zayats Yu.V. Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic stroke. *Klinicheskaya meditsina* 2018; 1: 5–12.
- **17.** Pirina P., Zinellu E., Martinetti M., Spada C., Piras B., Collu C., Fois A. G.; COPD-HF Study Group. Treatment of COPD and COPD-heart failure comorbidity in primary care in different stages of the disease. *Prim Health Care Res Dev* 2020; 21: e16, https://doi.org/10.1017/S1463423620000079.
- **18.** Верткин А.Л., Скотников А.С., Тихоновская Е.Ю., Оралбекова Ж.М., Губжокова О.М. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления. *Русский медицинский журнал* 2014; 11: 811. Vertkin A.L., Skotnikov A.S., Tikhonovskaya E. Yu., Oralbekova Zh.M., Gubzhokova O.M. Comorbidity in patients with the chronic obstructive pulmonary disease: the role of chronic systemic inflammation and clinical pharmacological niches of roflumilast. *Russkij medicinskij zurnal* 2014; 11: 811.
- 19. Исаева Я.В., Будневский А.В., Малыш Е.Ю. Системный подход к реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких и метаболическим синдромом. Успехи современного естествознания 2015; 4: 38–41. Isaeva Ya.V., Budnevskiy A.V., Malysh E. Yu. A systematic approach to the rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome. Uspehi sovremennogo estestvoznania 2015; 4: 38–41.
- **20.** Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Русский медицинский журнал 2014; 5: 331–342. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Russkij medicinskij zurnal 2014; 5: 331–342.
- **21.** Schnell K., Weiss C. O., Lee T., Krishnan J. A., Leff B., Wolff J. L., Boyd C. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES1999–2008. *BMC Pulm Med* 2012; 12: 26, https://doi.org/10.1186/1471–2466–12–26.
- **22.** Акрамова Э. Г. Проблемы диагностики коморбидных форм хронической обструктивной болезни легких. *Научное обозрение. Медицинские науки* 2016; 3: 5–22. Akramova E. G. Problems finding comorbid forms of chronic obstructive pulmonary disease. *Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki* 2016; 3: 5–22.
- **23.** Worth H., Buhl R., Criée C.P., Kardos P., Mailänder C., Vogelmeier C. The 'real-life' COPD patient in Germany: The DACCORD study. *Respir Med* 2016; 111: 64–71, https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.12.010
- **24.** Cui H., Miao D. M., Wei Z. M., Cai J. F., Li Y., Liu A. M., Li F. Prevalence of cardiovascular disease in subjects hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease in Beijing from 2000 to

- 2010. *J Geriatr Cardiol* 2012; 9(1): 5–10, https://doi.org/10.3724/SP. J.1263.2012.00005.
- **25.** Finkelstein J., Cha E., Scharf S. M. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 337–349, https://doi.org/10.2147/copd.s6400.
- **26.** Onishi K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease. *J Cardiol* 2017; 70(2): 128–134, https://doi.org/10.1016/j. iicc.2017.03.001.
- **27.** Triest F.J.J., Studnicka M., Franssen F.M.E., Vollmer W.M., Lamprecht B., Wouters E.F.M., Burney P.G.J., Vanfleteren L.E.G.W. Airflow obstruction and cardio-metabolic comorbidities. *COPD*2019; 16(2): 109–117, https://doi.org/10.1080/15412555.2019.1614550.
- **28.** Soumagne T., Guillien A., Roche N., Annesi-Maesano I., Andujar P., Laurent L., Jouneau S., Botebol M., Laplante J. J., Dalphin J. C., Degano B. In patients with mild-to-moderate COPD, tobacco smoking, and not COPD, is associated with a higher risk of cardiovascular comorbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15: 1545–1555, https://doi.org/10.2147/COPD.5253417.
- **29.** Зафираки В.К., Скалецкий К.В., Намитоков А.М., Шульженко Л.В., Космачева Е.Д., Першуков И.В. Прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после чрескожных коронарных вмешательств у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология* 2020; 60(5): 115–122, https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n1020. Zafiraki V.K., Skaletsky K.V., Namitokov A.M., Shulzhenko L.V., Kosmacheva E.D., Pershukov I.V. Prediction of long-term adverse cardiovascular events after percutaneous coronary interventions in patients with coronary artery disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologiia* 2020; 60(5): 115–122, https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n1020.
- **30.** Будневский А.В., Овсянников Е.С., Лабжания Н.Б. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома: патофизиологические и клинические особенности. *Терапевтический архив* 2017; 89(1): 123–127. Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S., Labzhania N.B. Chronic obstructive pulmonary disease concurrent with metabolic syndrome: Pathophysiological and clinical features. *Terapevticheskij arhiv* 2017; 89(1): 123–127.
- **31.** Айсанов З.Р., Чучалин А.Г., Калманова Е.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. *Кардиология* 2019; 59(85): 24–36, https://doi.org/10.18087/cardio.2572. Aisanov Z.R., Chuchalin A.G., Kalmanova E.N. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity. *Kardiologiia* 2019; 59(85): 24–36, https://doi.org/10.18087/cardio.2572.
- **32.** Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2020. URL: https://goldcopd.org/.
- **33.** Figueira Gonçalves J. M., Dorta Sánchez R., Rodri Guez Pérez M. D.C., Viña Manrique P., Díaz Pérez D., Guzmán Saenz C., Palmero Tejera J. M., Pérez Rodríguez A., Pérez Negrín L. Cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Canary Islands (CCECAN study). *Clin Investig Arterioscler* 2017; 29(4): 149–156, https://doi.org/10.1016/j.arteri. 2017.01.003.
 - 34. Park J. H., Lee J. K., Heo E. Y., Kim D. K., Chung H. S. The effect of

- obesity on patients with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from KNHANES2010 to 2012. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 757–763, https://doi.org/10.2147/COPD.S126192.
- **35.** Vozoris N. T., O'Donnell D. E. Prevalence, risk factors, activity limitation and health care utilization of an obese, population-based sample with COPD. *Can Respir J* 2012; 19(3): e18–e24, https://doi.org/10.1155/2012/732618.
- **36.** Chan S. M.H., Selemidis S., Bozinovski S., Vlahos R. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): clinical significance and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther* 2019; 198: 160–188, https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.02.013.
- **37.** Choi H. S., Rhee C. K., Park Y. B., Yoo K. H., Lim S. Y. Metabolic syndrome in early chronic obstructive pulmonary disease: gender differences and impact on exacerbation and medical costs. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 2873–2883, https://doi.org/10.2147/COPD.S228497.
- **38.** Viglino D., Martin M., Piché M. E., Brouillard C., Després J. P., Alméras N., Tan W. C., Coats V., Bourbeau J., Pépin J. L., Maltais F.; CanCOLD Collaborative Research Group and the Canadian Respiratory Research Network. Metabolic profiles among COPD and controls in the CanCOLD population-based cohort. *PLoS One* 2020; 15(4): e0231072, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231072.
- **39.** Rabe K. F., Hurst J. R., Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev* 2018; 27(149): 180057, https://doi.org/10.1183/16000617.0057–2018.
- **40.** Rabe K.F. Treating COPD The TORCH Trial, P Values, and the Dodo. *New Engl J Med* 2007; 356(8): 851–854, https://doi.org/10.1056/NEJMe068307.
- **41.** Aisanov Z., Khaltaev N. Management of cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Thorac Dis* 2020; 12(5): 2791–2802, https://doi.org/10.21037/jtd.2020.03.60.
- 42. Ткаченко О.А., Нарышкина С.В. Ожирение, метаболические нарушения и артериальная гипертония у больных хронической обструктивной болезнью легких: современные представления о коморбидности (обзор литературы). Бюллетень физиологии и патологии дыхания 2016; 59: 109–118. Tanchenko О.А., Naryshkina S.V. Obesity, metabolic disorders and arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: current understanding of comorbidity (literature review). Bulleten' fiziologii i patologii dyhania 2016; 59: 109–118.
- **43.** Pasha M., Shivalingaswamy S., Mohan R. K.N., Gayathri D. H.J., Anshum A., Mantha S. P., Sujith H. Metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Adv Med* 2018; 5(3): 597–603, http://doi.org/10.18203/2349–3933.ijam20182109.
- **44.** Ромашов Б. Б., Чернов А. В., Полякова Н. В. Хроническая обструктивная болезнь легких на фоне состояния инсулинорезистентности. *Молодой ученый* 2015; 14: 80–83. Romashov B. B., Chernov A. V., Polyakova N. V. Chronic obstructive pulmonary disease with insulin resistance. *Molodoj uchenyj* 2015; 13: 310–314.
- **45.** Ji Z., de Miguel-Díez J., Castro-Riera C.R., Bellón-Cano J.M., Gallo-González V., Girón-Matute W.I., Jiménez-García R., Lópezde Andrés A., Moya-Álvarez V., Puente-Maestu L., Hernández-Vázquez J. Differences in the outcome of patients with COPD according to body mass index. *J Clin Med* 2020; 9(3):710, http://doi.org/10.3390/jcm9030710.
 - 46. Guo Y., Zhang T., Wang Z. Yu F., Xu Q., Guo W., Wu C., He J. Body

- mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(28): e4225, http://doi.org/10.1097/MD.0000000000004225.
- **47.** Spelta F., Fratta Pasini A.M, Cazzoletti L., Ferrari M. Body weight and mortality in COPD: focus on the obesity paradox. *Eat Weight Disord* 2018; 23(1): 15–22, http://doi.org/10.1007/s40519–017–0456-z.
- **48.** Hsu I.L, Lu C.L., Li C.C., Tsai S.H., Chen C.Z., Hu S.C., Li C.Y. Population-based cohort study suggesting a significantly increased risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 138: 66–74, http://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.01.037.
- **49.** Намитоков А.М. Клинико-функциональные особенности и прогноз острого коронарного синдрома в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Краснодар; 2017. Namitokov A.M. Kliniko-funktsional'nye osobennosti i prognoz ostrogo koronarnogo sindroma v sochetanii s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Clinical and functional features and prognosis of acute coronary syndrome in combination with chronic obstructive pulmonary disease. PhD Thesis]. Krasnodar; 2017.
- **50.** Куценко М.А., Чучалин А.Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. Русский медицинский журнал 2014; 22(5): 389–392. Kutsenko M.A., Chuchalin A.G. Comorbidity paradigm: syntropy of COPD and IHD. Russkij medicinskij zurnal 2014; 22(5): 389–392.
- **51.** Недомолкина С. А., Золоедов В. И., Великая О. В. Цитокины у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Здоровье и образование в XXI веке* 2018; 20(2): 75–78, https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-2. Nedomolkina S. A., Zoloedov V. I., Velikaya O. V. Cytokines in patients with COPD combined with diabetes mellitus 2 type. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke* 2018; 20(2): 75–78, https://doi.org/10.26787/nyd-ha-2226-7425-2018-20-2.
- **52.** Yuan S., Xue H. L., Yu H. J., Huang Y., Tang B. W., Yang X. H., Li Q. X., He Q. Q. Cigarette smoking as a risk factor for type 2 diabetes in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Public Health (Oxf)* 2019; 41(2): e169-e176, https://doi.org/10.1093/pubmed/fdy106.
- **53.** Малявин А. Г., Мартынов А. И. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией. Национальные клинические рекомендации комитета экспертов PHMOT. М; 2017. Malyavin A. G., Martynov A. I. Diagnostika i lechenie patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh i arterial'noy gipertenziey. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii komiteta ekspertov RNMOT [Diagnosis and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. National clinical recommendations of the committee of experts of the Russian Scientific Medical Society of Therapists]. Moscow; 2017.
- **54.** Sun K., Liu J., Ning G. Active smoking and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2012; 7(10): e47791, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047791.
- **55.** Veldheer S., Yingst J., Zhu J., Foulds J. Ten-year weight gain in smokers who quit, smokers who continued smoking and never smokers in the United States, NHANES2003–2012. *Int J*

- Obes (Lond) 2015; 39(12): 1727–1732, https://doi.org/10.1038/ijo.2015.127.
- **56.** Wills A.G., Hopfer C. Phenotypic and genetic relationship between BMI and cigarette smoking in a sample of UK adults. *Addict Behav* 2019; 89: 98–103, https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.09.025.
- **57.** Eze I. C., Schaffer E., Zemp E., von Eckardstein A., Turk A., Bettschart R., Schindler C., Probst-Hensch N. Environmental tobacco smoke exposure and diabetes in adult never-smokers. *Environ Health* 2014; 13: 74, https://doi.org/10.1186/1476-069X-13-74.
- **58.** Кобылянский В.И. Нарушение углеводного обмена при хронической обструктивной болезни легких. Клиническая медицина 2016; 94(6): 405–410. Kobylyanskiy V.I. Impaired carbohydrate metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. Klinicheskaa medicina 2016; 94(6): 405–410.
- **59.** Кароли Н. А., Бородкин А. В., Ребров А. П. Диагностика хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина* 2015; 5: 50–56. Karoli N. A., Borodkin A. V., Rebrov A. P. Diagnosis of chronic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina* 2015; 5: 50–56.
- **60.** van Eeden S. F., Sin D. D. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: A lung and systemic process. *Can Respir J* 2013; 20(1): 27–29, https://doi.org/10.1155/2013/509130.
- **61.** Калюжин В.В., Сибирева О.Ф., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Ткалич Л.М., Милованова Т.А., Осихов И.А., Мурашев Б.Ю. Протромботический статус у пациентов с метаболическим синдромом: связь с воспалением. *Терапевтический архив* 2013; 10: 29–33. Kaliuzhin V.V., Sibireva O.F., Bespalova I.D., Kaliuzhina E.V., Tkalich L.M., Milovanova T.A., Osikhov I.A., Murashev B. Iu. Prothrombotic state in patients with metabolic syndrome: an association with inflammation. *Terapevticheskij arhiv* 2013; 10: 29–33.
- **62.** Провоторов В.М., Будневский А.В., Семенкова Г.Г., Шишкина Е.С. Провоспалительные цитокины при сочетании ИБС и ХОБЛ. Клиническая медицина 2015; 2: 5–9. Provotorov V.M., Budnevskiy A.V., Semenkova G.G., Shishkina E.S. Pro-inflammatory cytokines in combination with IHD and COPD. Klinicheskaa medicina 2015; 2: 5–9.
- **63.** Никитин В.А., Васильева Л.В., Толстых Е.М., Ноговицына А.С. Роль системного воспаления в развитии коморбидности при хронической обструктивной болезни легких. *Туберкулез и болезни легких* 2017; 95(6): 61–64, https://doi.org/10.21292/2075–1230–2017–95–6–61–66. Nikitin V.A., Vasilieva L.V., Tolstykh E.M., Nogovitsyna A.S. Role of systematic inflammation in the development of comorbidity in case of chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2017; 95(6): 61–64, https://doi.org/10.21292/2075–1230–2017–95–6–61–66.
- **64.** Bafadhel M., Russell R. E.K. Are COPD and cardiovascular disease fundamentally intertwined? *Eur Respir J* 2016; 47(5): 1307–1309, https://doi.org/10.1183/13993003.00399–2016.
- **65.** Kunisaki K. M., Dransfield M. T., Anderson J. A., Brook R. D., Calverley P. M.A., Celli B. R., Crim C., Hartley B. F., Martinez F. J., Newby D. E., Pragman A. A., Vestbo J., Yates J. C., Niewoehner D. E.; SUM-MIT Investigators. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events. A post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(1): 51–57, https://doi.org/10.1164/rccm.201711–22390C.
- **66.** Naseem S., Baneen U. Systemic inflammation in patients of chronic obstructive pulmonary disease with metabolic syndrome.

- *J Family Med Prim Care* 2019; 8(10): 3393–3398, https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_482_19.
- **67.** Baffi C. W., Wood L., Winnica D., Strollo P. J. Jr, Gladwin M. T., Que L. G., Holguin F. Metabolic syndrome and the lung. *Chest* 2016; 149(6): 1525–1534, https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.12.034.
- **68.** Cebron Lipovec N., Beijers R. J., van den Borst B., Doehner W., Lainscak M., Schols A. M. The prevalence of metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *COPD* 2016; 13(3): 399–406, https://doi.org/10.3109/15412555.20 16.1140732.
- **69.** Wouters E. F.M. Obesity and metabolic abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14(Suppl. 5): S389-S394, https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201705-371AW.
- **70.** Фалетрова С.В., Коршунова Л.В., Бельских Э.С. Клиникофункциональные особенности хронической обструктивной болезни легких у пациентов с ожирением. *Hayka молодых (Eruditio Juvenium)* 2018; 6(3): 439–447, https://doi.org/10.23888/HMJ201863439–447. Faletrova S.V., Korshunova L.V., Belskikh E. S. Clinical and functional features of chronic obstructive lung disease in patients with obesity. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)* 2018; 6(3): 439–447, https://doi.org/10.23888/HMJ201863439–447.
- **71.** Agustí A., Edwards L. D., Rennard S. I., MacNee W., Tal-Singer R., Miller B. E., Vestbo J., Lomas D. A., Calverley P. M., Wouters E., Crim C., Yates J. C., Silverman E. K., Coxson H. O., Bakke P., Mayer R. J., Celli B.; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012; 7(5): e37483, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037483.
- **72.** Faner R., Tal-Singer R., Riley J. H., Celli B., Vestbo J., Mac-Nee W., Bakke P., Calverley P. M., Coxson H., Crim C., Edwards L. D., Locantore N., Lomas D. A., Miller B. E., Rennard S. I., Wouters E. F., Yates J. C., Silverman E. K., Agusti A.; ECLIPSE Study Investigators. Lessons from ECLIPSE: a review of COPD biomarkers. *Thorax* 2014; 69(7): 666–672, https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204778.
- **73.** Austin V., Crack P. J., Bozinovski S., Miller A. A., Vlahos R. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? *Clin Sci (Lond)* 2016; 130(13): 1039–1050, https://doi.org/10.1042/CS20160043.
- **74.** Willi C., Bodenmann P., Ghali W.A., Faris P.D., Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298(22): 2654–2664, https://doi.org/10.1001/jama.298.22.2654.
- **75.** Cazzola M., Bettoncelli G., Sessa E., Cricelli C., Biscione G. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010; 80(2): 112–119, https://doi.org/10.1159/000281880.
- **76.** Cyphert T.J., Morris R.T., House L. M., Barnes T. M., Otero Y. F., Barham W. J., Hunt R. P., Zaynagetdinov R., Yull F. E., Blackwell T. S., McGuinness O.P. NF-κB-dependent airway inflammation triggers systemic insulin resistance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015; 309(9): R1144-R1152, https://doi.org/10.1152/ajpregu. 00442.2014.
- **77.** James B. D., Jones A. V., Trethewey R. E., Evans R. A. Obesity and metabolic syndrome in COPD: Is exercise the answer? *Chron Respir Dis* 2018; 15(2): 173–181, https://doi.org/10.1177/1479972317736294.

- **78.** Passey S. L., Hansen M. J., Bozinovski S., McDonald C.F., Holland A. E., Vlahos R. Emerging therapies for the treatment of skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Ther* 2016; 166: 56–70, https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.06.013.
- **79.** Monteiro F., Camillo C.A., Vitorasso R., Sant'Anna T., Hernandes N.A., Probst V.S., Pitta F. Obesity and physical activity in the daily life of patients with COPD. *Lung* 2012; 190(4): 403–410, https://doi.org/10.1007/s00408-012-9381-0.
- **80.** Morgan A. D., Zakeri R., Quint J. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis* 2018; 12: 1753465817750524, https://doi.org/10.1177/1753465817750524.
- **81.** Barnes P. J. Senescence in COPD and its comorbidities. *Annu Rev Physiol* 2017; 79: 517–539, https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034314.
- **82.** Vanfleteren L. E., Spruit M. A., Groenen M. T., Bruijnzeel P. L., Taib Z., Rutten E. P., Op 't Roodt J., Akkermans M. A., Wouters E. F., Franssen F. M. Arterial stiffness in patients with COPD: the role of systemic inflammation and the effects of pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 2014; 43(5): 1306–1315, https://doi.org/10.1183/09031936.00169313.
- **83.** Милютина М. Ю., Макарова Е. В., Федотов В. Д., Меньков Н. В., Пластинина С. С., Любавина Н. А. Показатели жесткости сосудистой стенки у пациентов хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией. Клиническая медицина 2019; 97(10): 692–697. Milyutina M. Yu., Makarova E. V., Fedotov V. D., Men'kov N.V., Plastinina S. S., Lyubavina N. A. Vascular wall stiffness indicators in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with arterial hypertension. Klinicheskaa medicina 2019; 97(10): 692–697.
- **84.** Maclay J. D., McAllister D.A., Rabinovich R., Haq I., Maxwell S., Hartland S., Connell M., Murchison J. T., van Beek E. J., Gray R. D., Mills N. L., Macnee W. Systemic elastin degradation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012; 67(7): 606–612, https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011–200949.
- **85.** Vivodtzev I., Tamisier R., Baguet J. P., Borel J. C., Levy P., Pépin J. L. Arterial stiffness in COPD. *Chest* 2014; 145(4): 861–875, https://doi.org/10.1378/chest.13–1809.
- **86.** Kida Y., Goligorsky M.S. Sirtuins, cell senescence, and vascular aging. *Can J Cardiol* 2016; 32(5): 634–641, https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.11.022.
- **87.** Balasubramanian V., Naing S. Hypogonadism in chronic obstructive pulmonary disease: incidence and effects. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18(2): 112–117, https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32834feb37.
- **88.** Wang C. et al. Impact of testosterone level on long-term outcomes of men with COPD and association with phenotypic characteristics in a longitudinal study. ECLIPSE. The Endocrine Society's 94th Annual Meeting and Expo. Endocrine Society's Journals. Houston, TX, USA; 2012.
- **89.** Caughey G. E., Roughead E. E., Vitry A. I., McDermott R.A., Shakib S., Gilbert A. L. Comorbidity in the elderly with diabetes: Identification of areas of potential treatment conflicts. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87(3): 385–393, https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.019.
- **90.** Dominguez L. J., Barbagallo M. The biology of the metabolic syndrome and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016; 19(1): 5–11, https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000243.

- **91.** Buch A., Carmeli E., Boker L. K., Marcus Y., Shefer G., Kis O., Berner Y., Stern N. Muscle function and fat content in relation to sarcopenia, obesity and frailty of old age-an overview. *Exp Gerontol* 2016; 76: 25–32, https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.01.008.
- **92.** Ray S. Serum lipoprotein ratios as markers of insulin resistance: a study among non-diabetic acute coronary syndrome patients with impaired fasting glucose. *Indian J Med Res* 2015; 141(1): 62–67, https://doi.org/10.4103/0971–5916.154504.
- 93. Починка И. Г., Стронгин Л. Г., Ботова С. Н., Разумовский А. В., Баранова А. А., Дворникова М. И., Юркова К. Н., Беленков Ю. Н. Влияние сахарного диабета 2-го типа на 5-летнюю выживаемость пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. *Кардиология* 2017; 57(9): 14–19. Pochinka I. G., Strongin L. G., Botova S. N., Razumovsky A. V., Baranova A. A., Dvornikova M. I., Yurkova K. N., Belenkov Yu. N. Effect of type 2 diabetes mellitus on five-year survival of patients hospitalized because of acute decompensated heart failure. *Kardiologiya* 2017; 57(9): 14–19, https://doi.org/10.18087/cardio.2017.9.10027
- **94.** Кожевникова С. С., Будневский А. В., Овсянников Е. С., Малыш Е. Ю., Белов В. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сахарный диабет: взгляд на эпидемиологию, патогенетические механизмы, лечение. Патогенетическая физиология и эксприментальная терапия 2016; 60(4): 122–127. Kozhevnikova S. A., Budnevskiy A. V., Ovsyannikov E. S., Malysh E. Yu., Belov V. N. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes: a look at the epidemiology, pathogenetic mechanisms, treatment. *Patologicheskaa fiziologia i eksperimental'naa terapia* 2016; 60(4): 122–127.
- **95.** Park J., Lee C. H., Lee Y. J., Park J. S., Cho Y. J., Lee J. H., Lee C. T., Yoon H. I. Longitudinal changes in lung hyperinflation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 501–508, https://doi.org/10.2147/COPD.5122909.
- **96.** Самулеева Ю. В., Задионченко В. С., Ли В. В., Адашева Т. В., Саморукова Е. И., Пихлак А. Э., Логачев В. А., Соколова Л. Б. Ожирение и метаболические нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких: возможности фенотипирования. Пульмонология 2014; 5: 32–38. Samuleeva Y. V., Zadionchenko V. S., Li V. V., Adasheva T. V., Samorukova E. I., Pikhlak A. E., Logachev V. A., Sokolova L. B. Obesity and metabolic disorders in COPD patients: opportunities for phenotyping. *Pulmonologia* 2014; 5: 32–38.
- **97.** Cardet J. C., Ash S., Kusa T., Camargo C. A. Jr., Israel E. Insulin resistance modifies the association between obesity and current asthma in adults. *Eur Respir J* 2016; 48(2): 294–296, https://doi.org/10.1183/13993003.00246–2016.
- **98.** Kasirye Y., Simpson M., Mamillapalli C. K., Epperla N., Liang H., Yale S. H. Association between blood glucose level and outcomes in patients hospitalized for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *WMJ* 2013; 112(6): 244–249.
- **99.** Kim S.H., Park J.H., Lee J.K., Heo E.Y., Kim D.K., Chung H.S. Chronic obstructive pulmonary disease is independently associated with hypertension in men: A survey design analysis using nationwide survey data. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(19): e6826, https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006826.
- **100.** Kinney G. L., Black-Shinn J.L., Wan E. S., Make B., Regan E., Lutz S., Soler X., Silverman E. K., Crapo J., Hokanson J. E.; COPD-Gene Investigators. Pulmonary function reduction in diabetes with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Diabetes Care* 2014; 37(2): 389–395, https://doi.org/10.2337/dc13–1435.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- Е.В.Макарова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, старший научный сотрудник ФБУН «ННИИГП»;
- Г. Н. Варварина, д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- В. А. Вахламов, к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- С.С.Пластинина, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- Н.В.Меньков, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- Л. В. Тюрикова, к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Макарова Екатерина Вадимовна, e-mail: e_makarowa@mail.ru

ЩЕЛОЧНАЯ ФОСФАТАЗА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-НЕВРОЛОГА (ОБЗОР)

УДК: 616.8-092 14.01.08 — педиатрия; 14.01.11 — нервные болезни

Е. И. Малинина¹, М. В. Мазалова²

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень;

²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

В качестве возможных предикторов сосудистых и нейродегенеративных заболеваний все чаще рассматривается щелочная фосфатаза. В обзоре представлены данные о структуре, функции и роли фермента. Рассмотрены механизмы повышения щелочной фосфатазы при разных типах инсульта, болезни малых сосудов и болезни Альцгеймера. Предложены пути использования изменения активности щелочной фосфатазы при прогнозировании риска развития, течения и тяжести заболеваний. Рассмотрены перспективы применения данного фермента в терапии.

Ключевые слова: щелочная фосфатаза; инсульт; болезнь малых сосудов; болезнь Альцгеймера; предиктор.

ALKALINE PHOSPHATASE IN NEUROLOGICAL PRACTICE (REVIEW)

E. I. Malinina¹, M. V. Mazalova²

¹Tyumen State Medical University, Tyumen;

²Research Centre of Neurology, Moscow

Alkaline phosphatase is increasingly being considered as a possible predictor of vascular and neurodegenerative diseases. The review provides information about the enzyme structure, function and role. The mechanisms of increasing alkaline phosphatase in different types of stroke, small vessel disease and Alzheimer's disease are considered. The ways of using changes in the alkaline phosphatase activity in predicting the risk of development, course and severity of the diseases. The prospects for the use of this enzyme therapy are considered.

Key words: alkaline phosphatase; stroke; small vessel disease; Alzheimer's disease; predictor.

введение

До сих пор отсутствуют надежные диагностические и прогностические маркеры многих цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний, включая инсульт, болезнь малых сосудов (БМС) и болезнь Альцгеймера (БА).

Инсульт как наиболее распространенное и тяжелое цереброваскулярное заболевание является второй по частоте причиной смерти во всем мире, на его долю приходится в среднем 5,5 млн смертей в год [1]. Согласно Национальному регистру инсульта, в России ежегодно устанавливается около 450 тысяч новых случаев, летальность при этом составляет 35% от общего числа заболевших [2]. Болезнь Альцгеймера занимает первое место среди нейродегенеративных заболеваний. Всего в мире насчитывается 44 млн человек с деменцией, 70% из них приходится на БА [3].

Существует острая потребность в разработке новых

доступных предикторов риска развития и степени тяжести данных состояний. Одним из потенциальных маркеров является щелочная фосфатаза (ЩФ).

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ

ЩФ представляет собой закрепленный на плазматической мембране фермент, катализирующий гидролиз моноэфиров фосфатов из широкого спектра субстратов [4]. ЩФ была впервые открыта U. Suzuki в 1907 г. [5]. Большой вклад в изучение биохимической активности и функции ЩФ внес R. Robinson: он одним из первых выдвинул гипотезу о роли данного фермента в физиологии костных структур, измерил активность ЩФ в плазме крови и дал название «костной фосфатазы» [6].

Выделяют несколько типов ЩФ: тканенеспецифическую (ТНЩФ) и три тканеспецифических ее варианта, среди которых кишечный, плацентарный и зародышевый. ТНЩФ представляет собой гомодимер-

Щелочная фосфатаза в неврологии **Мд** № 4 (65) 2020 **21**

ный гликопротеин, каждый мономер которого состоит из 524 аминокислотных остатков. ТНЩФ, исходя из названия, экспрессируются во многих тканях организма, но наибольшая активность отмечается в костях, печени, почках и плаценте [7–10]. Помимо этого, ЩФ широко представлена в центральной нервной системе: в эндотелиальных клетках головного мозга, особенно в затылочной, лобной и височных долях, а также в области гиппокампа [11, 12].

Физиологическая роль ЩФ в тканях до конца не изучена. Костный изофермент ЩФ участвует в минерализации скелета за счет гидролиза с образованием двух неорганических фосфатов, которые затем включаются в структуру гидроксиапатита вместе с кальцием. Также в процессе гидролиза уменьшается количество пирофосфата, одного из основных ингибиторов процесса минерализации, что вносит дополнительный вклад в поддержание костной структуры [13].

В других тканях ЩФ участвует в защите целостности клеточных мембран от воспалительных агентов, регуляции секреции бикарбонатов и поддержании рН в двенадцатиперстной кишке, в регуляции микробной флоры и ее транслокации через кишечный барьер, во всасывании длинноцепочечных желчных кислот [14–17].

Нормальный уровень ЩФ в крови варьирует в широком диапазоне (от 35–40 до 105–130 ЕД/л) в зависимости от пола и возраста [18]. Измерение осуществляется с помощью стандартизированного колориметрического ферментного анализа в соответствии с методом Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины [19].

В большинстве случаев аномальные значения ЩФ связаны с расстройством гомеостаза. Беременность, прием некоторых лекарственных препаратов могут изменять активность ЩФ [20]. Измерение количества циркулирующей в крови ЩФ широко используется для диагностики заболеваний костей, печени, кишечника и паращитовидных желез [21–23]. Изменение как в сторону повышения, так и снижения имеет определенное клиническое значение [24]. В частности, врожденное нарушение метаболизма ЩФ приводит к гипофосфатазии, редкому наследственному заболеванию, связанному с мутацией в гене тканеспецифической ЩФ, при котором возникает дефект минерализации тканей [25, 26].

ЩЕЛОЧНАЯ ФОСФАТАЗА ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Патогенез повышения ЩФ при цереброваскулярных заболеваниях до конца не ясен. Увеличение различных ферментов при острых и хронических сосудистых заболеваниях является мультифакторным процессом. Можно выделить несколько потенциальных патофизиологических механизмов, среди кото-

рых ключевая роль принадлежит системному воспалению и кальцинозу сосудистой стенки.

Повышенная активность ЩФ является частью системной воспалительной реакции при многих состояниях. Как известно, уровень ЩФ повышается у пациентов с тяжелыми инфекционными заболеваниями, такими как сепсис. В ряде исследований была обнаружена ассоциация между увеличением ЩФ и С-реактивным белком (СРБ), одним из основных маркеров воспалительной реакции [27, 28]. W.S. Ryu и соавт. [29] было выявлено, что ЩФ и СРБ совместно повышают риск развития БМС.

Обсуждается протективная роль ЩФ в воспалительных реакциях. В экспериментальной работе R. Huizinga и соавт. [30] проводилась оценка подавления нейровоспаления путем введения ЩФ мышам с аутоиммунным энцефаломиелитом. Было продемонстрировано уменьшение выраженности неврологических проявлений при введении ЩФ до появления симптоматики. Действие препарата сопровождалось уменьшением пролиферации спленоцитовкиммуногену-миелин-олигодендроцитарному гликопротеину. Механизм действия заключается в гидролизе провоспалительного аденозинтрифосфата (АТФ) до противовоспалительного аденозина. Последний, в свою очередь, связывается со специфическими рецепторами, активирующими нейропротективные сигнальные каскады. В итоге возникает ограничение воспаления и поддержание сосудистого гомеостаза [31].

Другим патогенетическим механизмом, объясняющим повышение ЩФ при сосудистых заболеваниях, является кальцификация сосудов. В ее основе лежит отложение кристаллов гидроксиапатита, в формировании которого непосредственно участвует ЩФ путем образования неорганического фосфата, входящего в структуру кристаллов. Помимо этого, ЩФ вызывает чрезмерный гидролиз и инактивацию пирофосфата, одного из основных ингибиторов отложения кристаллов [32, 33]. Немаловажную роль в повышенной кальцификации сосудистой стенки играет иммуновоспалительный ответ, что отражает связь обоих представленных патогенетических механизмов.

Кальцификация сосудов увеличивает жесткость сосудистой стенки и, как следствие, приводит к микроциркуляторной дисфункции и нарушению мозгового кровообращения. Исходом становится развитие ишемического инсульта, гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ), возникающей при БМС, и появление церебральных микрокровоизлияний [34—36].

Помимо этого, повышенная активность ЩФ коррелирует с заболеваниями периферических артерий, независимо от остальных традиционных факторов риска [37], а также ассоциирована с риском других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в патогенезе которых имеет место кальцификация и атеросклеротическое поражение [28, 38].

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИНСУЛЬТА И УРОВНЯ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ

Большинство работ было посвящено изучению связи между активностью ЩФ и исходами инсульта. В исследовании S. Pratibha и соавт. [39] оценивался риск смерти пациентов в течение года после перенесенного инсульта. Так, из 60 пациентов летальные исходы наступили у 27%, при этом 86% из них было связано с сосудистыми осложнениями. Повышенный уровень ЩФ коррелировал с общей смертностью, а также с риском рецидивов сосудистых событий. Авторы делают вывод о том, что ЩФ является экономически выгодным предиктором развития рецидивов и летальных исходов при инсульте.

В исследовании С. Zhong и соавт. [40] была выявлена линейная зависимость между уровнем ЩФ и внутрибольничной смертностью после ишемического инсульта. Отношение риска ранней смертности было существенно выше при значении ЩФ >96 МЕ/л. Пациенты данной группы имели в 2,19 раза выше риск ранней внутрибольничной смертности.

W.S. Ryu и соавт. отметили, что повышенный уровень ЩФ является независимым предиктором неблагоприятного исхода как ишемического, так и геморрагического инсульта: риск смертности увеличивается в 2,8 раза по сравнению с более низкими значениями независимо от типа инсульта.

В работе J. Кіт и соавт. [42] повышенный уровень ЩФ был ассоциирован с плохим функциональным исходом церебрального инфаркта, определяемого по модифицированной шкале Рэнкина через 3 мес после перенесенного инсульта. G. Тап и соавт. [43] рассматривали связь между субклиническим изменением функции печени и неблагоприятными исходами спонтанного внутримозгового кровоизлияния (ВМК). Оценивались показатели функций печени, включая АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, гамма-глутамилтрансферазу, альбумин и международное нормализованное отношение. Среди показателей функции печени лишь АСТ и ЩФ были связаны со всеми исходами ВМК.

В проспективном исследовании J. Liu и соавт. [44] рассматривали ЩФ в качестве предиктора геморрагической трансформации ишемического инсульта. Из 130 пациентов такая трансформация развилась у 38,5%, при этом у 10% имела симптоматический характер. Уровень ЩФ не коррелировал с риском наступления трансформации, с геморрагическим инсультом или ВМК. Однако при значениях ЩФ >92 ЕД/л риск симптоматической трансформации был в 8,96 раза выше, чем при уровне <70 ЕД/л. Авторы пишут, что измерение ЩФ в крови может позволить выявить пациентов с повышенным риском симптоматической геморрагической трансформации при кардиоэмболическом типе ишемического инсульта. Высокие цифры ЩФ при этом могут быть ассоциированы либо с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в рамках системного воспаления, либо с нарушением активности сосудистого гемостаза

В другом исследовании J. Liu и соавт. [45] оценивалась связь между церебральными микрокровоизлияниями и уровнем ЩФ при кардиоэмболическом типе ишемического инсульта. Из 128 пациентов у 71 имелись признаки микрокровоизлияния. При этом риск возникновения множественных микрокровоизлияний был в 3,19 раза больше у пациентов с высоким содержанием ЩФ в крови.

Помимо оценки исходов инсульта и их взаимосвязи с уровнем ЩФ, в ряде работ изучались риски его наступления. Так, в исследование S.G. Wannamethee и соавт. [46] был включен 3381 мужчина без предшествующих инфаркта миокарда или инсульта в анамнезе. Всего было зафиксировано 605 острых сердечно-сосудистых событий, из них 230 инсультов. Высокое содержание ЩФ оказалось связано с повышенным риском их наступления. Причем эта закономерность сохранялась после корректировки на основные факторы риска ССЗ и маркеры воспаления. Следует уточнить, что после корректировки отмечалось ослабление связи — это может указывать на роль воспаления и других сопутствующих факторов риска в повышении ЩФ при ССЗ.

В проспективное исследование The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) было включено 10754 человека без предшествующего инсульта в анамнезе. В течение 16 лет наблюдения зарегистрировано 489 случаев инсульта. Примечательно, что как повышенный, так и пониженный уровень ЩФ выступал в качестве предиктора развития инсульта. При этом повышенный уровень был ассоциирован с высоким риском ишемического инсульта у мужчин и геморрагического — у женщин. Пониженный уровень ЩФ оказался связан с возможностью наступления как ишемического, так и геморрагического инсульта у обоих полов. По мнению авторов, данная связь может быть объяснена кальцификацией сосудов и нарушением сосудистого гомеостаза [47].

Цель исследования Т. Uehara и соавт. [48] заключалась в выявлении предикторов развития ишемического инсульта после транзиторной ишемической атаки (ТИА), обусловленной симптомическими внутричерепными артериальными окклюзионными поражениями. Первичной конечной точкой в исследовании являлось наступление ишемического инсульта в течение 90 дней после перенесенной ТИА. Риск наступления инфаркта мозга составил 14,6%. Факторами риска инсульта являлись изменения, обнаруживаемые на диффузионновзвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВИ МРТ), наличие инсульта в анамнезе, а также высокий уровень сывороточной ЩФ при поступлении.

БОЛЕЗНЬ МАЛЫХ СОСУДОВ

Ассоциация повышения ЩФ с такими нейровизуальными признаками БМС, как ГИБВ, инфаркт мозга

и внутримозговые микрокровоизлияния, рассматривалась в работе W.S. Ryu и соавт. [29] Выборка составила 1082 неврологически здоровых добровольца. Четырехкратный прирост ГИБВ был обнаружен среди участников с повышенными цифрами ЩФ. Разница в объеме гиперинтенсивности между большим и меньшим значениями составила 0,27 мл. Повышение уровня ЩФ на каждые 10 ЕД/л прироста ассоциировалось с увеличением риска наступления инфаркта мозга. Связи между ЩФ и обнаружением внутримозговых микрокровоизлияний выявлено не было. Также выявлено совместное влияние ЩФ и СРБ на БМС. При значении ЩФ >63 ЕД/л и СРБ >0,5 мг/мл отмечался больший объем ГИБВ и трехкратное увеличение риска инфаркта мозга.

Н.В. Lee и соавт. [49], помимо БМС, рассматривали связь повышения ЩФ с обнаружением стенозов крупных мозговых артерий у 1011 неврологически здоровых участников. В качестве критериев БМС также выступали лакунарные инфаркты и ГИБВ на МРТ. Средние значения ЩФ были существенно выше среди участников, имеющих данные изменения. При оценке интра- и экстракраниальных стенозов посредством МР-ангиографии не было выявлено ассоциации между наличием сужений и высокими уровнями ЩФ.

В исследовании Р. Хіапдуи и соавт. [50] 568 участников были разделены на три группы в зависимости от наличия лакунарного инфаркта и степени тяжести ГИБВ по данным МРТ и визуальной шкалы оценки лейкоареоза (ЛА) Фазекас. Первую группу составили участники с отсутствием либо мягким ЛА; вторую — с умеренным или тяжелым ЛА; третью — с наличием лакунарного инфаркта. Значения ЩФ были выше среди пациентов второй и третьей групп, т.е. имеющих более выраженные МР-признаки БМС. Изменения на МРТ достоверно чаще обнаруживались у пациентов с уровнем ЩФ >106 ЕД/л.

ЩЕЛОЧНАЯ ФОСФАТАЗА И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Болезнь Альцгеймера представляет собой одну из самых распространенных форм корковой деменции [51]. В патогенезе БА выделяют несколько характерных морфофункциональных изменений, преимущественно локализованных в гиппокампе и коре мозга. Первое из них заключается в отложении сенильных бляшек, состоящих из бета-амилоида. Второе — во внутриневральном накоплении гиперфосфорилированного тау-протеина в виде нейрофибриллярных клубков [52, 53].

Появляется все больше данных об участии ЩФ в патогенезе БА. Согласно одной из теорий, ЩФ участвует в образовании дефосфорилированного тау-протеина. Субстратом при этом является гиперфосфорилированный предшественник. Внеклеточный дефосфорилированный тау-протеин способен

взаимодействовать с М1- и М3-мускариновыми рецепторами, активация которых вызывает устойчивый приток токсичных ионов кальция в нейроны. Примечательно, что активация мускариновых рецепторов дефосфорилированным тау-протеином приводит к еще большему увеличению экспрессии ЩФ. По мере прогрессирования заболевания повышение активности ЩФ в гиппокампе происходит параллельно с увеличением гибели нейронов и накоплением тау-протеина. В фундаментальном исследовании M. Diaz-Hernandez и соавт. [54] проводилось изучение участия ЩФ в патогенезе нейродегенерации. В качестве экспериментальной модели использовались клетки нейробластомы человека. Введение внеклеточного тау-протеина приводило к облегчению выделения эндогенного внутриклеклеточного тау-протеина и к его дефосфорилированию под действием ЩФ [55].

В патогенезе многих нейроденегенеративных заболеваний, помимо накопления внутри- и внеклеточных белков, присутствует воспалительный компонент [56]. А. F. Ріке и соавт. [57] рассматривают прогрессирование БА в рамках системного воспаления. ЩФ, расположенная на апикальной мембране ГЭБ, способствует транспорту инсулина, инсулиподобного фактора роста-1 и длинноцепочечных жирных кислот в мозг посредством Fc-рецепторов. Также эти рецепторы обеспечивают транспорт бетаамилоида из мозга в кровоток в виде комплекса с IgG, помимо основного пути через белки, связанные с рецептором липопротеинов низкой плотности (LPR1) и P-гликопротеины.

Во время воспаления в крови циркулируют фосфорилированные ассоциированные с повреждениями и патоген-ассоциированные молекулярные структуры (DAMP и PAMP). ЩФ выделяется в кровоток для осуществления своей противовоспалительной функции, которая заключается в осуществлении дефосфорилирования циркулирующих провоспалительных агентов. При этом снижается поступление нейрометаболитов в мозг за счет недостаточного количества мембраносвязанной ЩФ. Для восполнения недостатка ЩФ ее транспорт к апикальной мембране осуществляется через комплекс амилоида с IgG. Активность основных путей транспорта бета-амилоида из мозга во время воспаления нарушается, в то время как поступление в мозг посредством рецепторов конечных продуктов неферментативного гликозилирования (RAGE) — увеличивается. Это приводит к накоплению внеклеточного амилоида со стороны ГЭБ, обращенной к мозгу. Помимо этого, недостаточное количество ЩФ сказывается на функции дефосфорилирования гиперфосфорилированного тау-протеина. В итоге происходит накопление последнего и его отложение в виде нейрофибриллярных клубков.

По мере развития воспаления активность транс-

портных систем ухудшается, а с ней и поступление ЩФ в кровоток. Выделяемая в недостаточном количестве ЩФ не способна в полной мере справиться с фосфорилированными DAMP и PAMP. Они, в свою очередь, проникают через нарушенный ГЭБ, активируют микроглию и тем самым вызывают нейровоспаление [57].

Для оценки изменения активности ЩФ при БА было проведено несколько проспективных исследований. Так, E.R.L.C. Vardy и соавт. [58] изучали активность ЩФ в гиппокампе и плазме крови при спорадических и семейных формах БА. В группу наблюдения были включены 110 пациентов с БА, в группу контроля — 110 добровольцев без деменции, сопоставимых по возрасту. Медиана продолжительности заболевания составила 4 года. Активность ЩФ была достоверно повышена в гиппокампе как при спорадических, так и при семейных формах БА по сравнению с группой контроля. Повышение активности ЩФ при БА также наблюдалось в плазме крови и обратно коррелировало с когнитивными функциями пациентов. Достоверной корреляции между продолжительностью заболевания, возрастом и активностью ЩФ обнаружено не

Изменение активности ЩФ в плазме крови, обратно пропорциональное когнитивной функции, могло свидетельствовать о том, что увеличение активности ЩФ в плазме может отражать потерю нейронов в головном мозге. Авторы [58] акцентируют внимание на том, что значительное увеличение ЩФ в плазме крови у пациентов с БА по сравнению с контрольной группой все еще находилось в пределах нормального диапазона, что исключает использование измерения активности ЩФ в плазме крови в качестве прогностического или диагностического маркера БА.

Объединенная работа N.M. Hooper и соавт. [59] включала в себя сравнение двух крупных исследований. В него вошла Leeds-когорта, состоящая из 110 пациентов с БА и 110 здоровых добровольцев. а также ОРТІМА-когорта, включающая в себя 121 пациента с БА, 89 — с умеренными когнитивными нарушениями, 58 — с деменцией неальцгеймеровского типа и 180 участников группы контроля. Все участники прошли стандартное клиническое обследование, включающее в себя сбор анамнеза заболевания и тестирование когнитивных функций по краткой шкале оценки психических функций MMSE (Leeds-когорта) и кембриджское когнитивное обследование CAMCOG (OPTIMA-когорта). Параллельно проводилась оценка других биохимических показателей (СРБ в Leeds и ГГТ, неорганический фосфат, кальций, альбумин, скорость оседания эритроцитов). В обеих когортах активность ЩФ была достоверно выше среди участников с БА. Активность ЩФ в плазме коррелировала с баллом по шкале MMSE у всех, за исключением участников с деменцией неальцгеймеровского типа.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ В ТЕРАПИИ

В ряде исследований рассматривалась возможность использовать ЩФ в качестве терапевтической мишени. S. Pratibha и соавт. [39] предлагают изучить перспективы применения ингибиторов ЩФ, аналогов витамина D или фосфатсвязывающих веществ для предотвращения развития и прогрессирования кальцификации сосудов.

С.R. Sheen и соавт. [60] создана модель мышей с чрезмерной экспрессией человеческой ЩФ в гладкомышечных клетках сосудов. У данной популяции отмечались обширная кальцификация сосудистой стенки, повышенное давление и гипертрофия сердечной мышцы. Разработка и введение специфического ингибитора ЩФ SBI-425 позволила уменьшить степень кальцификации и гипертрофии, а также увеличить продолжительность жизни по сравнению с группой контроля. Классические ингибиторы ЩФ, такие как левамизол и тетрамизол, применять нецелесообразно ввиду их блокирующего действия многих клеточных процессов и низкой специфичности по отношению к мишеням. Помимо этого, при использовании левамизола и тетрамизола существует риск развития неврологических побочных эффектов, среди которых на первом месте находятся эпилепсия и воспалительная лейкоэнцефалопатия [61].

Ряд авторов, напротив, рекомендуют применение ЩФ, опираясь на роль фермента в ограничении воспаления. A.L. Brichacek и соавт. [31] предлагают введение плацентарной, кишечной или рекомбинантной ЩФ для уменьшения воспаления при ишемии мозга. Механизм действия, как было рассмотрено выше, заключается в гидролизе провоспалительного токсичного АТФ до противовоспалительного аденозина под действием ЩФ. А. F. Pike и соавт. [57] рекомендуют использовать ЩФ для ограничения воспаления при БА и других нейродегенеративных заболеваниях, независимо от участия тау- и бета-амилоида в развитии процесса. Экзогенная ЩФ может проникать через поврежденный под действием провоспалительных агентов ГЭБ и способствовать ограничению прогрессирования воспаления и повышению проницаемости барьера за счет дефосфорилирования АТФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По заключению ряда авторов, увеличение щелочной фосфатазы в сыворотке крови связано с повышенным риском наступления инсульта. В других исследованиях ЩФ рассматривается как предиктор неблагоприятного исхода и высокого риска рецидивов.

Во всех работах, где были включены пациенты с БМС, выявлена корреляция уровня ЩФ со степенью выраженности нейровизуализационных призна-

ков поражения малых сосудов. При болезни Альцгеймера повышение фермента зафиксировано как в сыворотке крови, так и непосредственно в нейронах головного мозга.

Основными патогенетическими механизмами, объясняющими повышение фермента, авторы считают участие ЩФ в кальцификации сосудов, поддержании сосудистого гомеостаза и развитии воспаления. Мнения касательно использования фермента в качестве диагностического и прогностического предиктора разделились. Часть авторов рассматривает ЩФ как достоверный критерий развития заболеваний и степени их тяжести, другие же ставят это под сомнение.

Интерес вызывает изучение ЩФ в качестве терапевтической мишени. При этом авторы берут за основу предполагаемый механизм развития заболевания. В одних исследованиях рекомендуется применение ингибиторов ЩФ для предотвращения кальцификации сосудов, в других — введение самого фермента с целью ограничить развитие воспаления.

Для решения вопроса о целесообразности использования ЩФ в неврологической практике необходимо проведение большего количества крупных проспективных исследований. Требуется дальнейшее изучение молекулярных механизмов участия ЩФ в патофизиологии неврологических заболеваний, исследование возможности использовать фермент с диагностической и терапевтической целью.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: научная работа и подготовка данной статьи финансировались из личных средств авторов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- **1.** Mukherjee D., Patil C. G. Epidemiology and the global burden of stroke. *World Neurosurg* 2011; 76(6 Suppl): S85–S90, https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.07.023.
- **2.** Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р., Ясаманова А.Н., Щукин И.А., Колесникова Т.И. Церебральный инсульт. *Consilium Medicum* 2014; 16(12): 13–17. Gusev E.I., Martynov M. Yu., Kamchatnov P.R., Yasamanova A.N., Shchukin I.A., Kolesnikova T.I. Cerebral stroke. *Consilium Medicum* 2014; 16(12): 13–17.
- **3.** Tóth P., Gavurová B., Barták M. Alzheimer's disease mortality according to socioeconomic factors: country study. *Int J Alzheimers Dis* 2018; 2018: 8137464, https://doi.org/10.1155/2018/8137464.
- **4.** Millán J. L. Alkaline phosphatases. *Purinergic Signal* 2006; 2(2): 335–341, https://doi.org/10.1007/s11302–005–5435–6.
- **5.** Suzuki U., Yoshimura K., Takaishi M. About the enzyme "phytase", which splits "anhydro-oxy-methylene diphosphoric acid". *Bull Coll Agric Tokyo Imp Univ* 1907; 7: 503–512.
- **6.** Robison R. The possible significance of hexosephosphoric esters in ossification. *Biochem J* 1923; 17(2): 286–293, https://doi.org/10.1042/bj0170286.

- **7.** Mornet E., Stura E., Lia-Baldini A.S., Stigbrand T., Menez A., Le Du M. H. Structural evidence for a functional role of human tissue nonspecific alkaline phosphatase in bone mineralization. *J Biol Chem* 2001; 276(33): 31171–31178, https://doi.org/10.1074/jbc.m102788200.
- **8.** Silvent J., Gasse B., Mornet E., Sire J.Y. Molecular evolution of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase allows prediction and validation of missense mutations responsible for hypophosphatasia. *J Biol Chem* 2014; 289(35): 24168–24179, https://doi.org/10.1074/ibc.m114.576843.
- **9.** Orimo H. The mechanism of mineralization and the role of alkaline phosphatase in health and disease. *J Nippon Med Sch* 2010; 77(1): 4–12, https://doi.org/10.1272/jnms.77.4.
- **10.** Николаев А.А. Структура и функции плацентарной щелочной фосфатазы (обзор литературы). *Проблемы репродукции* 2015; 21(3): 24–29, https://doi.org/10.17116/repro201521324–29. Nikolaev A.A. The structure and function of placental alkaline phosphatase (a review). *Problemy reproduktsii* 2015; 21(3): 24–29, https://doi.org/10.17116/repro201521324–29.
- **11.** Fonta C., Négyessy L., Renaud L., Barone P. Areal and subcellular localization of the ubiquitous alkaline phosphatase in the primate cerebral cortex: evidence for a role in neurotransmission. *Cereb Cortex* 2004; 14(6): 595–609, https://doi.org/10.1093/cercor/bhh021.
- **12.** Négyessy L., Xiao J., Kántor O., Kovács G. G., Palkovits M., Dóczi T. P., Renaud L., Baksa G., Glasz T., Ashaber M., Barone P., Fonta C. Layer-specific activity of tissue non-specific alkaline phosphatase in the human neocortex. *Neuroscience* 2011; 172: 406–418, https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.10.049.
- **13.** Millán J. L., Whyte M. P. Alkaline phosphatase and hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int* 2016; 98(4): 398–416, https://doi.org/10.1007/s00223-015-0079-1.
- **14.** Lallés J. P. Intestinal alkaline phosphatase: novel functions and protective effects. *Nutr Rev* 2014; 72(2): 82–94, https://doi.org/10.1111/nure.12082.
- **15.** Mizumori M., Ham M., Guth P.H., Engel E., Kaunitz J.D., Akiba Y. Intestinal alkaline phosphatase regulates protective surface microclimate pH in rat duodenum. *J Physiol* 2009; 587(Pt 14): 3651–3663, https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.172270.
- **16.** Lynes M. D., Widmaier E. P. Involvement of CD36 and intestinal alkaline phosphatases in fatty acid transport in enterocytes, and the response to a high-fat diet. *Life Sci* 2011; 88(9–10): 384–391, https://doi.org/10.1016/j.lfs.2010.12.015.
- **17.** Malo M. S., Moaven O., Muhammad N., Biswas B., Alam S. N., Economopoulos K. P., Gul S. S., Hamarneh S. R., Nondita S. Malo N. S., Teshager A., Mohamed M., Tao Q., Narisawa S., Millán J. L., Hohmann E. L., Warren H. S., Robson S. C., Hodin R. A. Intestinal alkaline phosphatase promotes gut bacterial growth by reducing the concentration of luminal nucleotide triphosphates. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 306(10): G826-G838, https://doi.org/10.1152/ajpgi.00357.2013.
- **18.** Zierk J., Arzideh F., Haeckel R., Cario H., Frühwald M.C., Groß H.J., Gscheidmeier T., Hoffmann R., Krebs A., Lichtinghagen R., Neumann M., Ruf H.G., Steigerwald U., Streichert T., Rascher W., Metzler M., Rauh M. Pediatric reference intervals for alkaline phosphatase. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55(1): 102–110, https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0318.
- 19. Schumann G., Klauke R., Canalias F., Bossert-Reuther S., Franck P.F., Gella F.J., Jørgensen P.J., Kang D., Lessinger J.M.,

- Panteghini M., Ceriotti F. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 °C. Part 9: reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alkaline phosphatase. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(9): 1439–1446, https://doi.org/10.1515/cclm.2011.621.
- **20.** Choi J.W., Pai S. H. Serum lipid concentrations change with serum alkaline phosphatase activity during pregnancy. *Ann Clin Lab Sci* 2000; 30(4): 422–428.
- **21.** Tuin A., Poelstra K., de Jager-Krikken A., Bok L., Raaben W., Velders M. P., Dijkstra G. Role of alkaline phosphatase in colitis in man and rats. *Gut* 2009; 58(3): 379–387, https://doi.org/10.1136/gut.2007.128868.
- **22.** Xiao Y., Lu J., Chang W., Chen Y., Li X., Li D., Xu C., Yang H. Dynamic serum alkaline phosphatase is an indicator of overall survival in pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 785, https://doi.org/10.1186/s12885-019-6004-7.
- **23.** Gu R., Sun Y. Does serum alkaline phosphatase level really indicate the prognosis in patients with osteosarcoma? A meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2018; 14(Supplement): S468–S472, https://doi.org/10.4103/0973–1482.177217.
- **24.** Panh L., Ruidavets J. B., Rousseau H., Petermann A., Bongard V., Bérard E., Taraszkiewicz D., Lairez O., Galinier M., Carrié D., Ferriéres J. Association between serum alkaline phosphatase and coronary artery calcification in a sample of primary cardiovascular prevention patients. *Atherosclerosis* 2017; 260: 81–86, https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.030.
- **25.** Sharma U., Pal D., Prasad R. Alkaline phosphatase: an overview. *Indian J Clin Biochem* 2014; 29(3): 269–278, https://doi.org/10.1007/s12291-013-0408-y.
- 26. Витебская А.В., Кулиева Б.П., Гиндис А.А., Тугаринова Г.В. В поисках гипофосфатазии. Скрининг пациентов с низким уровнем щелочной фосфатазы. Медицинский совет 2017; 19: 182–187, https://doi.org/10.21518/2079–701X-2017–19–182–187. Vitebskaya A.V., Kulieva B.P., Gindis A.A., Tugarinova G.V. Finding hypophosphasia. Low level of alkaline phosphatase patients screening. Meditsinskiy sovet 2017; 19: 182–187, https://doi.org/10.21518/2079–701X-2017–19–182–187.
- **27.** Webber M., Krishnan A., Thomas N. G., Cheung B. M. Association between serum alkaline phosphatase and C-reactive protein in the United States National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2010; 48(2): 167–173, https://doi.org/10.1515/cclm.2010.052.
- **28.** Kunutsor S. K., Bakker S. J.L., Kootstra-Ros J.E., Gansevoort R. T., Gregson J., Dullaart R. P. F. Serum alkaline phosphatase and risk of incident cardiovascular disease: interrelationship with high sensitivity C-reactive protein. *PLoS One* 2015; 10(7): e0132822, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132822.
- **29.** Ryu W. S., Lee S. H., Kim C. K., Kim B. J., Kwon H. M., Yoon B. W. High serum alkaline phosphatase in relation to cerebral small vessel disease. *Atherosclerosis* 2014; 232(2): 313–318, https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.047.
- **30.** Huizinga R., Kreft K.L., Onderwater S., Boonstra J.G., Brands R., Hintzen R.Q., Laman J.D. Endotoxin- and ATP-neutralizing activity of alkaline phosphatase as a strategy to limit neuroinflammation. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 266, https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-266.
- 31. Brichacek A. L., Brown C. M. Alkaline phosphatase: a poten-

- tial biomarker for stroke and implications for treatment. *Metabolic Brain Disease* 2019; 34(1): 3–19, https://doi.org/10.1007/s11011-018-0322-3.
- **32.** Haarhaus M., Brandenburg V., Kalantar-Zadeh K., Stenvinkel, P., Magnusson P. Alkaline phosphatase: a novel treatment target for cardiovascular disease in CKD. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13(7): 429–442, https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.60.
- **33.** Schoppet M., Shanahan C. M. Role for alkaline phosphatase as an inducer of vascular calcification in renal failure? *Kidney Int* 2008; 73(9): 989–991, https://doi.org/10.1038/ki.2008.104.
- **34.** Sigrist M. K., McIntyre C. W. Vascular calcification is associated with impaired microcirculatory function in chronic haemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2008; 108(2): c121–c126, https://doi.org/10.1159/000114202.
- **35.** Mattace-Raso F.U.S., van der Cammen T.J.M., Hofman A., van Popele N.M., Bos M.L., Schalekamp M.A.D.H., Asmar R., Reneman R. S., Hoeks A. P.G., Breteler M.M.B., Witteman J. C. M. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113(5): 657–663, https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.555235.
- **36.** Ohmine T., Miwa Y., Yao H., Yuzuriha T., Takashima Y., Uchino A., Takahashi-Yanaga F., Morimoto S., Maehara Y., Sasaguri T. Association between arterial stiffness and cerebral white matter lesions in community dwelling elderly subjects. *Hypertens Res* 2008; 31(1): 75–81, https://doi.org/10.1291/hypres.31.75.
- **37.** Cheung B.M.Y., Ong K.L., Wong L.Y.F. Elevated serum alkaline phosphatase and peripheral arterial disease in the United States National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. *Int J Cardiol* 2009; 135(2): 156–161, https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.03.039.
- **38.** Ndrepepa G., Holdenrieder S., Xhepa E., Cassese S., Fusaro M., Laugwitz K. L., Schunkert H., Kastrati A. Prognostic value of alkaline phosphatase in patients with acute coronary syndromes. *Clin Biochem* 2017; 50(15): 828–834, https://doi.org/10.1016/j. clinbiochem.2017.05.020.
- **39.** Pratibha S., Praveen-Kumar S., Agadi J. B. Increased serum alkaline phosphatase and serum phosphate as predictors of mortality after stroke. *J Clin Diagn Res* 2014; 8(8): CC01-CC03, https://doi.org/10.7860/jcdr/2014/8350.4649.
- **40.** Zhong C., You S., Chen J., Zhai G., Du H., Luo Y., Dong X., Cao Y., Liu C. F., Zhang Y. Serum alkaline phosphatase, phosphate, and inhospital mortality in acute ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27(1): 257–266, https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.08.041.
- **41.** Ryu W.S., Lee S.H., Kim C.K., Kim B.J., Yoon B.W. Increased serum alkaline phosphatase as a predictor of long-term mortality after stroke. *Neurology* 2010; 75(22): 1995–2002, https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181ff966a.
- **42.** Kim J., Song T.J., Song D., Lee H.S., Nam C.M., Nam H.S., Kim Y.D., Heo J.H. Serum alkaline phosphatase and phosphate in cerebral atherosclerosis and functional outcomes after cerebral infarction. *Stroke* 2013; 44(12): 3547–3549, https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.002959.
- **43.** Tan G., Hao Z., Lei C., Chen Y., Yuan R., Xu M., Liu M. Subclinical change of liver function could also provide a clue on prognosis for patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurol Sci* 2016; 37(10): 1693–1700, https://doi.org/10.1007/s10072-016-2656-0.

Щелочная фосфатаза в неврологии **№** 4 (65) 2020 **27**

- **44.** Liu J., Wang D., Li J., Xiong Y., Liu B., Wei C., Wu S., Lin J., Liu M. Increased serum alkaline phosphatase as a predictor of symptomatic hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients with atrial fibrillation and/or rheumatic heart disease. *J Stroke and Cerebrovasc Dis* 2016; 25(10): 2448–2452, https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.06.017.
- **45.** Lui J., Wang D., Li J., Xiong Y., Liu B., Wei C., Wu S., Liu M. High serum alkaline phosphatase levels in relation to multi-cerebral microbleeds in acute ischemic stroke patients with atrial fibrillation and/or rheumatic heart disease. *Curr Neurovasc Res* 2016; 13(4): 303–308, https://doi.org/10.2174/1567202613666160817095623.
- **46.** Wannamethee S.G, Sattar N., Papcosta O., Lennon L., Whincup P. H. Alkaline phosphatase, serum phosphate, and incident cardiovascular disease and total mortality in older men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33(5): 1070–1076, https://doi.org/10.1161/atvbaha.112.300826.
- **47.** Shimizu Y., Imano H., Ohira T., Kitamura A., Kiyama M., Okada T., Ishikawa Y., Shimamoto T., Yamagishi K., Tanigawa T., Iso H.; CIRCS Investigators. Alkaline phosphatase and risk of stroke among Japanese: The Circulatarey Risk in Communities Study (CIRCS). *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22(7): 1046–1055, https://doi.org/10.1016/j. jstrokecerebrovasdis.2012.06.009.
- **48.** Uehara T., Ohara T., Minematsu K., Nagatsuka K., Toyoda K. Predictors of stroke events in patients with transient ischemic attack attributable to intracranial stenotic lesions. *Intern Med* 2018; 57(3): 295–300, https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9447–17.
- **49.** Lee H. B., Kim J., Kim S. H., Kim S., Kim O. J., Oh S. H. Association between serum alkaline phosphatase level and cerebral small vessel disease. *PLoS One* 2015; 10(11): e0143355, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143355.
- **50.** Xiangyu P., Zhao J., Wu Y. Serum alkaline phosphatase level is correlated with the incidence of cerebral small vessel disease. *Clin Invest Med* 2019; 42(1): E47–E52, https://doi.org/10.25011/cim. v42i1.32392.
- **51.** Thies W. H. Alzheimer's disease neuroimaging initiative: a decade of progress in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2015; 11(7): 727–729, https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.06.1883.
- **52.** Castellani R. J., Perry G. The complexities of the pathology-pathogenesis relationship in Alzheimer disease. *Biochem Pharmacol* 2014; 88(4): 671–676, https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.01.009.
- **53.** Maksimovich I.V. Certain new aspects of etiology and pathogenesis of Alzheimer's disease. *Adv Alzheimer's Dis* 2012; 1(3): 68–76, https://doi.org/10.4236/aad.2012.13009.
- **54.** Díaz-Hernández M., Gómez-Ramos A., Rubio A., Gómez-Villafuertes R., Naranjo J. R., Miras-Portugal M.T., Avila J. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase promotes the neurotoxicity ef-

- fect of extracellular tau. *J Biol Chem* 2010; 285(42): 32539–32548, https://doi.org/10.1074/jbc.m110.145003.
- **55.** Gómez-Ramos A., Díaz-Hernández M., Rubio A., Miras-Portugal M.T., Avila J. Extracellular tau promotes intracellular calcium increase through M1 and M3 muscarinic receptors in neuronal cells. *Mol Cell Neurosci* 2008; 37(4): 673–681, https://doi.org/10.1016/j.mcn.2007.12.010.
- **56.** Wang B., Jin K. Current perspectives on the link between neuroinflammation and neurogenesis. *Metab Brain Dis* 2015; 30(2): 355–365, https://doi.org/10.1007/s11011–014–9523–6.
- **57.** Pike A. F., Kramer N. I., Blaauboer B. J., Seinen W., Brands R. An alkaline phosphatase transport mechanism in the pathogenesis of Alzheimer's disease and neurodegeneration. *Chem Biol Interact* 2015; 226: 30–39, https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.12.006.
- **58.** Vardy E. R.L.C., Kellett K. A.B., Cocklin S. L., Hooper N. M. Alkaline phosphatase Is increased in both brain and plasma in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis* 2012; 9(1): 31–37, https://doi.org/10.1159/000329722.
- **59.** Hooper N. M., Kellett K. A.B., Vardy E. R.L.C., Cocklin S. L., Smith A. D., Williams J. Plasma alkaline phosphatase inversely correlates with cognitive function in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2010; 6: 374, https://doi.org/10.1016/j.jalz. 2010.05.1254.
- **60.** Sheen C. R., Kuss P., Narisawa S., Yadav M. C., Nigro J., Wang W., Chhea T. N., Sergienko E. A., Kapoor K., Jackson M. R., Hoylaerts M. F., Pinkerton A. B., O'Neill W.C., Millán J. L. Pathophysiological role of vascular smooth muscle alkaline phosphatase in medial artery calcification. *J Bone Miner Res* 2015; 30(5): 824–836, https://doi.org/10.1002/jbmr.2420.
- **61.** Nowak L. G., Rosay B., Czégé D., Fonta C. Tetramisole and levamisole suppress neuronal activity independently from their inhibitory action on tissue non-specific alkaline phosphatase in mouse cortex. *Subcell Biochem* 2015; 76: 239–281, https://doi.org/10.1007/978-94-017-7197-9_12.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- **Е. И. Малинина,** к. м. н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета с курсом аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-детский кардиолог;
- **М. В. Мазалова,** клинический ординатор ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Для контактов: Малинина Елена Игоревна, e-mail: malininaele@mail.ru

28 Ma № 4 (65) 2020 E.И. Малинина, М.В. Мазалова

КРИПТОРХИЗМ КАК ОДНА ИЗ ОСНОВНЫХ ПРОБЛЕМ СНИЖЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА МУЖСКОГО НАСЕЛЕНИЯ (ОБЗОР)

УДК: 616.681-007.41-056.7-053.2 14.01.19 — детская хирургия Поступила 18.05.2020 г.

И. Ю. Карпова¹, В. В. Свазян², Н. В. Козулина¹, Э. Х. Григорук³, С. Ф. Степанюк⁴, Р. В. Заляева²

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

²ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Тюмень:

³ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», Тюмень;

4000 «Многопрофильный клинико-диагностический центр "Доктор-А"», Тюмень

Представлена частота встречаемости крипторхизма у детей. Рассмотрены ведущие методы диагностики и лечения врожденной патологии, прежде всего ультразвуковое исследование, достоверность которого при пальпируемом яичке достигает 88%. В настоящее время существует около 250 методов хирургического лечения аномалии положения органа. Наиболее применяемыми в практике являются Petriwalsky-Shoemaker и Fowler-Stephens, выполняемые одноили двухэтапно. В некоторых случаях прибегают к гормональной терапии, используя хорионический гонадотропин, реже гонадотропинрилизинг-гормон, однако эффективность данной терапии не превышает 15% и зависит от высоты расположения яичка в паховом канале. При агенезии (аплазии) проводят протезирование testicle силиконовыми имплантами в целях устранения психологического и косметического дефекта. При анализе результатов коррекции патологии у пациентов отмечается нарушение фертильности до 50% даже при своевременном низведении тестикул.

Профилактические осмотры подростков, диспансерное наблюдение за группой оперированных пациентов с назначением ультразвукового обследования и изучением гормонального статуса помогут повысить репродуктивный потенциал мужского населения.

Ключевые слова: крипторхизм; нарушение положения яичка; низведение яичка; гипоплазия; фертильность.

CRYPTORCHIDISM, AS ONE OF THE MAIN PROBLEMS OF REDUCING THE REPRODUCTIVE POTENTIAL OF THE MALE POPULATION (REVIEW)

I. Yu. Karpova¹, V. V. Svazyan², N. V. Kozulina¹, E. H. Grigoruk³, S. F. Stepanyuk⁴, R. V. Zalyaeva²

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

The frequency of occurrence of cryptorchidism in children is presented. The main methods of diagnostics and treatment of the congenital pathology are considered first of all ultrasound examination, its reliability reaching 88% with palpable testes. Currently, there are about 250 methods of surgical treatment of organ anomalies. The most widely used techniques are Petriwalsky-Shoemaker and Fowler-Stephens one — or two-step orchidopexy. In some cases, they resort to hormonal therapy using chorionic gonadotropin, less often gonadotropin-releasing hormone, but the effectiveness of this therapy does not exceed 15% and depends on the height of the teste in the inguinal canal. With agenesis (aplasia), the teste is replaced with a silicone implant for a psychological and cosmetic defect. When analyzing the results of the correction of pathology in patients, there is a violation of fertility up to 50%, even with the timely release of the testicles.

Preventive examinations of adolescents, dispensary observation of a group of operated patients with the administration of an ultrasound examination and the study of hormonal status can help to increase the male reproductive potential.

Key words: cryptorchidism; violation of the position of the testicle; bringing the testicle down; hypoplasia; fertility.

²Tyumen State Medical University, Tyumen;

³Regional Clinical Hospital, No. 2, Tyumen;

⁴Multidisciplinary clinic-diagnostic center "Doctor-A", Tyumen

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания, связанные с патологией пахового канала, чаще других хирургических проблем в детской практике требуют планового оперативного лечения и составляют более 33% [1–4]. На современном этапе специалисты совершенствуют технологии хирургического лечения, ставя перед собой задачи снизить операционный травматизм и сократить количество осложнений [5–10].

Крипторхизм — системное заболевание, одним из внешних проявлений которого становится нарушение процесса миграции (мальдесценция) яичка из места своего первоначального расположения (мезонефрос) в полость мошонки. В классификаторе МКБ-10 крипторхизм находится в классе болезней мочеполовой системы, рубрике Q53.

Эта патология может быть диагностирована в любом возрасте, встречается у 10–20% новорожденных (до 30% — у недоношенных новорожденных), у 3% годовалых детей, в 1% случаев в пубертатном периоде, у 0,3% взрослых мужчин [11].

Нарушение положения яичка также связывают с патологией влагалищного отростка брюшины [12].

Известно, что мезенхимальная основа, являясь источником интерстициальной ткани, играет важную роль в процессе гормональной регуляции и миграции яичка во внутриутробном периоде. Мезенхима состоит из фибробластов, которые в последующем дифференцируются в клетки Лейдига. Именно активная продукция этими клетками дегидроэпиандростерона и тестостерона детерминирует миграцию яичка из брюшной полости в мошонку [13, 14].

Мошонка является терморегулирующим протектором для нормально расположенных testis. Она отдалена от тела, имеет тонкую кожу с отсутствием подкожного жира и обилием потовых желез. За счет ее эластичности и наличия кремастерного рефлекса тестикулы предохраняются от повреждающего действия высоких температур. Поэтому для нормальной жизнедеятельности яички должны находиться в мошонке. Именно здесь обеспечивается наиболее благоприятный температурный и жизненный режим для образования и созревания сперматозоидов, нормальной гормональной функции [15].

ПРОЯВЛЕНИЯ И ПОСЛЕДСТВИЯ КРИПТОРХИЗМА

Одним из наиболее важных и тяжелых последствий крипторхизма становится нарушение герминативной функции. При гистологическом исследовании в неопущенных тестикулах выявляют снижение диаметра семенных протоков, уменьшение числа сперматогониев. Подобные изменения определяются у 90% детей старше 3 лет. Нарушение фертильности даже при своевременном низведении яичек отмечают у 50% больных с двусторонним и у 20% пациентов

с односторонним крипторхизмом. В исследовании F. Hadziselimovic [16] у детей с двусторонним крипторхизмом, не подвергавшихся лечению, наблюдали азооспермию в 89% случаев.

При рождении в неопущенных testis имеются нормальные клетки сперматогенеза. Снижение их числа начинается с шести месяцев и нарастает в зависимости от местонахождения. Чем выше располагается орган, тем меньше зародышевых клеток в нем. Первое резкое снижение происходит к 18-му месяцу жизни, а к 2 годам около 40% неопустившихся тестикул не содержат клеток сперматогенеза. В возрасте 3 лет почти в 70% дистопированных яичек полностью отсутствует образование сперматозоидов, а по достижении совершеннолетия — в 100% случаев [17, 18].

Односторонний крипторхизм вызывает повреждение в контрлатеральном яичке и создает условия для его недоразвития. Снижение фертильности наблюдается у 76% мужчин с односторонним процессом. При двусторонней брюшной локализации только у 4,1% взрослых пациентов имеются сперматозоиды [19].

Аномалия опускания и дифференцировки яичка нередко рассматривается как изолированный патологический процесс из-за гормональных и анатомомеханических нарушений [20]. Выявлено, что среди главных фенотипических признаков большинства детей (92%) с данной патологией имелось астеническое телосложение. Расчет массово-ростового индекса Варге свидетельствовал о наличии дефицита массы тела (67%). Кожа у пациентов была тонкая и легко растяжимая (53%), отмечена долихостеномелия (25%).

Морфологическая картина тканей пахового канала характеризовалась назначительным увеличением юных форм фибробластов, тучных клеток с накоплением гранул гликозаминогликанов. В межклеточных структурах определяли деструкцию и лизис волокон. О нарушении микроциркуляционного русла свидетельствовали подэндотелиальный отек, кровоизлияния и полнокровие сосудов [21].

У 10,2% пациентов с крипторхизмом выявлен микролитиаз в ткани яичек [22].

Известно, что среди неоперированных детей атрофия тестикулы возникает в 10–15% случаев, гипоплазия — в 40–60%, злокачественное перерождение органа — до 20%. При двустороннем процессе бесплодие констатируют в 70% наблюдений. Также частыми осложнениями крипторхизма являются гидроцеле, перекрут и рак неопустившихся testis [23, 24].

Риск развития злокачественного перерождения у больных с крипторхизмом в 10 раз выше, чем у мужчин в общей популяции. Из всех выявленных семином половину диагностируют в неопустившихся яичках, особенно часто при внутрибрюшном расположении. Кроме семином, у мужчин с крипторхизмом

высока частота возникновения хорионэпителиом и тератобластом [13, 25].

Отдаленные результаты хирургического лечения показывают, что бесплодие развивается у 50–60% пациентов, оперированных по поводу заболевания в возрасте старше 5 лет.

При расположении в паховом канале и особенно в брюшной полости *testis* подвергаются длительному воздействию высокой температуры, к которой очень чувствительны клетки сперматогенного эпителия. При гистологическом исследовании ткани органа при нелеченном крипторхизме изменения обнаруживают уже на 1-м году жизни, а к 4 годам в яичках отмечают обширные отложения коллагена. В 6 лет патология еще более заметна, так как семенные канальцы сужены, число сперматогониев уменьшено, а вокруг канальцев формируется выраженный фиброз. По окончании полового развития яички могут сохранять нормальные размеры, однако большая часть сперматогенного эпителия отсутствует, поэтому больные, как правило, страдают бесплодием [26-28].

Поскольку крипторхизм — междисциплинарная проблема, затрагивающая широкий круг специалистов (хирургов, педиатров, эндокринологов), то большой процент позднего направления детей на оперативное лечение связан с несвоевременной диагностикой и отсутствием профессиональной подготовки на поликлиническом этапе.

ДИАГНОСТИКА

Способ осмотра и обследования пациента выбирают в зависимости от возраста. Новорожденных и грудных детей обследуют в положении лежа на спине. Детей старшей возрастной группы могут осматривать стоя со скрещенными ногами. Во время исследования оценивают паховую, бедренные, лобковую области, промежность, противоположную половину мошонки.

При обнаружении яичка в паховом канале следует продвинуть его в направлении мошонки. В случае, когда удается низвести яичко в полость scrotum, необходимо попытаться зафиксировать его там, умеренно надавливая краем ладони на семенной канатик в целях угнетения кремастерного рефлекса — это позволяет дифференцировать истинные и ложные формы крипторхизма. Движения во время пальпации должны быть скользящими, плавными, следует их направлять сверху вниз, снаружи внутрь, вдоль пахового канала от передне-верхней ости подвздошного гребня к мошонке [25, 29, 30].

Ретрактильное яичко (ложный крипторхизм) нормально опущено, а вверх поднимается из-за повышенной рефлекторной активности мышцы-кремастера. Признаки ретрактильного яичка: когда ребенок расслаблен (особенно в теплой ванне), яичко располагается

в мошонке; тестикулу можно низвести в мошонку, при этом она некоторое время может находиться там без натяжения; половина *scrotum* с исследуемой стороны хорошо развита. В данной ситуации несколько обследований, проведенных последовательно с интервалом в 2–3 мес, помогут избежать хирургического вмешательства: яичко спонтанно опустится на свое нормальное место [31, 32].

Для определения локализации яичек используют ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, сцинтиграфию. Среди аппаратных методов наиболее доступно УЗИ, достоверность которого при пальпируемом *testis* достигает 88%.

Отсутствие *testis* в паховых каналах при исключении эктопии органа будет свидетельствовать о «синдроме непальпируемых яичек». Он вызывает наибольшие диагностические сложности, локализацию органа нельзя определить в дооперационном периоде [33, 34].

Диагностическая лапароскопия является на сегодня единственным методом исследования, позволяющим подтвердить или исключить внутрибрюшное или паховое расположение тестикул, установить их анатомические характеристики, а также поставить диагноз отсутствующего яичка (монорхизм) или яичек (анорхизм) [35].

Исследование уровня фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов и тестостерона не помогает уточнить патологию у лиц в препубертатном возрасте.

ЛЕЧЕНИЕ И ЕГО РЕЗУЛЬТАТЫ

Первые попытки лечения крипторхизма у детей были сделаны J. Rosenmerkel и M. von Chelius в 1820-х годах. Однако лишь в 1877 г. Т. Annandale выполнил успешную операцию по низведению яичка пациенту 3 лет [36].

Оптимальный возраст для начала лечения (консервативного или оперативного) составляет 6 мес, и завершиться данный процесс должен к 2 годам жизни ребенка [37].

В некоторых случаях прибегают к гормональной терапии, которая назначается совместно детским хирургом и эндокринологом. Используют хорионический гонадотропин (ХГЧ), значительно реже — гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), однако эффективность данной терапии не превышает 15% и зависит от высоты расположения яичка в паховом канале. Чем дистальнее расположено testicle в паховом канале, тем эффективнее терапия. По всей видимости, более высокие показатели успешного лечения определены у пациентов с втягивающимися яичками, которые хорошо поддаются лечению.

ХГЧ рекомендуют использовать по схеме 3000– 10000 МЕ, кратность приема: 1 инъекция в неделю в течение месяца, при неэффективности лечения разрешено повторить курс с интервалом 3 мес. ГнРГ применяют в виде назального спрея в дозе 1,2 мг/сут в течение 1 мес. При неэффективности консервативной терапии показано оперативное лечение [25, 30, 38, 39].

Существует около 250 методов хирургического лечения крипторхизма, с учетом модификаций. С течением времени существенно изменился характер оперативных тактик, на смену травматичным вмешательствам пришли новые, более щадящие способы [13].

Принято считать, что основным этапом хирургического лечения крипторхизма являются различные варианты фиксации гонад. Однако при орхипексии недопустима тракция за элементы семенного канатика. Это вызывает рефлекторный спазм артерии и вен органа, ведет к необратимым изменениям герминативного эпителия [40].

Операцию по низведению яичка должен выполнять квалифицированный детский уроандролог или детский хирург. Выбор метода оперативного лечения зависит от формы крипторхизма. При паховых формах показана операция Petriwalsky—Shoemaker, которая была разработана в 1932 г., при брюшных формах предпочтение отдают одномоментному или двухэтапному лапароскопическому низведению по Fowler—Stephens.

Операцию Petriwalsky-Shoemaker при паховых формах крипторхизма выполняют из косо-поперечного разреза по паховой складке длиной до 3 см. В паховом канале выделяют вагинальный отросток брюшины, яичко и семенной канатик мобилизуют. Важно тщательно выполнить орхидофуникулолизис с освобождением элементов семенного канатика от волокон мышц кремастера, спаек, на всем протяжении до внутреннего пахового кольца. Указательным пальцем формируют тоннель в scrotum, яичко фиксируют за край tunica albuginea к tunica dartos. Рану на мошонке ушивают отдельными узловыми швами, в паховой области завершают операцию наложением косметического шва с помощью саморассасывающегося материала. Эффективность операции Petriwalsky-Shoemaker достигает 90% [25, 30, 38, 41].

Низводить яичко из единого трансскротального доступа предложили А. Bianchi и В.R. Squire (1989) [42]. Небольшая протяженность пахового канала и высокая эластичность окружающих тканей позволяют, не вскрывая последний, провести высокую перевязку и отсечение необлитерированного влагалищного отростка брюшины из косо-поперечного доступа на границе мошонки и паховой области [43, 44].

Неудачи данного метода связаны с тем, что короткий сосудистый пучок яичка не позволяет адекватно низвести яичко в мошонку, вследствие чего в послеоперационном периоде развиваются острые ишемические расстройства; они приводят к атрофии гонады в 30–70% наблюдений.

В качестве альтернативы такой одномоментной операции при абдоминальном крипторхизме ряд авторов предлагает микрохирургическую аутотрансплантацию яичка на сосудистой ножке. Методика не получила широкого применения из-за сложности выполнения. Опыт ее использования ограничивается единичными наблюдениями, а первые результаты неудовлетворительные.

N. Cortesi с соавт. [45] впервые описали использование лапароскопического доступа при лечении абдоминальных форм крипторхизма в 1976 г. Данный способ позволяет определить точную локализацию «непальпируемого» яичка, состояние и длину семенных артерий и вен [36].

В 2007 г. на основе диагностической лапароскопии F. El-Anany с соавт. [46] предложили диагностическую 5-стадийную классификацию локализации яичка и его структур и разработали алгоритм выбора тактики лечения у детей с синдромом непальпируемых яичек [47].

Известна лапароскопическая двухэтапная операция Fowler—Stephens, которую проводят при двустороннем крипторхизме с абдоминальными формами ретенции и недостаточной длине сосудов. На первом этапе лечения пересекают основной сосудистый пучок яичка и орган оставляют на 4—6 мес питающимся за счет бассейна a. ductus deferentis и образующих ее коллатералей, а также a. cremasterica. Через 6 мес выполняют второй этап лечения — лапароскопическое низведение яичка [25, 48—52].

Во время второго этапа париетальная брюшина и семявыносящий проток выкраиваются единым треугольным лоскутом на широкой ножке, что позволяет укрыть ductus deferens и создать дополнительные коллатерали. Далее создается новый канал для низведения яичка между медиальными и срединными пупочными складками, латеральнее мочевого пузыря. Делают трансскротальный разрез. В полость мошонки вводят зажим, тупым путем формируют канал между кожей и мясистой оболочкой и низводят яичко. Состояние testicle контролируют с помощью УЗИ через 1, 3, 7 сут после операции.

Некоторые авторы применяют лапароскопическую одномоментную методику низведения и фиксации яичка при абдоминальном крипторхизме [6, 53]. Пре-имущества данного оперативного подхода доказаны благоприятными исходами [54].

Для ушивания дефекта брюшины на уровне внутреннего пахового кольца при абдоминальной форме крипторхизма под видеоконтролем предложено устройство, которое сокращает длительность и уменьшает травматичность заключительного этапа операции [6].

После лапароскопического вмешательства больных выписывают домой на 3-и — 5-е сутки. Раны обрабатывают антисептическим раствором, на 7 дней исключают купание в ванной, на 30 дней дают осво-

бождение от физических нагрузок. Через месяц после выписки детей в обязательном порядке консультируют детский уролог-андролог и эндокринолог. Контроль УЗИ testis проводят амбулаторно через 1, 3 мес после операции. Всем пациентам рекомендуют ежегодный ультразвуковой скрининг половых органов с обязательной оценкой кровотока в них, контроль гормонального профиля в период препубертата и пубертата [24, 55].

В ходе сравнительного изучения непосредственных и отдаленных результатов лечения детей с абдоминальной формой крипторхизма установлено, что положительными были исходы в группе пациентов, которым проводили одноэтапную лапароскопическую орхипексию. В этой когорте через 12 мес после операции не отмечали гипоплазии яичка, а объем testis, индекс резистентности, пиковая систолическая скорость, конечная диастолическая скорость соответствовали норме [53].

По мнению других авторов, двухмоментное выполнение эндоскопической операции Fowler-Stephens при лечении крипторхизма у детей сопровождается более эффективным восстановлением артериального кровотока яичка по сравнению с одномоментным. Доплерсонографическое исследование артерий яичка у больных после оперативного лечения крипторхизма показало себя как высокоинформативный метод, позволяющий оценить качество лечения [56].

На основе сонографических критериев предложена рабочая классификация степени тяжести гипоплазии яичка:

1-я ст. — продольный размер яичка меньше возрастной нормы, но не менее 10 мм, эхогенность ткани средняя или умеренно пониженная, кровоток определяется в виде множественных эхосигналов, гистограмма — более 80 среднего значения серого (C3C);

2-я ст. — продольный размер яичка от 5 до 10 мм. тестикула представлена эхонегативной, неоднородной структурой, кровоток определяется в виде множественных эхосигналов, гистограмма — от 60 до 80 СЗС:

3-я ст. — яичко не определяется, а образование на долженствующем для гонады месте представлено оболочками в виде линейных эхопозитивных структур, резко заканчивающихся в мошонке или в паховом канале, размеры его менее 5 мм, кровоток определяется только в зачатке семенного канатика в виде единичных эхосигналов, гистограмма — менее 60 СЗС.

Протокол интраоперационных и сонографических характеристик яичка при крипторхизме позволяет отметить, что в группе детей от 0 до 3 лет гипоплазию яичка выявляют в 51,4% случаев, а фертильность при 3-й степени гипоплазии сомнительна.

Прогнозирование инфертильности у подростков

после низведения яичка и орхопексии требует дальнейшего мониторинга за развитием гонад, так как данные одно- и пятилетнего катамнеза детей демонстрируют сохраняющуюся порочность органа [57].

Осложнения хирургического лечения крипторхизма делятся на ранние, возникающие интраоперационно или в раннем послеоперационном периоде, и отсроченные, выявляемые в ходе осмотров в послеоперационном периоде. Традиционно тестикулярная атрофия и мальпозиция, требующая оперативного лечения, служат основными критериями оценки эффективности оперативного лечения патологии [58].

Диагностическим тестом у пациентов с рецидивирующим крипторхизмом служит уровень метаболитов соединительной ткани (свободный, общий оксипролин, гликозаминогликаны), которые в биологических жидкостях организма резко повышены по сравнению со здоровыми детьми [59].

Андрогенную недостаточность при крипторхизме, снижение концентрации тестостерона в крови и увеличение экскреции надпочечниковых стероидов определяют у больных с 3-летнего возраста. «Пубертатный скачок» с выделением андрогенов при крипторхизме проявляется лишь в 13-14 лет и не достигает уровня здоровых детей. Начиная с 5 лет неопущение яичка сопровождается формированием характерного телосложения с интенсивным увеличением веса, роста, длины голени, окружности бедер, толщины складки кожи, величины межостистого расстояния и относительным уменьшением ширины плеч. Отставание в развитии половых органов (мошонки, полового члена, обоих яичек) при крипторхизме отмечают уже в период новорожденности, появление же вторичных половых признаков задерживается на 2-3 года по сравнению со здоровыми детьми. Реакция аденогипофиза при нарушении миграции яичек проявляется независимо от стадии полового развития в повышении секреции фолликулостимулирующего гормона и в отдельные периоды лютеинизирующего [60].

У мужчин, перенесших орхипексию в детстве, объем низведенного яичка и его придатка в 2 раза меньше, чем с контралатеральной стороны. Диффузные изменения в паренхиме органа и участки склероза выявлены в 47% случаев после орхипексии. Помимо патологических изменений в тестикулах, у мальчиков с односторонним крипторхизмом определяется сокращение размера предстательной железы по сравнению с группой здоровых детей [61].

В случае отсутствия вторичных половых признаков у детей старше 14,5 лет проводят стимуляционный тест с 0,1 мг трипторелина (Дифферелина) с целью дифференциальной диагностики вариантов задержки пубертата.

При агенезии (аплазии), с учетом желания пациента и его родителей, выполняют протезирование

testicle в целях устранения психологического и косметического дефекта. Используют силиконовые имплантаты, которые по физическим свойствам наиболее похожи на ткань гонады. Операция состоит в формировании неотоннеля в соответствующую половину мошонки из разреза в паховой области, образовании ложа для протеза и его последующей фиксации за мясистую оболочку [62].

В возрасте 18 лет и старше показано обследование ранее оперированных юношей с исследованием спермограмм для оценки фертильной функции [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние годы много нового внесено в учение о крипторхизме. Разработаны информативные методы диагностики, внедрены и успешно применяются современные хирургические технологии, специалисты регулярно проводят анализ результатов лечения, отслеживают катамнез пациентов.

Предотвращение развития врожденной патологии, профилактика бесплодия и грамотное лечение заболевания — ведущие задачи, а преемственность в работе генетиков, морфологов, иммунологов, эндокринологов, педиатров и детских хирургов позволит внести больший вклад в репродуктивное здоровье будущих мужчин [32, 64, 65].

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Окулов А.Б., Мираков К.К., Володько Е.А., Годлевский Д.Н., Окулов Е.А., Ахмина Н.И., Аникиев А.В. Крипторхизм — ретроспектива и вопросы настоящего времени. Детская хирургия 2017; 21(4): 202-206. Okulov A.B., Mirakov K.K., Volodko E.A., Godlevsky D.N., Okulov E.A., Akhmina N.I., Anikiev A.V. Cryptorchidism — retrospective view and current state-of-the-art. Detskaya khirurgiya 2017; 21(4): 202-206.
- 2. Дегтярев Ю.Г., Аксельров М.А., Бацевич Л. Стационарзамещающие технологии в детской хирургии. Различные подходы. Плюсы и минусы. Медицинская наука и образование Урала 2018; 19(2): 66-70. Degtyarev Yu.G., Akselrov M.A., Batsevich L. Stationary substitution technologies in pediatric surgery. Different approaches. advantages and disadvantages. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala 2018; 19(2): 66-70.
- 3. Аксельров М.А., Асланов Д.А. Водянка оболочек яичка у детей. Есть ли место малоинвазивным технологиям? Вятский медицинский вестник 2020; 1: 12-14. Akselrov M.A., Aslanov D.A. Dropsy of testicular membranes in children. Is there a place for minimally invasive technologies? Vyatskiy meditsinskiy vestnik 2020; 1:12-14.
- 4. Аксельров М.А., Столяр А.В., Сергиенко Т.В., Сахаров С.П., Мальчевский В.А., Ямщикова Е.В. Врожденная паховая грыжа у детей в структуре стационарзамещающих технологий в детской хирургии. Медицинский альманах 2019; 5-6: 66-68. Akselrov M.A., Stolyar A.V., Sergienko T.V., Sakharov S.P., Mal-

- chevsky V.A., Yamschikova E.V. Congenital inguinal hernia in children in the structure of "short stay" technologies in pediatric surgery. Medicinskiy almanakh 2019; 5-6: 66-68.
- 5. Аксельров М.А., Столяр А.В., Емельянова В.А. Видеоассистированная герниопластика по поводу ущемленной паховой грыжи у ребенка с низкой массой тела. Медицинская наука и образование Урала 2017; 18(1): 133-135. Akselrov M.A., Stolyar A.V., Emelyanova V.A. Video-assisted hernioplasty for a pinched inguinal hernia in a child with low body weight. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala 2017; 18(1): 133–135.
- 6. Аксельров М.А., Столяр А.В., Свазян В.В., Евдокимов В.Н., Аксельров А.М., Сахаров С.П., Ямщикова Е.В. Устройство для ушивания внутреннего пахового кольца при лапароскопической операции у мальчиков с неопустившимся яичком. Медицинская наука и образование Урала 2017; 18(2): 136-139. Akselrov M.A., Stolyar A.V., Svazyan V.V., Evdokimov V.N., Akselrov A.M., Sakharov S.P., Yamshchikova E.V. Device for suturing the inner inguinal ring during laparoscopic surgery in boys with an undescended testicle. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala 2017; 18(2): 136–139.
- 7. Столяр А.В., Аксельров М.А., Сахаров С.П. Новый вектор в грыжесечении у детей. Хирургия детского возраста 2016; 3-4: 16–19. Stolyar A.V., Akselrov M.A., Sakharov S.P. New vector in herniation in children. Khirurgiya detskogo vozrasta 2016; 3–4: 16–19.
- 8. Столяр А.В., Аксельров М.А., Сахаров С.П. Врожденная паховая грыжа — как оперировать? Медицинская наука и образование Урала 2016; 17(2): 111-115. Stolyar A.V., Akselrov M.A., Sakharov S.P. Congenital inguinal hernia — how to operate? Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala 2016; 17(2): 111–115.
- 9. Столяр А.В., Аксельров М.А., Сергиенко Т.В. Первый опыт видеоассистированной герниорафии у детей. Вятский медицинский вестник 2015; 2: 113-114. Stolyar A.V., Akselrov M.A., Sergienko T.V. The first experience of video-assisted hernioraphy in children. Vyatskiy meditsinskiy vestnik 2015; 2: 113-114.
- 10. Akselrov M.A., Stolyar A.V., Malchevsky V.A. The new device for extracorporal herniotomy in children. Moldavian Journal of Pediatric Surgery 2017; S: 82.
- 11. Федеральные клинические рекомендации. Крипторхизм. 2015; 15 c. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Kriptorkhizm [Federal clinical guidelines. Cryptorchidism]. 2015; 15 p.
- 12. Разин М.П., Турабов И.А., Минаев С.В. Детская хирургия: учебник. М: ГЭОТАР-Медиа; 2018; С. 277-279. Razin M.P., Turabov I.A., Minaev S.V. Detskaya khirurgiya: uchebnik [Children's surgery: textbook]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018; p. 277-279.
- **13.** Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. *Детская хирургия*. Т. 2. СПб: Пит-Тал; 1997; 392 c. Ashcraft K.U., Holder T.M. Detskaya khirurgiya. T. 2. [Children's surgery. Vol. 2]. Saint Petersburg: Pit-Tal; 1997; 392 p.
- 14. Румянцева Г.Н., Карташев В.Н., Иванова О.В., Юсуфов А.А. Внешние стигмы дисэмбриогенеза, аномалии мочеполовой и сердечно-сосудистой систем у детей с крипторхизмом. Детская хирургия 2005; 6: 43-46. Rumyantseva G.N., Kartashev V.N., Ivanova O.V., Yusufov A.A. External stigmas of dysembriogenesis, abnormalities of the genitourinary and cardiovascular systems in children with cryptorchidism. Detskaya khirurgiya 2005; 6: 43-46.
 - **15.** Hutson J.M., Puri P. *Newborn Surgery*. London; 2003; p. 905–906.

- **16.** Hadziselimovic F. Крипторхизм и его влияние на мужскую фертильность. Ан∂рология и генитальная хирургия 2002; 3: 73–74. Hadziselimovic F. Cryptorchidism and its impact on male fertility. Andrologiya i genital'naya khirurgiya 2002; 3: 73–74.
- **17.** Brock J. W. III. When and how to operate on an undescended testis. *Contemp Urol* 2000; 12(4): 53–59.
- **18.** Лельчук С.А., Щербавская Э.А., Гельцер Б.И. Клиниколабораторная характеристика фертильной функции мужчин, оперированных в детстве на органах мошонки. Андрология и генитальная хирургия 2009; 1: 29–32. Lelchuk S.A., Shcherbavskaya E.A., Geltser B.I. Clinical and laboratory characteristics of the fertility function of men operated on the scrotum organs in childhood. Andrologiya i genital'naya khirurgiya 2009; 1: 29–32.
- **19.** Лельчук С.А., Антоненко Ф.Ф. Роль крипторхизма и его хирургического лечения в патогенезе мужского бесплодия (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2009; 3: 12–18. Lelchuk S.A., Antonenko F.F. The Role of cryptorchidism and its surgical treatment in the pathogenesis of male infertility (literature review). Andrologiya i genital'naya khirurgiya 2009; 3: 12–18.
- **20.** Окулов А.Б., Негмаджанов Б.Б. Хирургические болезни репродуктивной системы и секстрансформационные операции. М: Медицина 2000; 300 с. Okulov A.B., Negmadzhanov B.B. Khirurgicheskie bolezni reproduktivnoy sistemy i sekstransformatsionnye operatsii [Surgical diseases of the reproductive system and sextransformational operations]. Moscow: Meditsina; 2000; 300 p.
- **21.** Никитина А.С., Морозов Д.А., Богомолова Н.В. Диагностические критерии мезенхимальных нарушений при крипторхизме у детей. Саратовский научно-медицинский журнал 2007; 2: 54–57. Nikitina A.S., Morozov D.A., Bogomolova N.V. Diagnostic criteria for mesenchymal disorders in cryptorchidism in children. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal 2007; 2: 54–57.
- **22.** Лаврова Т.Р., Пыков М.И., Смирнов В.Ф., Латышев О.Ю., Дерюгина Н.М, Самсонова Л.Н., Окулов А.Б., Вороненко О.А., Касаткина Э.П. Тестикулярный микролитиаз у детей: распространенность при заболеваниях репродуктивной системы, ультразвуковая оценка. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2007; 3: 62–72. Lavrova T.R., Pykov M.I., Smirnov V.F., Latyshev O. Yu., Deryugina N.M., Samsonova L.N., Okulov A.B., Voronenko O.A., Kasatkina E.P. Testicular microlithiasis in children: prevalence in diseases of the reproductive system, ultrasound assessment. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika* 2007; 3: 62–72.
- **23.** Исаков Ю.Ф., Дронов А.Ф. Детская хирургия: национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа; 2009; С. 360–370. Isakov Yu.F., Dronov A.F. Detskaya khirurgiya: natsional'noe rukovodstvo [Children's surgery: national guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009; р. 360–370.
- **24.** Комарова С.Ю. Проблемы и перспективы андрологической помощи детям в прогнозе репродуктивного статуса мегаполиса. *Уральский медицинский журнал* 2013; 9: 10–13. Komarova S. Yu. Problems and prospects of andrological assistance to children in the forecast of the reproductive status of megapolis. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* 2013; 9: 10–13.
- 25. Избранные вопросы хирургической патологии детского возраста (клиническая картина, диагностика, показания и методы оперативного лечения, диспансерное наблюдение). Методические рекомендации. Тюмень: Печатник; 2016; с. 44–

- 55. Izbrannye voprosy khirurgicheskoy patologii detskogo vozrasta (klinicheskaya kartina, diagnostika, pokazaniya i metody operativnogo lecheniya, dispansernoe nablyudenie). Metodicheskie rekomendatsii [Selected questions of surgical pathology of children (clinical picture, diagnosis, indications and methods of surgical treatment, dispensary observation). Guidelines]. Tyumen: Pechatnik; 2016; p. 44–55.
- **26.** Данилова Т.И., Тихомирова В.Ю., Мельникова Е.А., Хлудеев В.Н. Крипторхизм и современный подход к профилактике мужского бесплодия. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2006; 4: 59–60. Danilova T.I., Tikhomirov V. Yu., Mel'nikova E.A., Hludeev V.N. Undescended testis and the modern approach to prophylaxis of male infertility. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal* 2006; 4: 59–60.
- **27.** Исмаилов К.А., Володько Е.А., Чанаканов З.И., Мираков К.К., Окулов А.Б. Исходы хирургического лечения врожденных заболеваний пахово-мошоночной области у детей. Вестник Авиценны 2012; 3: 62–67. Ismailov K.A., Volodko E.A., Chanakanov Z.I., Mirakov K.K., Okulov A.B. Outcomes of surgical treatment of congenital diseases of the inguinal-scrotal region in children. Vestnik Avitsenny 2012; 3: 62–67.
- **28.** Райгородская Н.Ю., Морозов Д.А., Болотова Н.В., Седова Л.Н., Пименова Е.С. Состояние репродуктивной системы мальчиков, оперированных по поводу крипторхизма. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2016; 1: 32–39. Raigorodskaya N. Yu., Morozov D.A., Bolotova N.V., Sedova L.N., Pimenova E.S. The state of the reproductive system of boys operated on for cryptorchidism. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov* 2016; 1: 32–39.
- **29.** Frank J.D., Gearhart J.P, Snyder H.M. *Operative pediatric urology*. London: Churchill-Livingstone; 2002; p. 257–272.
- **30.** Меновщикова Л.Б., Рудин Ю.Э., Гарманова Т.Н., Шадеркина В.А. Клинические рекомендации по детской урологии-андрологии. М: Перо; 2015; с. 158–165. Menovshchikova L.B., Rudin Y.C., Garmanova T.N., Shaderkina V.A. Klinicheskie rekomendatsii po detskoy urologii-andrologii [Clinical practice guidelines for pediatric urology-andrology]. Moscow: Pero; 2015; p. 158–165.
- **31.** Щербак Ю.А. Крипторхизм: диагностика и тактика лечения. Украинский журнал детской эндокринологии 2013; 1: 5–10. Shcherbak Yu.A. Cryptorchidism: diagnostics and treatment tactics. Ukrainskiy zhurnal detskoy endokrinologii 2013; 1: 5–10.
- **32.** Храмова Е.Б., Аксельров М.А., Шайтарова А.В., Григорук Э.Х. Крипторхизм у детей: мультидисциплинарная проблема. Тактика специалистов в вопросах диагностики и лечения заболевания. *Медицинская наука и образование Урала* 2018; 19(3): 174–179. Khramova E.B., Akselrov M.A., Shaitarova A.V., Grigoruk E.H. Cryptorchidism in children: the practice of specialists in the diagnosis and treatment of diseases. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala* 2018; 19(3): 174–179.
- **33.** Панченко И.А., Марабян Э.С., Гармаш О.Н. Хирургическая тактика при высокой двусторонней брюшной ретенции яичек у больного с синдромом «сливового живота». Андрология и генитальная хирургия 2013; 14(3): 61–63. Panchenko I.A., Marabyan E.S., Garmash O.N. Surgical tactic of high bilateral abdominal testicular retention in patient with a prune belly syndrome. Andrologiya i genital'naya khirurgiya 2013; 14(3): 61–63.
- **34.** Юсуфов А.А., Румянцева Г.Н., Пыков М.И. Роль ультразвукового исследования в диагностике крипторхизма у детей. *Урология* 2011; 4: 60–64. Yusufov A.A., Rumyantseva G.N.,

- Pykov M.I. The role of ultrasound in the diagnosis of cryptorchidism in children. *Urology* 2011; 4: 60–64.
- **35.** Cisek L.J., Peters C.A., Atala A., Bauer S.B., Diamond D.A., Retik A.B. Current findings in diagnostic laparoscopic evaluation of the nonpalpable testis. *J Urol* 1998; 160(3 Pt 2): 1145–1149.
- **36.** Коган М.И., Шалденко О.А., Орлов В.М., Сизонов В.В. Исторические аспекты современных способов оперативного лечения абдоминальных форм крипторхизма. *Детская хирургия* 2014; 18(3): 48–52. Kogan M.I., Galenko O.A., Orlov V.M., Sazonov V.V. Historical aspects of modern methods for surgical treatment of abdominal forms of cryptorchidism. *Detskaya khirurgiya* 2014; 18(3): 48–52.
- **37.** Даниленко Ю.Л., Эсембаев Б.И., Порощай В.Н., Омурбеков Т.О. Оптимизация сроков хирургического лечения детей с крипторхизмом. *Becmник KГМА им. И.К. Ахунбаева* 2014; 3: 98–101. Danilenko Yu.L., Esembaev B.I., Poroshchay V.N., Omurbekov T.O. Optimization of terms of surgical treatment of children with cryptorchidism. *Vestnik KGMA im. I.K. Akhunbaeva* 2014; 3: 98–101.
- **38.** Файзулин А.К., Поддубный И.В., Федорова Е.В., Шкитырь З.В., Петрова М.Г., Колосова П.А. Тактика лечения детей с различными формами крипторхизма. Андрология и генитальная хирургия 2012; 2: 40–44. Fayzulin A.K., Poddubny I.V., Fedorova E.V., Shkityr Z.V., Petrova M.G., Kolosova P.A. Treatment tactics for children with various forms of cryptorchidism. Andrologiya i genital'naya khirurgiya 2012; 2: 40–44.
- **39.** Кузнецов В.Н., Карташев В.Н. Комбинированное лечение детей с абдоминальной и двусторонней формами крипторхизма. *Тверской медицинский журнал* 2018; 5: 37–38. Kuznetsov V.N., Kartashev V.N. Combined treatment of children with abdominal and bilateral forms of cryptorchidism. *Tverskoy meditsinskiy zhurnal* 2018; 5: 37–38.
- **40.** Kimberly L. et al. Orchiopexy: experience and reason. *Contemp Urol* 2002; 14(11): 24–33.
- **41.** Тандилава Р.З., Калоиани Л.В., Тандилава З.Р. Сравнительная оценка методов хирургической коррекции крипторхизма у детей. Андрология и генитальная хирургия 2007; 2: 30–32. Tandilava R.Z., Kaloiani L.V., Tandilava Z.R. Comparative evaluation of methods of surgical correction of cryptorchidism in children. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* 2007; 2: 30–32.
- **42.** Bianchi A., Squire B.R. Transscrotal orchidopexy: orchidopexy revised. *Pediatr Surg Int* 1989; 4(3): 189–192.
- **43.** Савчук М.О., Пяттоев Ю.Г. Трансскротальный доступ при крипторхизме у детей. Российский вестник детской хирургии, анествиологии и реаниматологии 2012; 2(3): 51–53. Savchuk М.О., Pyattoev Yu.G. Through scrotal access when cryptorchidism in children. Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii 2012; 2(3): 51–53.
- **44.** Сизонов В.В., Азашиков А.Х., Коган М.И. Изменился ли подход к выбору хирургического доступа при оперативном лечении крипторхизма у детей? Детская хирургия 2013; 1: 42–44. Sezonov V.V., Azashikov A. Kh., Kogan M. I Did the choice of surgical approach for the treatment of children's cryptorchism change? Detskaya khirurgiya 2013; 1: 42–44.
- **45.** Cortesi N., Ferrari P., Zambarda E., Manenti A., Baldini A., Morano F.P. Diagnosis of bilateral abdominal cryptorchidism by laparoscopy. *Endoscopy* 1976; 8(1): 33–34, https://doi.org/10.1055/s-0028-1098372.

- **46.** El-Anany F., Gad El-Mouda M., Moneim A.A., Abdallah A., Takahashi M., Kanayama H., El-Haggagy A. Laparoscopy for impalpable testis: classification-based management. *Surg Endosc* 2007; 21(3): 449–454, https://doi.org/10.1007/s00464-006-9003-0.
- **47.** Переяслов А.А., Доценко Ю.Р. Выбор тактики хирургического лечения детей с абдоминальным крипторхизмом. *Хирургия. Восточная Европа* 2016; 5(2): 216–222. Pereyaslov A.A., Dotsenko Yu.R. The choice of surgical treatment of children with abdominal cryptorchidism. *Khirurgiya*. *Vostochnaya Evropa* 2016; 5(2): 216–222.
- **48.** Дронов А.Ф., Поддубный И.В., Котлабовский В.И. Эндоскопическая хирургия у детей. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2002; с. 176–187. Dronov A.F., Poddubnyy I.V., Kotlabovskiy V.I. Endoskopicheskaya khirurgiya u detey [Endoscopic surgery in children]. Moscow: GEOTAR-MED; 2002; р. 176–187.
- **49.** Шир Ф. *Лапароскопия у детей*. Архангельск: издательский центр СГМУ; 2007; с. 56–65. Shir F. *Laparoskopiya u detey* [Laparoscopy in children]. Arkhangelsk: izdatel'skiy tsentr SGMU; 2007; р. 56–65.
- **50.** Spitz L., Coran A.G. *Operative pediatric surgery*. London: Taylor Francis Group; 2013; p. 891–900.
- **51.** Zacharion Z. *Pediatric surgery digest*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2009; p. 641–648.
- **52.** Толстанов О.К., Данилов А.А., Русак П.С., Рыбальченко В.Ф., Шевчук Д.В., Заремба В.Р., Волошин Ю.Л. Особенности лечения абдоминальной формы крипторхизма. *Хирургия детского возраста* 2012; 3: 034–037. Tolstanov O.K., Danilov A.A., Rusak P.S., Rybalchenko V.F., Shevchuk D.V., Zaremba V.R., Voloshin Yu.L. Features of treatment of abdominal cryptorchidism. *Khirurgiya detskogo vozrasta* 2012; 3: 034–037.
- **53.** Русак П.С., Волошин Ю.Л. Миниинвазивные методы диагностики и лечения абдоминальной формы крипторхизма. *Медицинская наука и образование Урала* 2016; 17(3): 22–26. Rusak P.S., Voloshin Y.L. Minimally invasive methods of diagnosis and treatment of abdominal cryptorchidism. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala* 2016; 17: 17(3): 22–26.
- **54.** Дженалаев Д.Б., Нартбаев Е.К., Майлыбаев Е.М., Мамлин О.А., Айнакулов А.Ж., Жарасов Д.А., Тажибай Б.А. Использование эндовидеохирургии в лечении крипторхизма у детей. Денсаулык Сактауды Дамыту Журналы 2012; 1(2): 94–97. Dzhenalaev D.B., Nartbaev E.K., Maylybaev E.M., Mamlin O.A., Aynakulov A. Zh., Zharasov D.A., Tazhibay B.A. Use of endovideosurgery in treatment of cryptorchism in children. Densaulyk Saktaudy Damytu Zhurnaly 2012; 1(2): 94–97.
- **55.** Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Состояние здоровья современных детей и подростков и роль медико-социальных факторов в его формировании. Вестник Российской академии медицинских наук 2009; 5: 6–10. Baranov A.A., Kuchma V.R., Sukhareva L.M. State of health of modern children and adolescents and the role of medical and social factors in its formation. Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk 2009; 5: 6–10.
- **56.** Чепурной Г.И., Ловская И.И., Курбатова Э.В. Отдаленная эффективность эндоскопического лечения крипторхизма у детей по результатам оценки кровоснабжения гонад. Вестник новых медицинских технологий 2010; 17(3): 34–35. Chepurnoy G.I., Lovskaya I.I., Kurbatova E.V. The remote efficiency of endoscopic treating kriptorchism at children according to the results of an estimation of blood supply of the gonad. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy 2010; 17(3): 34–35.

- 57. Комарова С.Ю., Цап Н.А., Валамина И.Е., Мещерякова Е.Ю. Морфологические критерии оценки степени гипоплазии яичка у детей с крипторхизмом. Детская хирургия 2018; 22(5): 246-249. Komarova S. Yu., Tsap N.A., Valamina I.E., Meshcheryakova E. Yu. Morphological criteria for estimation of the degree of testicular hypoplasia in children with cryptorchidism. Detskaya khirurgiya 2018; 22(5): 246-249.
- 58. Сизонов В.В., Орлов В.М., Коган М.И. Осложнения хирургии крипторхизма у детей. Уральский медицинский журнал 2016; 2: 126-129. Sizonov V.V., Orlov V.M., Kogan M.I. Complications after surgical treatment of cryptorchidism. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal 2016; 2: 126-129.
- 59. Алибеков М.А. Роль дисплазии соединительной ткани при рецидивном крипторхизме. Хирургия. Восточная Европа 2018; 7(1): 55-59. Alibekov M.A. The role of connective tissue dysplasia in relapsing cryptorchidism. Khirurgiya. Vostochnaya Evropa 2018; 7(1): 55-59.
- 60. Топка Е.Г., Шарапова Б.Н., Байбаков В.М., Русин А.В. Особенности гормонального статуса у детей при крипторхизме. Світ медицини та біології 2009; 3: 47-49. Торка Е.С., Sharapova B.N., Baybakov V.M., Rusin A.V. Features of the hormonal status in children with cryptorchidism. Svit meditsini ta biologii 2009; 3: 47–49.
- 61. Морозов Д.А., Пименова Е.С., Городков С.Ю., Захарова Н.А. Оценка репродуктивной системы и расчет риска развития субфертильности у пациентов с односторонним крипторхизмом. Детская хирургия 2016; 20(2): 60-65. Morozov D.A., Pimenova E.S., Gorodkov S. Yu., Zakharova N.A. Valuation of the reproductive system and calculation of the risk of subfertility in patients with unilateral cryptorchidism. Detskaya khirurgiya 2016; 20(2): 60-65.
- 62. Щедров Д.Н. Эндопротезирование яичка в подростковой андрологии. Урологические ведомости 2017; 7: 142-143. Shchedrov D.N. Endoprosthetics of the testicle in adolescent andrology. Urologicheskie vedomosti 2017; 7: 142-143.
- 63. Пименова Е.С., Морозов Д.А., Райгородская Н.Ю., Седова Л.Н., Яковенко Д.Д. Изменение простато-везикулярного комплекса у пациентов с односторонним крипторхизмом. В сб.: Современные технологии в диагностике и лечении хирургических болезней детского возраста. Пермь; 2016; с. 62-69. Pimenova E.S., Morozov D.A., Raigorodskaya N. Yu., Sedova L.N., Yakovenko D.D. Izmenenie prostato-vezikulyarnogo

- kompleksa u patsientov s odnostoronnim kriptorkhizmom. V sb.: Sovremennye tekhnologii v diagnostike i lechenii khirurgicheskikh bolezney detskogo vozrasta [Changes in the prostate-vesicular complex in patients with unilateral cryptorchidism. In: Modern technologies in the diagnosis and treatment of surgical diseases of children]. Perm; 2016; p. 62-69.
- 64. Соловьев А.А., Астраханцев А.Ф., Байрошевская Е.А. Особенности морфофункциональных изменений яичек у пациентов с крипторхизмом. Андрология и генитальная хирургия 2008; 9(2): 52-55. Soloviev A.A., Astrakhantsev A.F., Bairashevskaya E.A. Peculiarities of morphological and functional changes the testes of patients with cryptorchidism. Andrologiya i genital'naya khirurgiya 2008; 9(2): 52-55.
- 65. Шмидт А.А., Замятин С.А., Гончар И.С., Коровин А.Е. Факторы риска развития мужской инфертильности. Клиническая патофизиология 2019; 4: 56-60. Schmidt A.A., Zamyatin S.A., Gonchar I.S., Korovin A.E. Risk factors for male infertility. Klinicheskaya patofiziologiya 2019; 4: 56–60.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- И.Ю.Карпова, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- В. В. Свазян, к. м. н., доцент кафеды детской хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России;
- Н. В. Козулина, к. м. н., доцент кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- Э. Х. Григорук, врач-детский хирург, детский уролог-андролог хирургического отделения № 1 ГБУЗ ТО ОКБ № 2;
- С.Ф.Степанюк, врач-педиатр 000 «Многопрофильный клинико-диагностический центр "Доктор-А"»;
- Р.В. Заляева, студент 5-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России.

Для контактов: Карпова Ирина Юрьевна, e-mail: ikapova73@mail.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

УДК: 616.24+616.1:611.018.74 14.01.05 — кардиология; 14.01.04 — внутренние болезни Поступила 10.08.2020 г.

М. О. Самолюк¹, Н. Ю. Григорьева², К. Н. Конторщикова¹, К. А. Шахова¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского»

Цель: выявить особенности окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в зависимости от степени бронхиальной обструкции и сердечно-сосудистого риска.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось три группы пациентов. Первую группу составили 67 человек обоего пола, страдающих АГ 1–3-й степени с сопутствующей ХОБЛ I–III степени тяжести по GOLD, средний возраст 55,3±8,2 года. Вторая группа — 52 человека обоего пола, страдающих АГ 1–3-й степени, средний возраст 58,2±10,1 года. Третья группа — 31 человек обоего пола, страдающих ХОБЛ I–III степени тяжести по GOLD, средний возраст 51,3±7,4 года. Окислительный стресс оценивался согласно лабораторным показателям продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также путем анализа индуцированной биохемилюминисценции. Эндотелиальная дисфункция определялась по методике эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), а также посредством оценки уровня эндотелина-1, NO₂, NO₃ в сыворотке крови.

Результаты. Максимальные уровни продуктов ПОЛ наблюдались в группе больных коморбидной патологией, минимальные — у пациентов с АГ. В результате пробы с ЭЗВД наиболее выраженное уменьшение степени дилатации плечевой артерии после декомпрессии манжеты выявлено в первой группе. Уровень эндотелина-1 оказался максимальным в группе коморбидных больных. Установлена корреляция между показателями ПОЛ и уровнем эндотелина-1, между уровнем ЭТ-1, возрастом и индексом курильщика, а также между содержанием общего холестерина и результатами пробы ЭЗВД.

Заключение. У больных АГ с сопутствующей ХОБЛ более высокие уровни показателей перекисного окисления липидов, окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции коррелируют со степенью тяжести ХОБЛ и сердечно-сосудистого риска. Это усугубляет формирование АГ у этих больных, тем самым способствуя их движению по сердечно-сосудистому континууму.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция; оксид азота; эндотелин; артериальная гипертония; хроническая обструктивная болезнь легких; эндотелийзависимая вазодилатация; перекисное окисление липидов.

FEATURES OF OXIDATIVE STRESS AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN COMBINATION WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

M. O. Samolyuk¹, N. Yu. Grigorieva², K. N. Kontorschikova¹, K. A. Shakhova¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod

Aim of the study: to identify the features of oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension (AH) in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) depending on the degree of bronchial obstruction and cardiovascular risk.

Materials and Methods. Three groups of patients were under observation care. The first group comprised 67 male and female patients suffering from grade 1-3 AH with concomitant COPD of grade I-III according to GOLD, mean age 55.3 ± 8.2 years. The second group -52 patients of both sexes, suffering from AH of the $1-3^{rd}$ degree, the mean age is 58.2±10.1 years. The third group — 31 people of both sexes with COPD of I-III severity according to GOLD, mean age 51.3±7.4 years. Oxidative stress was assessed according to laboratory parameters of lipid peroxidation products (LPO) as well as by analysis of induced biochemiluminescence. Endothelial dysfunction was determined by the method of endothelium dependent vasodilation as well as by assessing the level of endothelin-1, NO_2 , NO_3 in the blood serum.

Results. The maximum levels of LPO products were observed in the group of patients with comorbid pathology, the minimum ones — in the patients with hypertension. As a result of the EDRF test (endothelium-derived relaxing factors), the most pronounced decrease in the degree of distension of the brachial artery after cuff decompression was found in the first group. The endothelin-1 level was the highest in the group of comorbid patients. The correlation was established between LPO and endothelin-1 levels, between ET-1 levels, age and smoker's index as well as between total cholesterol levels and the results of EDRF tests.

Conclusion. In hypertensive patients with concomitant COPD, higher levels of lipid peroxidation, oxidative stress, and endothelial dysfunction correlate with the severity of COPD and cardiovascular risk. This aggravates the formation of hypertension in these patients, thereby facilitating their movement along the cardiovascular continuum.

Key words: endothelial dysfunction; nitric oxide; endothelin; arterial hypertension; chronic obstructive pulmonary disease; endothelium-dependent vasodilation; lipid peroxidation.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последнего десятилетия при изучении патогенеза заболеваний сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем особая роль отводится эндотелиальной дисфункции, которая является важным механизмом их формирования и прогрессирования [1– 4]. Выраженность нарушений функции эндотелия влияет на тяжесть клинической картины, на развитие сердечной и дыхательной недостаточности, поэтому оценка степени этих нарушений имеет непосредственное клиническое значение, позволяет выявить тонкие механизмы возникновения и развития заболеваний.

Существуют несколько точек зрения относительно патогенеза эндотелиальной дисфункции. Одни авторы связывают ее развитие прежде всего с недостатком вазодилатирующего агента оксида азота. Другие в качестве ключевого звена рассматривают дисбаланс между вазоконстрикторами (например, эндотелин-1) и вазодилататорами, включая, в том числе, и сниженную продукцию оксида азота (NO).

Особый интерес вызывает вопрос первостепенного развития, а также степени нарушений функции эндотелия у больных сочетанной (коморбидной) сердечно-легочной патологией. В ряде исследований выявлена корреляционная зависимость обструкции воздушного потока от состояния эндотелия посредством определения С-реактивного протеина, интерлейкина-6 и малонового диальдегида, а также проведения пробы с эндотелий-независимой вазодилатацией [4, 5].

Известно, что при сочетании хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и артериальной гипертонии в результате системного воспаления и нарастания гипоксии происходит активация симпатоадреналовой (САС) и ренин-ангиотензинальдостероновой систем (РААС), возникает эндотелиальная дисфункция (ЭД), а процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) становятся интенсивнее. Все эти патологические сдвиги более выражены, чем при изолированном течении ХОБЛ или артериальной гипертензии, однако не ясна главенствующая роль развития этих изменений [5-7]. Возможно, доля коморбидной патологии в едином патогенетическом процессе будет определять степень нарушений со стороны органов и тканей организма.

Исходя из вышесказанного, не вызывает сомнения наличие общих патогенетических механизмов при ХОБЛ и АГ, в частности системного воспаления, эндотелиального повреждения, нарушения баланса оксидативных и антиоксидантных систем, процессов перекисного окисления липидов, однако временное соотношение этих изменений не ясно.

Цель исследования: выявить особенности окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от степени бронхиальной обструкции и сердечно-сосудистого риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов обследования и лечения 150 пациентов. Исследование выполнено на кафедре факультетской и поликлинической терапии Приволжского исследовательского медицинского университета, кардиологического и терапевтического отделения городской клинической больницы № 5» г. Нижнего Новгорода.

Разделение на группы осуществлялось по нозологии (табл. 1). Группа 1 (исследуемая) была разбита на подгруппы по степени тяжести ХОБЛ и сердечнососудистому риску (ССР). В каждой группе проводились клиническое обследование, инструментальная и лабораторная диагностика.

Диагноз АГ был установлен на основании общепринятых критериев (ESH/ESC, 2018 [8]). Степень АГ определялась по уровню АД, зарегистрированному у пациента до назначения антигипертензивной терапии. Стратификация риска развития сердечно-сосудистых осложнений производилась на основе шкалы SCORE.

Диагноз ХОБЛ ставился на основании данных анамнеза, клинической картины, с помощью рентгенологических и функциональных методов диагностики в соответствии с Международной программой «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» (GOLD, 2017, 2019) [9]. Основным

показателем, позволяющим достоверно судить о наличии ХОБЛ, служило постбронходилатационное значение ОФВ₁/ФЖЕЛ <0,70, подтверждающее наличие ограничения воздушного потока. Количественно оценивали одышку по шкале Британского медицинского исследовательского совета (MRS, 1999), симптомы — по шкале CAT (COPD Assessment Test, CAT) [9].

Обследование больных проводили по классической схеме. Клиническое обследование включало сбор жалоб и анамнеза заболевания, осмотр всех органов и систем, перкуссию и аускультацию.

Для оценки функционирования эндотелия в плазме крови определяли содержание оксида азота по методу П.П. Голикова (2004). О концентрации оксида азота в крови судили по содержанию его конечных метаболитов — нитратов и нитритов как наиболее верифицированных маркеров метаболизма оксида азота. Эндотелиальная дисфункция оценивалась также путем неинвазивного ультразвукового метода с использованием

Таблица 1 Общая характеристика больных, участвующих в І этапе исследования

Показатель	Группа 1 (АГ+ХОБЛ), n=67	Группа 2 (АГ), n=52	Группа 3 (ХОБЛ), n=31	р
Мужчины, абс. (% в группе)	35 (52,24)	33 (63,46)	21 (67,74)	
Женщины, абс. (% в группе)	32 (47,76)	19 (36,54)	10 (32,26)	0,26
Средний возраст, лет	55 [48;62]	57 [51;66]	52 [45;57]	0,07
Длительность течения АГ, лет	6,5 [4;7,5]	8,3 [6;11]	-	0,15
Длительность течения ХОБЛ, лет	14 [11;16]	-	9,1 [3,5;13]	0,06
АГ 1-й ст., абс. (% в группе)	18 (26,86)	18 (34,61)	-	0,89*
АГ 2-й ст., абс. (% в группе)	46 (68,66)	29 (55,77)	-	0,31*
АГ 3-й ст., абс. (% в группе)	3 (4,48)	5 (9,62)	-	0,75*
ХОБЛ по GOLD 1-й ст., абс. (% в группе)	22 (32,84)	-	7 (22,58)	0,07**
ХОБЛ по GOLD 2-й ст., абс. (% в группе)	23 (34,32)	-	16 (51,62)	0,16**
ХОБЛ по GOLD 3-й ст., абс. (% в группе)	22 (32,84)	-	8 (25,8)	0,08**
САТ <10, абс. (% в группе)	46 (68,66)	-	24 (77,42)	0.07
САТ >10, абс. (% в группе)	21 (31,34)	-	7 (22,58)	0,07
mMRc <2, абс. (% в группе)	57 (85,07)	-	24 (77,42)	0.00
mMRc >2, абс. (% в группе)	10 (14,93)	-	7 (22,58)	0,09
Индекс курильщика, пачек/лет	17,5 [14;23]	-	15 [17;20]	0,29
Группа А по GOLD., абс. (% в группе)	30 (44,78)	-	15 (48,39)	0,07**
Группа В по GOLD., абс. (% в группе)	15 (22,38)	-	8 (25,81)	0,08**
Группа С по GOLD., абс. (% в группе)	22 (32,84)	-	8 (25,8)	0,06**
Умеренный ССР (шкала SCORE)	11 (16,42%)	17 (32,69%)	-	0,07*
Высокий ССР (шкала SCORE)	44 (65,67%)	33 (63,46%)	-	0,11*
Очень высокий ССР (шкала SCORE)	12 (17,91%)	2 (3,85%)	-	0,05*

Примечания: данные представлены в виде в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25p; 75p]) и абсолютного числа пациентов (% от общего числа); р — статистическая значимость различий между исследуемыми группами: * — между группами 1 и 2, ** — между группами 1 и 3.

ультразвукового датчика с высоким разрешением (тест эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии); данный метод был описан в 1992 г. D. Celermajer и соавт. [10]. Исследование проводилось на УЗ-сканере «Medison EKO7» (Корея) электронным линейным датчиком с частотой сканирования 3,5 MHz.

Чтобы судить о наличии окислительного стресса, измеряли уровень продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов, триеновых конъюгатов, оснований Шиффа) методом И. А. Волчегорского (1989). Их значения высчитывали в гептан-изопропанольных фракциях, так как в гептане экстрагируются в основном нейтральные липиды, а в изопропаноле — фосфолипиды.

Состояние оксидантно-антиоксидантной системы определялось по интенсивности свободнорадикального окисления методом индуцированной биохемилюминесценции сыворотки крови.

Статистическая обработка выполнена при помощи лицензионной программы STATISTICA 10.0.

Если распределение было нормальным, то результаты представлялись в виде М±sd, где М — среднее значение, sd — среднее квадратичное отклонение. Вид распределения определялся по критерию Колмогорова—Смирнова. В этом случае для сравнения групп по количественному признаку использовался параметрический метод с вычислением t-критерия Стьюдента для независимых групп. При распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Ме [25p;75p]). В этом случае о достоверности межгрупповых различий судили по непараметрическому U-критерию Манна—Уитни. Достоверность отличий трех групп определяли непараметрическим методом, а именно по критерию Краскела—Уоллиса. По

качественному признаку группы сравнивали с помощью построения таблиц сопряженности и вычисления хи-квадрата. Корреляционные взаимоотношения между исследуемыми показателями анализировали посредством критерия Спирмена (R). При значениях от 0.2 до 0.4 корреляции считались слабыми, от 0.4 до 0.6 — средними, более 0.6 — сильными. Различия считались значимыми при уровне p<0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Максимальным содержание продуктов ПОЛ: диеновых (ДК) и триеновых конъюгатов (ТК), оснований Шиффа (ОШ) оказалось у больных сочетанной инфекцией АГ и ХОБЛ (табл. 2), самым низким — в группе больных, страдающих изолированной АГ. Различия считались значимыми при уровне p<0,001.

Коэффициент, представляющий собой отношение ОШ/(ДК+ТК), характеризует направленность процесса ПОЛ. У пациентов с коморбидным состоянием он оказался статистически значимо сдвинут в сторону накопления токсичных конечных продуктов ПОЛ (см. табл. 2), что свидетельствует о более выраженном окислительном стрессе и значительном повреждении тканей больного. Подтверждением этому явились и более значимые повышения параметров биохемилюминограммы: интенсивности свечения и светосуммы свечения. Статистически значимым в группе с коморбидной патологией оказалось и увеличение Imax/S — показателя уровня работы антиоксидантной системы защиты (см. табл. 2). Результаты были статистически значимыми при p<0,001.

Показатели окислительного стресса в изучаемых группах

Таблица 2

Показатель	Группа 1 (АГ+ХОБЛ), n=67	Группа 2 (АГ), n=52	Группа 3 (ХОБЛ), n=31	р
ДК, у. е.	0,2607	0,1743	0,2411	p ₁ <0,001
	[0,23;0,31]	[0,14;0,20]	[0,17;0,27]	p ₂ =0,04
ТК, у. е.	0,2171	0,1104	0,2099	p ₁ <0,001
	[0,19;0,32]	[0,09;0,15]	[0,11;0,26]	p ₂ =0,18
ОШ, у.е.	35,90	13,40	23,98	p ₁ <0,001
	[21,26;79,61]	[9,8;17,58]	[17,79;39,28]	p ₂ =0,04
ОШ/(ДК+ТК)	78,20	48,41	66,65	p ₁ <0,001
	[59,17;88,16]	[39,97;56,78]	[44,46;85,38]	p ₂ =0,11
S, MB	3086	1896,5	1765	p ₁ <0,001
	[1987;3169]	[695,5;2356]	[657;2347]	p ₂ <0,001
Ітах, мВ	678	351	356	p ₁ <0,001
	[435;1049]	[130;327,5]	[122;458]	p ₂ <0,001
lmax/S	0,2578	0,1857	0,2016	p ₁ <0,001
	[0,1906;0,3310]	[0,1822;0,2482]	[0,1716;0,2364]	p ₂ =0,01

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25p; 75p]), p_1 —уровень значимости различий при сравнении групп 1 и 2; p_2 —уровень значимости различий при сравнении групп 1 и 3; ДК и ТК — диеновые и триеновые конъюгаты; ОШ — основания Шиффа; Imax — максимальная интенсивность свечения; S — светосумма хемилюминесценции за 30 с.

Таким образом, результаты говорят о более выраженном окислительном стрессе у больных АГ в сочетании с ХОБЛ, в отличие от изолированного течения данных заболеваний.

Особая роль в генезе АГ и ХОБЛ принадлежит оксиду азота. Наряду с другими эндогенными релаксирующими факторами, такими как простациклин, простагландин Е2, происходит снижение их выработки эндотелием вследствие гипоксии. Гипоксия при коморбидной патологии имеет тканевой, циркуляторный и гипоксический компоненты. Наиболее высокие уровни NO_2 , NO_3 выявлены у больных, страдающих ХОБЛ (табл. 3). Содержание нитритов (NO₃) в циркуляции в 1,7 раза преобладало у больных группы 3 по сравнению с пациентами, имеющими сочетанную патологию. Связано это с тем, что у пациентов с ХОБЛ кинетика синтеза эндогенного NO отличается от сосудистого. В начальной стадии заболевания активность eNOS, а следовательно, и уровень синтеза NO, отвечающего за вазодилатацию, прогрессивно снижается; равновесие смещается в сторону вазоконстрикторных механизмов [11], что и приводит к дисфункции эндотелия. Последующий синтез NO уже происходит под воздействием не эндотелиальной NO-синтазы, а макрофагальной, активность которой возрастает под влиянием провоспалительных цитокинов и эндотоксинов [12]. Таким образом, оксид азота, синтезируемый в больших концентрациях iNOS, а следовательно, и разлагающийся в больших количествах (возрастает уровень нитрита и нитрата азота у больных обеих групп), не обладает свойством вазодилатации [13]. Наоборот, при сосудистых нарушениях синтез эндогенного NO регулируется тремя изоформами NO-синтазы (NOS): нейрональной (nNOS), индуцибельной, или макрофагальной (iNOS) и эндотелиальной (eNOS) [13]. И вазодилатирующие эффекты NO связаны с активностью eNOS [11-12]. Доказано, что при АГ эндотелиальная дисфункция обусловлена снижением активности именно eNOS-изоформы

и вследствие этого недостаточным синтезом NO [11-15].

Таким образом, по полученным результатам в ходе изучения ЭД у пациентов с сердечно-легочной патологией, а именно ХОБЛ и АГ, уровни метаболитов оксида азота в крови не характеризовали истинное количество «вазодилатирующего» NO, что может свидетельствовать о нарушениях эндотелиальной функции уже на ранних стадиях обеих сочетанных патологий.

Одним из наиболее информативных методов, позволяющих выявить наличие эндотелиальной дисфункции, служит проба с ЭЗВД по методике D. Celermajer [9]. Уменьшение степени дилатации плечевой артерии после декомпрессии манжеты наблюдалось во всех группах (см. табл. 3), что, несомненно, свидетельствует о наличии эндотелиальной дисфункции. В группе 1 (АГ+ХОБЛ) нарушение ЭЗВД было максимальным, в группе 3 (ХОБЛ) — минимальным. Имелись статистически значимые различия между группами (при p<0,001).

Подтверждением негативного вклада в формирование АГ у больных ХОБЛ явился более высокий уровень эндотелина-1, выявленный у коморбидных больных, в отличие от пациентов с изолированной патологией (см. табл. 3).

Таким образом, комплексная оценка ЭД у изучаемых групп больных показала, что наличие ХОБЛ усугубляет имеющиеся нарушения функции эндотелия у больных АГ, а значит, будет оказывать негативное влияние на формирование и прогрессирование АГ [14, 15].

Следующим этапом нашего исследования было выявление с помощью непараметрического метода Краскела—Уоллиса зависимости показателей окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции от степени тяжести АГ и ХОБЛ, ССР (табл. 4). Проведенный анализ подтверждает, что накопление продуктов ПОЛ и уровень ЭТ-1 увеличиваются по мере роста тяжести ХОБЛ (рис. 1) и сердечно-сосудистого риска (рис. 2). Статистически значимые различия

Таблица 3

Показатели эндотелиальной дисфункции у исследуемых групп

Группа 1 (АГ+ХОБЛ), n=67 Группа 2 (АГ), n=52 Группа 3 (ХОБЛ), n=31 Показатель р 8,9 p₁<0,001 6.4 ЭЗВД, % [4,5;5,5] [5,3;7,5] [8,3;9,2] $p_2 < 0.001$ 28,64 28,34 56,93 $p_1 = 0,20$ NO_{2} , мкмоль/л [17,73;63,30] [17,73;34,10] [18,18;75,60] $p_{2}=0,01$ 29.0 39,37 48.70 $p_1 = 0,14$ NO₃, мкмоль/л [15,8;44,02] [18,34;55,25] [39,90;55,60] $p_2 = 0.08$ p₁<0,001 2.0 1.62 Эндотелин-1, пг/мл [1,71;12,58] [1,25;4,94] [1,26;4,1]

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25p; 75p]); p_1 — уровень значимости различий при сравнении групп 1 и 2; p_2 — уровень значимости различий при сравнении групп 1 и 3; ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация; NO_2 — нитрит азота, NO_3 — нитрат азота.

Таблица 4 Зависимость показателей окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции от степени тяжести АГ и ХОБЛ, сердечно-сосудистого риска

Критерий Краскела–Уоллиса	ССР	Степень тяжести ХОБЛ	Степень АГ	р
ДК, у.е.	41,60*	49,60*	5,13	$p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$ $p_3 = 0.07$
TK, y.e.	30,82*	23,04*	1,36	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,50
ОШ, у.е.	21,57*	39,34*	2,66	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,26
ОШ/(ДК+ТК)	3,33	14,30*	1,13	p ₁ =0,34 p ₂ <0,001 p ₃ =0,57
ЭЗВД, %	2,14	3,92	2,38	p ₁ =0,54 p ₂ =0,14 p ₃ =0,30
NO ₂ , мкмоль/л	2,28	4,78	0,81	p ₁ =0,52 p ₂ =0,09 p ₃ =0,66
NO ₃ , мкмоль/л	2,46	0,43	1,75	p ₁ =0,48 p ₂ =0,81 p ₃ =0,42
Эндотелин-1, пг/мл	34,76*	14,7*	3,47	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,18
S, мВ	1,76	5,92*	1,55	p ₁ =0,62 p ₂ =0,05 p ₃ =0,56
Imax, мВ	5,99	2,25	4,49	p ₁ =0,11 p ₂ =0,32 p ₃ =0,11
lmax/S	7,72*	0,09	5,19	p ₁ =0,05 p ₂ =0,96 p ₃ =0,07

Примечания: p_1 — уровень значимости различий между исследуемыми показателями и ССР; p_2 — уровень значимости различий между исследуемыми показателями и степенью тяжести ХОБЛ; р₃ — уровень значимости различий между исследуемыми показателями и степенью АГ.

Корреляционный анализ между показателями окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и ССР. Критерий Спирмена (R)

- 11 11 - 12	·	. , ,
Показатель	R	р
ДК/CCP (шкала SCORE)	0,65	<0,001
ТК/ССР (шкала SCORE)	0,51	<0,001
ОШ/CCP (шкала SCORE)	0,31	<0,001
ОШ/(ДК+ТК) / ССР (шкала SCORE)	0,16	0,07
S/CCP (шкала SCORE)	0,12	0,18
Imax/CCP (шкала SCORE)	0,23	0,01
Imax/S / CCP (шкала SCORE)	0,20	0,03
ЭЗВД/ССР (шкала SCORE)	-0,12	0,20
NO ₃ /CCP (шкала SCORE)	-0,12	0,20
NO ₂ /CCP (шкала SCORE)	0,14	0,14
ЭТ-1/CCP (шкала SCORE)	0,59	0,001

Таблица 5

Таблица 6 Корреляционные взаимосвязи между показателями ЭД, окислительного стресса и факторами ССР

R Спирмена	Возраст	Индекс курильщика	Степень АГ	Уровень общего ХС
ДК	0,42**	0,40**	0,20*	0,01
TK	0,26*	0,07	0,10	0,02
ОШ	0,18	0,12	0,06	0,14
ОШ/(ДК+ТК)	0,02	0,02	0,06	0,09
S	-0,35**	-0,59**	-0,01	0,34**
Imax	-0,38**	-0,83**	0,17	0,27**
Imax/S	-0,37**	-0,58**	0,20*	0,05
ЭЗВД	0,19	0,07	-0,14	-0,26**
NO ₂	0,13	0,23	-0,08	-0,14
NO ₃	-0,01	0,06	-0,11	0,01
Эндотелин-1	0,42**	0,40**	0,15	0,10

Примечание: * — R Спирмена, при котором уровень значимости различий <0,05; ** — R Спирмена, при котором уровень значимости различий <0,001.

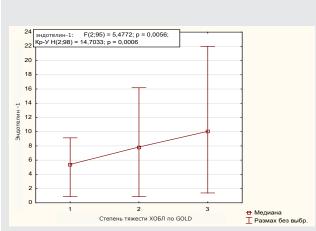


Рис. 1. Зависимость уровня эндотелина-1 от степени тяжести ХОБЛ

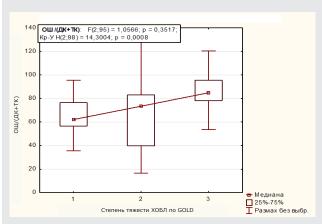


Рис. 2. Зависимость показателей ПОЛ от степени тяжести ХОБЛ

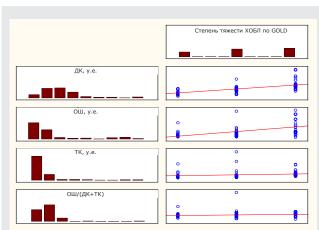


Рис. З. Корреляционный анализ между показателями окислительного стресса и степенью тяжести ХОБЛ. Критерий Спирмена

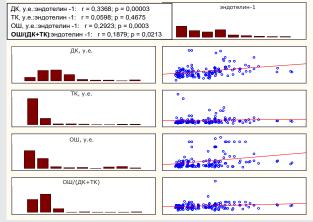


Рис. 4. Корреляционный анализ между показателями окислительного стресса и уровнем эндотелина-1. Критерий Спирмена

при сравнении независимых групп по степени тяжести ХОБЛ говорят о том, что на интенсификацию окислительного стреса и ЭД преимущественно влияет степень бронхообструкции, а не степень АГ. Отсутствие зависимости показателей ЭД и ПОЛ от степени АГ связано, по-видимому, с тем, что больные на момент исследования уже получали длительную гипотензивную терапию. Степень АГ устанавливалась на основании данных предыдущих результатов исследования.

Также был проведен корреляционный анализ между показателями ДК, ТК, ОШ, ОШ/(ДК+ТК) и степенью тяжести ХОБЛ с помощью критерия Спирмена (рис. 3). Результаты также подтвердили зависимость повреждения тканей больного от степени тяжести обструктивных нарушений ХОБЛ согласно GOLD. Для ДК r=0,71 (p<0,001), для ТК r=0,48 (p<0,001), для ОШ r=0.63 (p<0.001), ОШ/(ДК+ТК) r=0.37 (p<0.001). Анализ Спирмена между показателями продуктов ПОЛ и ССР показал наличие прямой корреляции (табл. 5). Также была выявлена зависимость между показателями ПОЛ и уровнем эндотелина-1, что подтверждает общность патогенетических механизмов (рис. 4).

С целью более детальной оценки зависимости показателей окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и ССР был проведен корреляционный анализ Спирмена факторов ССР согласно шкале SCORE (табл. 6). Было получено, что чем старше пациент и чем больший у него индекс курильщика (ИК), тем менее выражена работа его антиоксидантной системы защиты и более интенсивны процессы ПОЛ. Что касается влияния факторов ССР на развитие ЭД, то статистически значимая взаимосвязь была получена между уровнем ЭТ-1, возрастом и ИК (средние корреляции), а также между уровнем общего холестерина и результатами ЭЗВД (слабые корреляции). Отдельно следует сказать о наличии сильной отрицательной корреляции между антиоксидантной активностью и ИК.

Таким образом, комплексная оценка ЭД показала, что наличие ХОБЛ усугубляет имеющиеся нарушения функции эндотелия у больных АГ, а значит, будет оказывать негативное влияние на формирование и прогрессирование АГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных, страдающих артериальной гипертензией с сопутствующей ХОБЛ, наблюдаются более высокие уровни показателей перекисного окисления липидов, более выраженные изменения окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции. Это говорит о негативном влиянии ХОБЛ на формирование АГ, что способствует движению больного по сердечно-сосудистому континууму и увеличивает риск развития сердечно-сосудистых

осложнений. Оценка уровня эндотелина-1 как показателя эндотелиальной дисфункции имеет преимущество по сравнению с пробой с эндотелийзависимой вазодилатацией, определением нитрат- (NO_3) и нитрит- (NO_2) ионов в сыворотке крови у больных АГ в сочетании с ХОБЛ ввиду наличия взаимосвязи с уровнем сердечно-сосудистого риска и степенью бронхиальной обструкции.

Выраженность эндотелина-1 и окислительного стресса (диеновые и триеновые конъюгаты, основания Шиффа) у больных АГ в сочетании с ХОБЛ увеличивается по мере нарастания как сердечно-сосудистого риска, так и бронхиальной обструкции. У больных АГ и ХОБЛ уровень диеновых коньюгатов, эндотелина-1 и значение индекса антиоксидантной системы защиты взаимосвязаны с возрастом и индексом курильщика.

Финансирование исследования. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов, фирм-производителей изделий и аппаратов медицинского назначения авторы не получали.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Chrysohoou C., Kollia N., Tousoulis D. The link between depression and atherosclerosis through the pathways of inflammation and endothelium dysfunction. Maturitas 2018; 109: 1–5, https://doi.org/10. 1016/j.maturitas.2017.12.001.
- 2. Leurgans T.M., Bloksgaard M., Irmukhamedov A., Riber L.P., De Mey J.G.R. Relaxing responses to hydrogen peroxide and nitric oxide in human pericardial resistance arteries stimulated with endothelin-1. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2018; 122(1): 74-81, https://doi. org/10.1111/bcpt.12843.
- 3. Mannino D.M., Sanderson W.T. Using big data to reveal chronic respiratory disease mortality patterns and identify potential public health interventions. JAMA 2017; 318(12): 1112-1114, https://doi.org/ 10.1001/jama.2017.11746.
- 4. Cristóvão C., Cristóvão L., Nogueira F., Bicho M. Oxidative stress, antioxidant status and inflammation in chronic bronchitis and pulmonary emphysema. Arch Pulmonol Respir Care 2017; 3(1): 001-006, https://doi.org/10.17352/aprc.000015.
- 5. Münzel T., Camici G.G., Maack C., Bonetti N.R., Fuster V., Kovacic J.C. Impact of oxidative stress on the heart and vasculature: Part 2 of a 3-Part series. J Am Coll Cardiol 2017; 70(2): 212-229, https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.035.
- 6. Ambrosino P., Lupoli R., Iervolino S., De Felice A., Pappone N., Storino A., Di Minno M.N.D. Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. Intern Emerg Med 2017; 12(6): 877-885, https://doi.org/10.1007/s11739-017-1690-0.
- 7. Ионов М.В., Звартау Н.Э., Конради А.О. Совместные клинические рекомендации ESH/ESC2018 по диагностике и ведению пациентов с артериальной гипертензией: первый взгляд. Артериальная гипертензия 2018; 24(3): 351-358, https://doi. org/10.18705/1607-419X-2018-24-3-351-358. lonov M.V., Zvar-

- tau N.E., Konradi A.O. First look at new 2018 joint ESH/ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertension. Arterial'naya gipertenziya 2018; 24(3): 351-358, https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-3-351-358.
- 8. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); 2019; URL: www.goldcopd.com.
- 9. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340(8828): 1111-1115, https://doi.org/ 10.1016/0140-6736(92)93147-f.
- 10. Gungor Z.B., Sipahioglu N., Sonmez H., Ekmekci H., Toprak S., Ayaz G., Gurel C.B., Mutlu T., Ulutin T., Sipahioglu F., Ilerigelen B. Endothelial dysfunction markers in low cardiovascular risk individuals: comparison of males and females. J Med Biochem 2017; 36(1): 62-72, https://doi.org/10.1515/jomb-2016-0030.
- 11. Safar M.E. Arterial stiffness as a risk factor for clinical hypertension. Nat Rev Cardiol 2018; 15(2): 97–105, https://doi. org/10.1038/nrcardio.2017.155.
- 12. Кароли Н.А., Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: сосудистая стенка как орган-мишень у коморбидных больных. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2017; 13(4): 513-518, https://doi. org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-513-518. Karoli N.A., Rebrov A.P. Chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: vascular wall as the target organ in comorbid patients. Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii 2017; 13(4): 513-518, https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-513-518.
- 13. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А., Барбараш О.Н., Гарганеева Н.П., Дощицин В.Л., Драпкина О.М., Дудинская Е.Н., Котовская Ю.В., Лила А.М., Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Миллер О.Н., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Рунихина Н.К., Сайганов С.А., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Уринский А.М., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017; 16(6): 5-56, https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A., Barbarash O.N., Garganeeva N.P., Doshchit-

- sin V.L., Drapkina O.M., Dudinskaya E.N., Kotovskaya Yu.V., Lila A.M., Mamedov M.N., Mardanov B.U., Miller O.N., Petrova M.M., Pozdnyakov Yu.M., Runikhina N.K., Sayganov S.A., Tarasov A.V., Tkacheva O.N., Urinsky A.M., Shalnova S.A. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2017; 16(6): 5-56, https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
- 14. Яркова Н.А., Боровков Н.Н., Аминева Н.В. Роль артериальной гипертензии в развитии хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа. Медицинский альманах 2013; 6: 173-175. Yarkova N.A., Borovkov N.N., Amineva N.V. The role of arterial hypertension in the development of chronic disease of kidneys of patients with type 2 diabetes mellitus. Medicinskij al'manah 2013; 6: 173-175.
- 15. Tomiyama H., Ishizu T., Kohro R., Matsumoto C., Higashi Y., Takase B., Suzuki T., Ueda S., Yamazaki T., Furumoto T., Kario K., Inoue T., Koba S., Takemoto Y., Hano T., Sata M., Ishibashi Y., Node K., Maemura K., Ohya Y., Furukawa T., Ito H., Yamashina A. Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension. Int J Cardiol 2018; 253: 161-166, https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- М.О. Самолюк, ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- Н. Ю. Григорьева, д. м. н., доцент, профессор кафедры, и.о. зав. кафедрой клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского»;
- К. Н. Конторщикова, д. б. н., профессор кафедры, и.о. зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- К.А. Шахова, к.б.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Самолюк Марина Олеговна, e-mail: talantmxt@vandex.ru

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ

УДК: 616.141–002 14.01.27 — хирургия Поступила 12.08.2020 г.

С.В. Немирова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Цель: изучить структуру, этиологию и эффективность лечения венозных тромбозов, развившихся в послеоперационном периоде.

Материалы и методы. В исследование включены 128 пациентов (средний возраст 60,24±4,13 года) с клиникой венозного тромбоза, развившегося в послеоперационном периоде. При первом осмотре проводили опрос и физикальное обследование; ультразвуковое исследование выполняли на аппарате SIEMENS Acuson S2000. Рекомендовали антикоагулянтную терапию, средства ускорения венозного возврата и флебопротекторов, выявляли показания к операции. Наблюдения осуществляли через 7–10 дней, 3, 6 и 12 месяцев.

Результаты. Выделены три группы пациентов в зависимости от сроков и локализации тромбоза. У больных первой группы тромбоз локализовался в зоне оперативного вмешательства; основную роль в формировании тромбоза играла травматичность операции. Вторая группа имела тромбозы, связанные с медицинскими манипуляциями, но не являющиеся непосредственным результатом самой операции. Третья группа объединила пациентов с тромбозами в «интактной» зоне, глубоких венах и вариксах поверхностных вен нижних конечностей, при длительной иммобилизации или явной гиподинамии в послеоперационном периоде с исходно высоким и крайне высоким риском тромбоза. Именно у этих больных тромбозы часто возникали или манифестировали после выписки из стационара.

При персонифицированной длительности комплексного лечения достигалось восстановление кровотока на пораженном участке вены при отсутствии выраженных трофических нарушений, геморрагических осложнений, рецидива тромбоза за период наблюдения. В стационарах проводилась грамотная профилактика при высоком и крайне высоком риске венозного тромбоэмболизма; допускались ее нарушения у пациентов с умеренным и низким риском развития венозных тромбозов. Врачи амбулаторного звена чаще недооценивали риск тромбоза и диагностическую значимость его симптомов, необоснованно изменяли сроки и схемы терапии и профилактики.

Необходимо более активно знакомить специалистов разного профиля с этой темой с включением соответствующих материалов в индивидуальный план непрерывного образования.

Ключевые слова: венозный тромбоз; послеоперационный период.

POSTOPERATIVE VEIN THROMBOSIS

S. V. Nemirova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The aim of the study: to study the structure, etiology and effectiveness of treatment of venous thrombosis developing within the postoperative period.

Materials and Methods. The study included 128 patients (mean age 60.24±4.13 years old) with clinical manifestations of venous thrombosis developing within the postoperative period. At the first examination, a survey and physical examination were carried out; ultrasound scanning was performed on a SIEMENS Acuson S2000 apparatus. The anticoagulant therapy, drugs accelerating venous return and phleboprotectors were recommended, and indications for surgery were identified. Observations were carried out after 7–10 days, 3, 6 and 12 months.

Results. Three groups of patients were identified depending on the timing and localization of thrombosis. In patients of the first group, thrombosis was localized in the area of surgical intervention; the main role in the formation of thrombosis was played by the trauma of the operation. The second group had thrombosis associated with medical procedures, but not a direct result of the operation itself. The third group included patients with thrombosis in the "intact" zone, deep veins and varices of the superficial veins of the lower extremities, with prolonged immobilization or obvious hypodynamia in the postoperative period with an initially high and extremely high risk of thrombosis. It occurs in the patients presenting thrombosis that often occurred or manifested after discharge from the hospital. With a personalized duration of complex treatment, restoration of blood flow in the vein affected area was achieved in the absence of pronounced trophic changes, hemorrhagic complications, and recurrent thrombosis during the observation period. In hospitals, the proper prophylaxis was conducted at a high and extremely high risk of venous thromboembolism; its violations were allowed in patients with a moderate and low risk of venous thrombosis development. Outpatient doctors underestimated the risk of thrombosis and the diagnostic significance of its symptoms, and unreasonably changed the timing and regimens of therapy and prevention more often. It is necessary to familiarize specialists of different profiles with this topic with the inclusion of relevant materials in the individual plan of continuing education.

Key words: venous thrombosis; postoperative period.

ВВЕДЕНИЕ

Расширение спектра и числа хирургических вмешательств за последние десятилетия привело к росту интереса врачей всех специальностей к проблеме венозного тромбоэмболизма (ВТЭ). Это полиэтиологичное состояние нередко становится, несмотря на стандартизацию профилактических мер, причиной неудовлетворительного результата высокотехнологичного оперативного лечения, снижая качество жизни пациента и повышая расходы на ведение больного и его реабилитацию, в том числе за счет развития тромбоэмболии легочных артерий [1]. Послеоперационные венозные тромбозы могут иметь различную локализацию, сроки возникновения, предшествующие заболевания и хирургические вмешательства [2, 3], но чаще выявляются в сосудах нижних конечностях, после обширных повреждений, у травматологических и онкологических пациентов [4].

Профилактика и лечение послеоперационных тромбозов традиционно включают применение средств ускорения венозного возврата и антикоагулянтную терапию (АКТ) [5]. Наряду с этим имеются и особенности лечения, обусловленные нередко более поздней диагностикой из-за отсутствия жалоб на фоне обезболивания, а также объясняемые ограничением возможностей активации пациента и повышенным риском кровотечения. Тактика профилактики венозных тромбозов отражена во многих национальных рекомендациях. Она зависит от степени риска развития тромбоза, в том числе определяемого с помощью различных стандартизированных шкал [6, 7]. Оптимизируется выявление ключевых признаков, обучение персонала [8, 9]; это осуществляется на основе анализа текущей ситуации в каждом конкретном учреждении или регионе.

Цель: изучить структуру, этиологию и эффективность лечения венозных тромбозов, развившихся в послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены больные, направленные на амбулаторный прием к флебологу или обратившиеся к нему самостоятельно с клиникой венозного тромбоза, развившегося в послеоперационном периоде. В группу вошло 128 пациентов (56 мужчин, 72 женщины); средний возраст составил 60,24±4,13 года.

При поступлении выясняли жалобы пациента, собирали данные анамнеза с уточнением сроков появления характерных клинических признаков или верификации тромбоза при ультразвуковом исследовании, характер предшествующей операции, особенности профилактики венозного тромбоэмболизма, проводимой в периоперационном периоде, и ее соответствие рекомендациям. Вероятность развития венозных тромбоэмболических осложнений оценивали ретроспективно с использованием шкалы Саргіпі [10].

При осмотре обращали внимание на наличие признаков тромбоза и/или посттромботической болезни (отек, боли характерной локализации и провокаторы их усиления, явления гиперпигментации и статического дерматита, трофические нарушения кожи голеней), а также выявляли факторы риска их возникновения, включая варикозную трансформацию вен нижних конечностей.

УЗИ выполняли на аппарате SIEMENS Acuson S2000, оценивая толщину стенок вен, наличие и функцию их клапанов, скорость и направление кровотока, диаметр и проходимость сосудов, локализацию, эхогенность, однородность и степень фиксации тромботических масс.

Во всех случаях пациентам была рекомендована антикоагулянтная терапия, применение средств ускорения венозного возврата и флебопротекторов. Показаниями к экстренной госпитализации считали эмболоопасный характер тромбоза и острую тромбоэмболию легочных артерий, а также посттромбо-

48 Ma № 4 (65) 2020 C.B. Немирова

тическую болезнь (ПТБ) тяжелого течения с обширной инфицированной трофической язвой. При выявлении потенциально эмбологенного тромба любой локализации, а также признаков острого восходящего тромбофлебита большой подкожной вены рекомендовалось оперативное лечение и профилактика легочной тромбоэмболии.

В дальнейшем в зависимости от характера тромбоза, сроков с момента его возникновения до обращения в клинику, а также с учетом данных лабораторного обследования и предшествующей терапии повторно консультировали пациента через 7–10 дней или после выписки из стационара (114 визитов), через 3 мес (92), через 6 мес (81) и через год (79). При первом повторном визите оценивали отсутствие прогрессирования заболевания, при последующих — эффективность терапии с наличием признаков реканализации вены или формирования ПТБ. При каждом осмотре выявляли факторы риска или признаки осложнений терапии, в первую очередь геморрагических.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В большинстве случаев имели место обращения к флебологу с подозрением на тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) или уже подтвержденным ранее диагнозом ВТЭ. В последнем случае терапия назначалась пациентам еще в стационаре, и требовалась ее коррекция и наблюдение на амбулаторном этапе. Однако 27 пациентов обратились самостоятельно: 22 — из-за появления признаков венозного тромбоза, отмеченных после выписки из стационара, 5 — в связи с прогрессированием болевого и отечного симптомов на фоне начатого ранее лечения.

В анамнезе у всех обратившихся имелись оперативные вмешательства. Среди операций (рис. 1) преобладали связанные с обширной травмой, в том числе подкожной, забрюшинной и тазовой жировой клетчатки, с удалением лимфоузлов (91 случай).

Преимущественно поражались вены голеней (см. таблицу), причем в госпитальные сроки чаше развивался тромбоз подколенной или нескольких берцовых вен, реже — бедренной вены, который ярко клинически манифестировал и подтверждался при ультразвуковом ангиосканировании. После выписки из стационара пациенты чаще обращались к флебологу с жалобами на боли в медиальной части голени, которые появлялись при смене режима и нарастании нагрузки. В этих случаях тромбоз был одним из вероятных диагнозов, имел нечеткую симптоматику, а в ряде наблюдений случайно выявлялся только при УЗИ на фоне длительно существующего варикозного поражения и локализовался в более коротких, в том числе медиальных суральных и перфорантных венах (рис. 2).



Рис. 1. Хирургические вмешательства, предшествовавшие развитию венозного тромбоэмболизма (*3HO злокачественное новообразование)



Рис. 2. Ультразвуковая картина тромбоза двух медиальных суральных вен

Временная и топографическая характеристика тромбозов

	Сроки манифестации/выявления тромбоза		
Локализация тромба	в госпитальном периоде	после выписки	
Поверхностные вены верхних конечностей	4	0	
Подключичная вена	4	1	
Вены таза	2	1	
Глубокие вены нижних конечностей	49	63	
Поверхностные вены нижних конечностей	1	3	



Рис. 3. Ультразвуковая картина распространения тромбоза из устья большой подкожной вены на бедренную вену

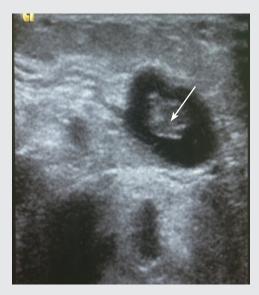


Рис. 4. УЗИ с визуализацией сосуда в поперечном сечении: видно «кольцо» свободного просвета вены вокруг флотирующего тромба (стрелка)

Следующим по частоте был тромбоз бедренных вен, в двух случаях носивший флотирующий характер (рис. 3) и ставший причиной экстренной госпитализации. У большинства пациентов с тромбозом глубоких вен имелось несколько факторов риска развития ТГВ, индекс по шкале Caprini составил в среднем 8,12±1,40 балла.

В анализах 85 обследованных наблюдалась отчетливая картина гиперкоагуляции. Однако при поражении вен малого таза и перфорантных вен голени после венэктомии, как и при тромбозе подкожных вен

верхних конечностей, не было связи баллов шкалы Саргіпі и резких изменений коагулограммы.

Ярко манифестировали и быстро нарастали тромбозы большой подкожной вены, давая резкое ухудшение состояния с отчетливым усилением болей, появлением отека всей конечности в случае распространения процесса на общую бедренную вену (см. рис. 3).

Клиническая и ультразвуковая картина восходящего тромбофлебита большой или малой подкожных вен, особенно при флотации тромба (рис. 4), были показанием к экстренной операции.

Массивные тромбозы со значительной протяженностью и/или поражением нескольких вен (14 случаев), в том числе обеих нижних конечностей, как правило, выявлялись у пациентов с генетически детерминированными тромбофилиями и у онкобольных, которым выполняли оперативное вмешательство по поводу злокачественного новообразования с метастазированием.

Поражения вен верхних конечностей во всех случаях были ассоциированы с длительным наличием инородного тела — браунюли, подключичного катетера или двух электродов имплантированного ранее электрокардиостимулятора. Во всех этих случаях тромбозы развились в госпитальные сроки, были своевременно диагностированы; пациенты получали адекватное лечение как в стационаре, так и на амбулаторном этапе, коррекции терапии не требовалось.

Всем пациентам с высоким и крайне высоким риском ВТЭ, определенным нами ретроспективно по шкале Саргіпі, в периоперационном периоде проводилась эффективная комплексная профилактика, по разным причинам прерванная после выписки. Наиболее часто пациенты отмечали отсутствие информации о необходимой длительности терапии в выписной справке, однако 6 из них при полном соответствии рекомендаций принятым стандартам самовольно прекратили прием препаратов сразу после выписки, причем только 1 мотивировал это финансовыми затруднениями. В 21 случае врачи амбулаторного звена снижали рекомендованную в соответствии с инструкцией дозу антикоагулянтов или заменяли их на аспирин.

Особое место занимали пациенты с ранее перенесенными ТГВ и их рецидивами в послеоперационном периоде. Одна больная имела тяжелую врожденную многофакторную тромбофилию и, несмотря на комплексную профилактику с введением НМГ в терапевтических дозах, не избежала тромботических осложнений. Двое пациентов страдали от онкологического заболевания, и возможности АКТ у них были ограничены массивностью операции и кровотечением в до- и послеоперационном периоде. Все остальные обследованные этой категории допускали нарушения приема антикоагулянтов со снижением дозировки или отказом от их применения.

50 М_А № 4 (65) 2020 С.В. Немирова

При умеренном или низком исходном риске ВТЭ медикаментозная профилактика в стационарах не проводилась. Если у пациентов отсутствовала варикозная болезнь, не применялись и средства ускорения венозного возврата. После выписки такие пациенты, как правило, вели малоподвижный образ жизни, что при отсутствии рекомендаций по предотвращению ВТЭ приводило к постепенному формированию тромбоза. Неяркая клиника затрудняла диагностику данной патологии терапевтом при первичном обращении в поликлинику, что заканчивалось прогрессированием заболевания, особенно при назначении мочегонных препаратов с целью купирования отека.

После первичного приема флеболога общая продолжительность АКТ составила в среднем 5,06 месяца: от 14 дней с отменой препарата терапевтом поликлиники по месту жительства до рекомендованного длительного приема (более периода наблюдения) комплаентным пациентам с перманентными факторами риска рецидива ВТЭ. Отмена ривароксабана кардиологом через 5 мес после начала терапии у 1 онкобольного стимулировала тромбоз вен контрлатеральной конечности, несмотря на назначение аспирина. При очередном осмотре флеболога АКТ была возобновлена, на последующий период нарастания и повторных эпизодов тромбоза не отмечено, постепенно началось восстановление просвета компрометированных сосудов.

Пациенты и врачи амбулаторного звена были более привержены применению флебопротекторов. Фактов их самовольной отмены пациентами не наблюдалось, а врачи поликлиник, напротив, были склонны пролонгировать данное назначение в 93 случаях.

Ношение компрессионного трикотажа также не вызывало сомнений и затруднений. В одном случае пациент, принявший решение выполнять бинтование пораженной конечности, длительно не мог подобрать необходимую степень компрессии и в результате предпочел ношение специализированных гольфов.

В большинстве случаев при повторном обследовании на фоне продолжения адекватной терапии или начала комплексного лечения тромбоз не прогрессировал. Один пациент начал прием антикоагулянта через 5 дней после визита к флебологу — при первом контрольном УЗИ было отчетливо видно нарастание уровня тромбоза (рис. 5). В дальнейшем постепенно наступила частичная реканализация вены.

Все последующие визиты проводились с целью контроля безопасности терапии и оценки динамики тромбоза: наличия и степени реканализации, а при сохранении тромбогенных факторов и высоком уровне Д-димера определяли риск рецидива ВТЭ. Вне зависимости от возраста пациентов и сопутствующей патологии активная частичная реканализация тромбов подтверждалась в период наблюдения у всех

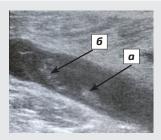


Рис. 5. Ультразвуковые признаки нарастания тромбоза: а — уровень тромбоза при первом обращении; б — «подъем» проксимальной границы тромба через 8 дней

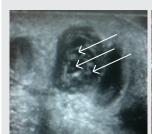




Рис. 6. Ультразвуковые симптомы реканализации тромбоза: а — появление множественных тонких просветов внутри тромботических масс (стрелки); б — остатки организованных тромботических масс в виде тяжей в просвете вены (стрелки)

комплаентных пациентов (рис. 6), за исключением группы больных, которым другие специалисты досрочно прерывали курс АКТ.

Пристеночные и немассивные тромбозы реканализовались быстрее, уже через 5–8 мес, однако достоверной разницы с окклюзивным и протяженным тромбозом зафиксировано не было.

За период наблюдения не выявлено ни одного эпизода массивного кровотечения. В 1 случае отмечено носовое кровотечение при длительном (9 дней) приеме дабигатрана в чрезмерной дозировке, после коррекции которой кровотечение не возобновлялось. Еще 12 больных отмечали повышенную кровоточивость десен, появление следов крови в слизи при сморкании, 2 женщины обратили внимание на увеличение обильности менструальных кровотечений. Однако все опрошенные не считали указанные изменения значимо влияющими на их здоровье и качество жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе анализа сроков и локализации тромбоза мы выделили 3 группы пациентов. У больных первой группы тромбоз локализовался в зоне оперативного вмешательства (вены таза при гинекологических операциях, удалении новообразований соответствующей локализации, а также перфорантные вены при удалении большой и малой подкожных вен, вены голени при реконструкции ее костей). Основную роль

в формировании ВТЭ у этих больных играла травматичность операции, оцененная косвенно по данным обследования, выписных справок и описанию выраженности и распространенности исходного варикоза.

Вторая группа имела тромбозы, связанные с медицинскими манипуляциями, но не являющиеся непосредственным результатом самой операции — вены верхних конечностей, когда нет четкой взаимообусловленности с традиционно выявляемыми факторами риска, кроме длительного нахождения инородного тела в вене.

Третья группа — самая многочисленная — объединила пациентов с тромбозами в «интактной» зоне — глубоких венах и варикозных узлах поверхностных вен нижних конечностей при длительной иммобилизации или явной гиподинамии в послеоперационном периоде с исходно высоким и крайне высоким риском ВТЭ по шкале Саргіпі. Именно у этих больных тромбозы часто возникали или манифестировали после выписки из стационара.

Персонифицированный подход к обязательному восстановлению двигательной активности с нормализацией работы мышечно-венозной помпы голеней считается одной из важнейших составляющих предотвращения возникновения и рецидива ТГВ. Продолжает дискутироваться вопрос об оптимальном уровне компрессионного трикотажа, необходимом для эффективной профилактики ТГВ. Несмотря на неоднородность изучаемых групп пациентов, демонстрируется необходимость для предотвращения венозных тромбозов в послеоперационном периоде у пациентов групп риска средств ускорения венозного возврата [11]. Все наблюдаемые пациенты придерживались этой рекомендации, причем трикотаж подбирался в зависимости от локализации тромбоза.

Самым важным фактором эффективности терапии в исследуемой группе оказалась АКТ. Ее частая преждевременная отмена или нарушение режима врачами поликлиник, самими пациентами способствовала проксимальному тромбообразованию, рецидиву ТГВ и, на наш взгляд, замедляла процесс реканализации, приводя к деструкции клапанов и развитию посттромботической болезни [12]. Отмечается недостаточное информирование пациентов о важности соблюдения адекватного двигательного режима, продолжения ношения компрессионного трикотажа, приема антикоагулянтов в послеоперационном периоде. Наряду с этим обращает на себя внимание низкая приверженность врачей амбулаторного звена к использованию официальных клинических рекомендаций по ведению исследуемой группы пациентов. Также настораживают факты преждевременной необоснованной отмены АКТ и изменения схем терапии со снижением доз и кратности приема препаратов. Вместе с тем, отмечается низкая настороженность

терапевтов поликлиник относительно опасности тромбообразования и прогрессирования тромбоза в отдаленном послеоперационном периоде, недооценка показаний к проведению УЗИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлена неоднородность сроков клинической манифестации венозного тромбоэмболизма и вариабельность локализации, объема поражения и эмболоопасности тромбозов, в большинстве случаев не зависящая от вида проведенной операции. При персонифицированной длительности комплексного лечения отмечалось восстановление кровотока на пораженном участке вены при отсутствии выраженных трофических нарушений и жизнеугрожающих геморрагических осложнений, а также рецидива тромбоза за период наблюдения. Ретроспективно отмечается грамотная профилактика при высоком и крайне высоком риске ВТЭ в стационарах, а также ее нарушения у пациентов с умеренным и низким риском развития венозных тромбозов. В свою очередь врачи амбулаторного звена чаще недооценивали риск тромбоза и диагностическую значимость его симптомов, необоснованно изменяли сроки и схемы терапии и профилактики. Это обуславливает необходимость более активного ознакомления специалистов разного профиля с этой темой с включением соответствующих материалов в индивидуальный план непрерывного образования.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- **1.** Mishina T., Miyajima M., Watanabe A. Management of pulmonary thromboembolism. *Kyobu Geka* 2017; 70(8): 678–682.
- **2.** Uchida T., Yamamoto Y., Sugiura T., Okamura Y., Ito T., Ashida R., Ohgi K., Aramaki T., Uesaka K. Prediction of portal vein thrombosis following hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma: efficacy of postoperative portal vein diameter ratio and angle. *Anticancer Res* 2019; 39(9): 5019–5026, https://doi.org/10.21873/anticanres.13692.
- **3.** Iverson R.E., Gomez J. L. Deep venous thrombosis: prevention and management. *Clin Plast Surg* 2013; 40(3): 389–398, https://doi.org/10.1016/j.cps.2013.04.002.
- **4.** Mioc M.L., Prejbeanu R., Vermesan D., Haragus H., Niculescu M., Pop D.L., Balanescu A.D., Malita D., Deleanu B. Deep vein thrombosis following the treatment of lower limb pathologic bone fractures a comparative study. *BMC Musculoskelet Disord* 2018; 19(1): 213, https://doi.org/10.1186/s12891-018-2141-4.
- **5.** Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Флебология 2015; 9(4-2): 1–52. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). Flebologiya 2015; 9(4-2): 1–52.

52 Ma № 4 (65) 2020 C.B. Немирова

- **6.** Ganau M., Prisco L., Cebula H., Todeschi J., Abid H., Ligarotti G., Pop R., Proust F., Chibbaro S. Risk of Deep vein thrombosis in neurosurgery: State of the art on prophylaxis protocols and best clinical practices. *J Clin Neurosci* 2017; 45: 60–66, https://doi.org/10.1016/j. jocn.2017.08.008.
- **7.** Wong M.P., Zahari Z., Abdullah M.S., Ramely R., Md Hashim M.N., Zakaria Z., Zakaria A.D. Postoperative major surgery patients developing silent deep vein thrombosis: A prospective observational study. *J Vasc Nurs* 2018; 36(4): 173–180, https://doi.org/10.1016/j.jvn.2018.07.001.
- **8.** Özcan M., Erem M., Turan F.N. Symptomatic deep vein thrombosis following elective knee arthroscopy over the age of 40. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019; 25: 1076029619852167, https://doi.org/10.1177/1076029619852167.
- **9.** Zhao W., McArthur A., Yu Z., Hu Y., Luo J. Prevention of venous thromboembolism in postoperative abdominal patients: a best practice implementation project. *JBI Database System Rev Implement Rep* 2018; 16(9): 1887–1901, https://doi.org/10.11124/JBIS-RIR-2017-003665.
- 10. Caprini J.A. Thrombosis risk assessment as a guide to qual-

- ity patient care. *Dis Mon* 2005; 51(2–3): 70–78, https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2005.02.003.
- **11.** Wade R., Sideris E., Paton F., Rice S., Palmer S., Fox D., Woolacott N., Spackman E. Graduated compression stockings for the prevention of deep-vein thrombosis in postoperative surgical patients: a systematic review and economic model with a value of information analysis. *Health Technol Assess* 2015; 19(98): 1–220, https://doi.org/10.3310/hta19980.
- **12.** Carman T.L. Prevention of the post-thrombotic syndrome. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2016; 18(8): 51, https://doi.org/10.1007/s11936-016-0471-9.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

С.В. Немирова, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Немирова Светлана Владимировна, e-mail: nemirova.info@gmail.com

Послеоперационные венозные тромбозы № 4 (65) 2020 53

ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ДЕФОРМАЦИИ СТОП У ДЕТЕЙ ДО 3 ЛЕТ

УДК 617.586.588-007.24-053.1-053.2 14.01.19 — детская хирургия Поступила 28.10.2020 г.

И.В. Крестьяшин^{1,2}, А.Ю. Разумовский^{1,2}, В.М. Крестьяшин^{1,2}, И.И. Кужеливский³

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиничес<mark>кая больница имени</mark> Н.Ф. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва;

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва;

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск

Цель исследования — улучшение результатов лечения pes equino-varus с использованием процедуры Понсети, а также итогов коррекции vertical talus по Доббсу у детей в сочетании с массажем, физиотерапией и ЛФК.

Материалы и методы. В период с 2015 по 2020 гг. проведено обследование и лечение 109 детей с врожденной деформацией стоп на клинической базе ГБУЗ г. Москвы ДГКБ имени Н.Ф. Филатова.

Результаты. Выявлено, что ортопедическая патология стоп у детей в отсутствие должной коррекции нередко сопровождается болевым синдромом, функциональными изменениями и высоким риском развития инвалидности, что определяет высокую социальную значимость изучаемой нозологии. У всех обследованных детей после комплексной оценки и применения консервативных и оперативных методик коррекции врожденная деформация стопы была полностью устранена.

Заключение. Для полной коррекции pes equino-varus необходимо тщательно соблюдать процедуру Понсети. Эффективным является раннее начало коррекции изменений.

Ключевые слова: косолапость; приведенная стопа; вертикальный таран; врожденная деформация стоп; процедура Понсети; pes equino-varus; metatarsus varus; vertical talus.

SURGICAL CORRECTION OF FOOT DEFORMITY IN CHILDREN **UNDER 3 YEARS OF AGE**

I. V. Krestyashin^{1,2}, A. Yu. Razumovsky^{1,2}, V. M. Krestyashin^{1,2}, I. I. Kuzhelivsky³

¹Children's City Clinical Hospital named after N. F. Filatov, Moscow;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow;

³Siberian State Medical University, Tomsk

The aim of the study is to improve the results of equinovarus treatment using the Ponseti technique, as well as the results of the Dobbs method for congenital vertical talus (CVT) correction in children in combination with massage, physiotherapy and exercise therapy.

Materials and Methods. In 2015–2020 The examination and treatment of 109 children with CVT were carried out at the Moscow City Children's Clinical Hospital named after N. F. Filatov.

Results. The orthopedic pathology of the feet in children in the absence of proper correction is known to be often accompanied by pain, functional changes and a high risk of disability determining the high social significance of the nosology under study. In all examined children, CVT correction was completely eliminated.

Conclusion. For a complete CVT correction with the Ponseti technique must be carefully followed. Early changes correctional intervention is effective.

Key words: clubfoot; congenital metatarus abduction; vertical ram; congenital vertical talus; Ponseti procedure; pes equino-varus; metatarsus varus; vertical talus.

ВВЕДЕНИЕ

Врожденные деформации стоп представлены такими нозологиями, как pes equino-varus (косолапость), metatarsus varus (приведенная стопа), vertical talus (вертикальный таран), pes varus (варусная стопа), pes planovalgus (плоская стопа), pes cavus (полая стопа). Код по МКБ-10 — Q66.5. Эпидемиология pes equino-varus составляет 1 на 1000 новорожденных [1], тогда как vertical talus и metatarsus varus встречаются достаточно редко [2].

Перечисленные нозологии сопровождаются выраженным болевым синдромом, функциональными изменениями стопы, что вынуждает больного использовать ортопедическую обувь. При отсутствии должной хирургической коррекции высок риск инвалидизации. Функциональные нарушения влияют на качество жизни больного и определяют высокую социальную значимость перечисленных нозологий [1].

На сегодняшний день существует ряд классификаций врожденной патологии стоп. Согласно Т.С. Зацепину, Г.С. Бому, выделяют две клинические формы рез equino-varus: типичную и нетипичную. Исходя из доступной нам литературы, на типичный вариант деформации приходится 80% случаев. Данный вариант хорошо поддается таким методам лечения, как бинтование и гипсование.

Также различают мягкотканный и костный (ригидный) типы вовлечения мягкотканного компонента. Принадлежность патологии к тому или иному типу различают по возможности и эффективности консервативного способа лечения. В литературе описан ряд мягкотканных типов деформации как наиболее часто встречающихся [3].

Цель исследования — улучшение результатов лечения pes equino-varus с использованием процедуры Понсети, а также коррекцией vertical talus по Доббсу у детей в сочетании с массажем, физиотерапией и лечебной физкультурой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2015 по 2020 г. на клинической базе ГБУЗ г. Москвы ДГКБ имени Н.Ф. Филатова проведено двойное проспективное когортное исследование. Было отобрано 109 детей с врожденными деформациями стоп для лечения предложенными способами.

При обследовании у 102 детей (93,6%) была диагностирована типичная и у 7 (6,4%) — атипичная форма рез equino-varus. Мягкотканная форма встречалась в 51,4% случаев (у 56 детей), костная — в 48,6% (у 53). У 24 детей (22,1% случаев) зарегистрирован левосторонний тип; у 20 (18,3% случаев) — правосторонний и у 65 (59,6% случаев) — двусторонний тип деформации.

По возрасту, в котором была выявлена деформация, больные распределились следующим образом.

В 73,4% случаев (у 80 детей) деформацию диагностировали до 3 мес, в 6,4% случаев (у 7 детей) — с 3 до 6 мес, в 20,2% (у 22 детей) — в возрасте старше 6 мес. В среднем клинические наблюдения и лечение начинались с месячного возраста ребенка. Сроки выполнения оперативного вмешательства составили 3,0±1,25 мес.

Хирургическая коррекция проводилась у всех 103 больных с pes equino-varus и у 3 при vertical talus. Метатагыз varus у всех больных подвергался консервативному лечению. Оперативное лечение потребовалось 106 детям (выполнена ахиллотомия у 103 детей с pes equino-varus и у 3 с vertical talus).

У всех детей с pes equino-varus и у 11 (91,7%) из 12 детей с metatarsus varus использовали процедуру Понсети. Это консервативная техника гипсования врожденной косолапости, которая заключается в поэтапном выведении всех компонентов деформации в положение коррекции и основана на биомеханике голеностопного сустава в сочетании с чрезкожной ахиллотомией.

У всех детей с vertical talus применялась коррекция по Доббсу. Это консервативная техника гипсования врожденной эквиновальгусной деформации стоп, заключается в поэтапном выведении всех компонентов деформации в положение коррекции, основывается на биомеханике голеностопного сустава, дополняется чрезкожной ахиллотомией и в некоторых случаях фиксацией первого луча стопы спицей Киршнера.

Комплексное лечение детей с metatarsus varus включало процедуры массажа. Пятеро пациентов из шести с vertical talus (83,3%) получали массаж. Детям с рез equino-varus процедуры массажа не проводились. Курсы физиотерапевтических процедур применялись в двух случаях (16,7%) из двенадцати у детей с metatarsus varus. Комплексные занятия лечебной физкультурой при metatarsus varus проводились в 70,3% случаев (64 ребенка из 91) и в 33,3% случаев при vertical talus (4 из 6 детей). Дети с рез equino-varus комплексных занятий лечебной физкультурой не получали.

Результаты лечения оценивались по шкале Pirani (1995). Анализ проводился по 6 описываемым клиническим признакам, их значение определялось в положении максимальной коррекции стопы. Каждый из признаков оценивался по балльной шкале — 0, 0,5 и 1 балл — в зависимости от степени выраженности.

Статистическую оценку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica (for Windows, version 6.0). Данные оценивали способом вариационной статистики.

В работе использовались следующие статистические методы:

• критерий знаковых рангов Уилкоксона (для оценки статистически значимых различий до и после лечения в каждой клинической группе больных);

- критерий Манна–Уитни (для оценки статистически значимых различий в стационарной и амбулаторной группах);
- точный критерий Фишера (для оценки статистически значимых различий у больных с дорсифлексией >15° и <15°);
- двухфакторный анализ Фридмана (для оценки статистически значимых различий до и после лечения по классификации Пирани).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Критериями эффективности лечения являлись пустота пятки, степень ригидности кавуса, состояние медиальной складки, форма изгиба латерального свода стопы, эквинус стопы и степень дорсифлексии. Изменения стопы определяли по классификации Пирани (1995).

Более выраженные статистические различия до лечения в сравнении с состоянием после коррекции по Пирани имели:

- состояние заднего отдела стопы (критерий Уилкоксона = -8,955, p<0,001);
- степень ригидности кавуса (критерий Уилкоксона = -9,125; p<0,001);
- медиальная складка стопы (критерий Уилкоксона = -9,105; p<0,001);
- изгиб наружного края стопы (критерий Уилкоксона = -9,364; p<0,001);
- эквинус стопы (критерий Уилкоксона = -8,879; p<0,001);
- задняя складка пятки (критерий Уилкоксона = -8,791; p<0,001).

Общее количество баллов согласно критериям Пирани до лечения составило 4,5 (3,0; 6,0), после коррекции 0 (0; 0) баллов. Полученные различия считались значимыми при уровне p<0,001 (использовали дисперсионный анализ Фридмана для связанных выборок).

В нашем исследовании 61 детей получали хирургическое лечение в амбулаторном режиме и 45 больных — в условиях стационара (n=106). Оставшиеся 3 ребенка находились под динамическим наблюдением.

В случае амбулаторного хирургического лечения более выраженные статистические различия до лечения в сравнении с состоянием после коррекции по классификации Пирани имели следующие изменения стопы:

- 1) пустота пятки (критерий Уилкоксона = -6,705, p<0,001, 1,0 (0,5; 1,0) до лечения против 0,0 (0,0; 0,0) после коррекции);
- 2) ригидность кавуса (критерий Уилкоксона = -6,628; p<0,001, 1,0 (0,5; 1,0) до лечения против 0,0 (0,0; 0,0) после коррекции);
- 3) медиальная складка стопы (критерий Уилкоксона = -6,628; p<0,001, 1,0 (0,5; 1,0) до лечения против 0,0 (0,0; 0,0) после коррекции);

- 4) изгиб наружного края стопы (критерий Уилкоксона = -6,683; p<0,001, 1,0 (0,5; 1,0) до лечения против 0,0 (0,0; 0,0) после коррекции);
- 5) эквинус стопы (критерий Уилкоксона = -6,753; p<0,001, 1,0 (0,5; 1,0) до лечения против 0,0 (0,0; 0,0) после коррекции);
- 6) задняя складка пятки (критерий Уилкоксона = -6,662; p<0,001, 1,0 (0,5; 1,0) до лечения против 0,0 (0,0; 0,0) после коррекции).

Таким образом, общий балл по классификации Пирани до лечения составил 5,0 (4,0; 6,0), после коррекции 0 (0; 0) баллов. Полученные различия считались значимыми при уровне p<0,001 (согласно дисперсионному анализу Фридмана).

У детей, получавших стационарное хирургическое лечение, более выраженные статистические различия до лечения в сравнении с состоянием после коррекции по классификации Пирани обнаружили следующие изменения стопы:

- 1) пустота пятки (критерий Уилкоксона = -5,665, p<0,001, 1,0 (0,5; 1,0) до лечения против 0,0 (0,0; 0,0) после коррекции);
- 2) ригидность кавуса (критерий Уилкоксона = -5,557; p<0,001, 1,0 (0,5; 1,0) до лечения против 0,0 (0,0; 0,0) после коррекции);
- 3) медиальная складка стопы (критерий Уилкоксона = -5,516; p<0,001, 1,0 (0,5; 1,0) до лечения против 0,0 (0,0; 0,0) после коррекции);
- 4) изгиб наружного края стопы (критерий Уилкоксона = -5,631; p<0,001, 1,0 (0,5; 1,0) до лечения против 0,0 (0,0; 0,0) после коррекции);
- 5) эквинус стопы (критерий Уилкоксона = -5,674; p<0,001, 1,0 (0,5; 1,0) до лечения против 0,0 (0,0; 0,0) после коррекции);
- 6) задняя складка пятки (критерий Уилкоксона = -5,631; p<0,001, 1,0 (0,5; 1,0) до лечения против 0,0 (0,0; 0,0) после лечения).

Таким образом, общий балл по классификации Пирани до коррекции составил 5,5 (4,0; 6,0), после лечения 0 (0; 0) баллов. Различия статистически считались значимыми при уровне p<0,001 (согласно двухфакторному анализу Фридмана).

До лечения группы стационарного и амбулаторного лечения были сопоставимы по всем критериям классификации Пирани:

- пустоте пятки (критерий Манна–Уитни, р=0,466);
- ригидности кавуса (критерий Манна-Уитни, p=0,611);
- медиальной складке стопы (критерий Манна-Уитни, p=0,986);
- изгибу наружного края стопы (критерий Манна–Уитни, p=0,978);
- эквинусу стопы (критерий Манна-Уитни, р=0,663);
- задней складке пятки (критерий Манна-Уитни, p=0.671).

Исходя из критериев эффективности лечения согласно классификации Пирани, можно сопоставить клинические группы сравнения по степени дор-

Дорсифлексия больше 15 градусов была достигнута в 57 случаях хирургического лечения (93,4±10,9%) в амбулаторных условиях и в 39 случаев (86,6±11,2%) хирургического лечения в стационаре (см. таблицу).

Из приведенной таблицы следует, что различия между группами статистически не значимы (точный критерий Фишера, точная значимость (двусторонняя) = 0,139). По общему баллу — критерий Манна-Уитни — р=0,917. Таким образом, группы сравнимы между собой по этим показателям.

Неблагоприятные исходы стационарного и амбулаторного лечения были следующими. После оперативной коррекции в стационаре одному ребенку потребовалось повторное оперативное вмешательство по причине рецидива (была дополнительно выполнена ахиллотомия).

Исходя из накопленного опыта, раннее выявление рецидивов патологии — это залог успешного устранения вторичных деформаций. Их причиной в основном становится нарушение правил использования реабилитационных ортезов, брейсов и ортопедической обуви после окончания основного этапа оперативной коррекции. Рецидив, как правило, выявляется в период интенсивного роста стопы — до 10-13-летнего возраста. Поэтому в начале подросткового периода такие дети должны регулярно наблюдаться ортопедом [4].

У 6 из 61 ребенка, получавших амбулаторное лечение (9,8%), наблюдали ограничения объема движений в дистальной части голени. В стационаре же это осложнение наблюдалось у 3 из 45 больных (6,6%). Статистических различий в сравниваемых группах не было (критерий Фишера, точная значимость (двусторонняя) =0,387).

Таким образом, и амбулаторный, и стационарный варианты лечения детей с патологией стопы одинаково влияли на оценочные критерии эффективности терапии. В 100% случаев оперативной коррекции были достигнуты удовлетворительные результаты. При выборе способа лечения (амбулаторный или стационарный) принципиальными критериями необходимо считать не только степень социальной адаптации больного, но и экономические факторы, так как клиническая эффективность данных подходов лечения была одинакова.

ОБСУЖДЕНИЕ

В современной детской ортопедической практике лечение pes equino-varus по способу Понсети является «золотым стандартом». Для полной успешной коррекции pes equino-varus с предупреждением peцидивов или других деформаций необходимо тщательное соблюдение протокола Понсети. Изначально процедура Понсети применялась только у детей

Достигнутая в результате хирургического лечения дорсифлексия у детей с врожденными деформациями стопы

	Группы ср				
Дорсифлексия	Амбулаторная, n=61	Стационарная, n=45	p ₁	p ₂	
<15° кол-во чел. частота, %	4 6,5±7,5%	6 13,3±6,2%	0,178	0,664	
>15° кол-во чел. частота, %	57 93,4±10,9%	39 86,6±11,2%	0,038	0,120	

Примечания: р. — уровень статистической значимости различий при попарном сравнении амбулаторной и стационарной групп больных; р₂ — уровень статистической значимости различий при попарном сравнении групп больных в зависимости от степени достигнутой дорсифлексии.

до двух лет, однако современные исследования демонстрируют эффективность коррекции pes equinovarus и у более старших возрастных групп [5].

По мнению авторов, применение данного протокола лечения деформации стоп эффективно и согласуется с результатами, полученными другими авторами. Процедура Понсети в 94-96% случаев успешна и безрецидивна [6].

Мы считаем наиболее предпочтительным для коррекции деформации ранний возраст и придерживаемся позиции о необходимости раннего начала лечения деформаций (сразу после постановки диагноза). Исходя из изученной доступной нам литературы, позднее начало коррекции прямо пропорционально степени вероятности рецидива и длительности лечения [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из полученных данных, мы рекомендуем лечить pes equino-varus как можно раньше, в 3-5 мес, для предупреждения рецидивов и обеспечения полной коррекции деформации. Также у таких пациентов необходимо строго соблюдать протокол Понсети.

При vertical talus консервативная коррекция в комплексе с малоинвазивными оперативными техниками позволяет предупредить развитие осложнений, наблюдавшихся ранее при выполнении обширных хирургических процедур.

Используемый нами способ коррекции по Доббсу более прост и эффективен у детей раннего возраста. Наши данные согласуются с сообщениями о превосходных результатах других авторов. Способ коррекции по Доббсу является менее инвазивным и позволяет избежать рисков, связанных с более обширными операциями [7].

Нами не было выявлено значимых различий по выбору амбулаторного или стационарного способа лечения. Учитывая экономический фактор, в условиях

статистически значимых одинаковых клинических исходов амбулаторный режим лечения наиболее предпочтителен.

Финансирование исследования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Ansar A., Rahman A.E., Romero L., Haider M.R., Rahman M.M., Moinuddin M., Siddique M.A.B., Mamun M.A., Mazumder T., Pirani S.P., Mathias R.G., Arifeen S.E., Hoque D.M.E. Systematic review and meta-analysis of global birth prevalence of clubfoot: a study protocol. BMJ Open 2018; 8(3): e019246, https://doi.org/ 10.1136/bmjopen-2017-019246.
- 2. Sanzarello I., Nanni M., Perna F., Traina F., Faldini C. One-stage release by double surgical approach for neglected congenital vertical talus: results in a series of walking children in Tanzania. J Pediatr Orthop B 2019; 28(6): 586-590, https://doi.org/10.1097/bpb. 0000000000000657.
- 3. Чочиев Г.М. Комплексная реабилитация больных с косолапостью с применением французского функционального метода ГУЗ ВО НПЦ специализированных видов медицинской помощи г. Владимир. Вестник всероссийской гильдии протезистовopmone∂ucmoв 2012; 3: 97-99. Chochiev G.M. Comprehensive rehabilitation of patients with clubfoot using the French functional method GUZ VOC SPC type of medical care, Vladimir. Vestnik vserossiyskoy gil'dii protezistov-ortopedistov 2012; 3: 97-99.
- 4. Thomas H.M., Sangiorgio S.N., Ebramzadeh E., Zionts L.E. Relapse rates in patients with clubfoot treated using the Ponseti me-

- thod increase with time: a systematic review. JBJS Rev 2019; 7(5): e6, https://doi.org/10.2106/jbjs.rvw.18.00124.
- 5. Zhao D., Li H., Zhao L., Liu J., Wu Z., Jin F. Results of clubfoot management using the Ponseti method: do the details matter? A systematic review. Clin Orthop Relat Res 2014; 472(4): 1329-1336, https://doi.org/10.1007/s11999-014-3463-7.
- 6. Pavone V., Testa G., Costarella L., Pavone P., Sessa G. Congenital idiopathic talipes equinovarus: an evaluation in infants treated by the Ponseti method. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17(19): 2675–2679.
- 7. Wright J., Coggings D., Maizen C., Ramachandran M. Reverse Ponseti-type treatment for children with congenital vertical talus: comparison between idiopathic and teratological patients. Bone Joint J 2014; 96-B(2): 274-278, https://doi.org/10.1302/0301-620x. 96b2.32992.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- И.В. Крестьяшин, к.м.н., доцент кафедры детской хирургии РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, врач-детский хирург ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова, Москва;
- А.Ю. Разумовский, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой детской хирургии РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, зав. отделением торакальной хирургии ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова;
- В.М. Крестьяшин, д.м.н., профессор, профессор кафедры детской хирургии РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, врач-детский хирург ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова;
- И.И. Кужеливский, д. м. н., доцент кафедры детских хирургических болезней ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск.

Для контактов: Кужеливский Иван Иванович,

e-mail: 9627788702@mail.ru

СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ

К ВОПРОСУ ИНФОРМИРОВАННОСТИ ОБ АККРЕДИТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И УСЛОВИЯХ ВНЕДРЕНИЯ СИСТЕМЫ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

УДК: 614.252:258 14.02.03— общественное здоровье и здравоохранение Поступила 12.10.2020 г.

А.В. Володин, Е.Д. Луцай, М.В. Кононова, И.Н. Сергеев

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург

Цель исследования — провести анализ субъективного отношения к новой системе непрерывного медицинского образования среди медицинских работников и их активность на портале НМФО.

Материалы и методы. Проведено анкетирование 507 медицинских работников по вопросам осведомленности о процедурах системы НМФО и активности на портале НМФО. Проведен статистический анализ полученных данных в группах медицинских работников, сформированных в зависимости от территории проживания, а именно проживающих и работающих в городах (n=322) и районах (n=185), от возраста — в группах до 40 лет (n=219) и от 41 до 60 лет (n=272), от уровня профессионального медицинского образования — с высшим (n=106) и средним (n=401) медицинским образованием.

Результаты. Установлено, что более 90% медицинских работников вне зависимости от территории работы и проживания, возраста и уровня медицинского образования осведомлены о системе НМФО, первичной специализированной и периодической аккредитации. Для повышения квалификации и участия в образовательных мероприятиях портал, по данным опроса, используют около 80% медицинских работников.

Заключение. Данные об активности медицинских работников на портале НМФО свидетельствуют о необходимости разрабатывать новые управленческие решения по мотивации медицинских работников к работе с функциональными ресурсами портала НМФО, особенно для повышения квалификации работников со средним медицинским образованием, и для более активного участия в образовательных мероприятиях медицинских работников, работающих в городах, в возрасте до 40 лет и имеющих среднее медицинское образование.

Ключевые слова: непрерывное медицинское образование; аккредитация; медицинские работники.

ON THE ISSUE OF AWARENESS OF THE ACCREDITATION OF HEALTHCARE PROFESSIONALS IN THE CONTEXT OF THE INTRODUCTION OF A SYSTEM OF CONTINUOUS MEDICAL AND PHARMACEUTICAL EDUCATION

A. V. Volodin, E. D. Lucai, M. V. Kononova, I. N. Sergeev

Orenburg State Medical University, Orenburg

The aim of the study is to analyze the subjective attitude towards the new system of continuing medical and pharmaceutical education among medical workers and their activity on the portal.

Materials and Methods. A survey of 507 medical workers was conducted on the issues of awareness of the procedures of the continuing medical and pharmaceutical education (CMPE) system and activity on the CMPE portal. A statistical analysis of the data obtained was carried out in the groups of medical workers formed depending on the territory of residence, namely, those living and working in cities (n=322) and districts (n=185);

on the age — in groups up to 40 years old (n=219) and on the age 41 to 60 years (n=272); on the level of professional medical education — with higher (n=106) and secondary (n=401) medical education.

Results. It has been established that more than 90% of medical workers, regardless of the area of work and residence, age and level of medical education are aware of the CMPE system, primary specialized and periodic accreditation. According to the survey, about 80% of medical workers use the portal to improve their qualifications and participate in educational events.

Conclusion. The data on the activity of medical workers on the CMPE portal indicate the necessity to develop some new management solutions to motivate medical workers to work with the functional resources of the CMPE portal, especially for improving the qualifications of workers with secondary-level medical education, and for more active participation in educational activities of medical workers working in cities under the age of 40 and with secondary-level medical education.

Key words: continuing medical education; accreditation; medical workers.

ВВЕДЕНИЕ

В мировой практике уже в 1998 г. было заявлено о несовершенстве подходов к обязательному непрерывному профессиональному образованию в форме периодического обучения раз в 5 лет и о необходимости регулярно оценивать компетентность у практикующих медицинских работников в виде независимого аудита лицензирующими (аккредитационными) органами [1]. В этой связи, в том числе и на территории Российской Федерации, в системе дополнительного профессионального образования в процессе его трансформации в непрерывное медицинское образование с 2016 г. актуализировалась проблема введения системы допуска к профессиональной деятельности через процедуру аккредитации, призванной сменить сертификационный допуск [2]. В связи с тем, что в настоящее время главным ключевым вектором профессионального последипломного образования медицинских работников является практико-ориентированная подготовка, главной целью введения новой системы стало существенное улучшение и стандартизация контроля способности и готовности медицинских работников оказывать медицинскую помощь на высоком уровне. В то же время опубликованные данные о том, что лишь 30% специалистов из медицинской среды поддерживают новую систему, настораживают [3] и, вероятно, связаны с недостаточностью понимания механизмов реализации данной системы, ее преимуществ. Это требует более активного освещения сложных вопросов системы НМФО (портал непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России, edu.rosminzdrav.ru) и предстоящей аккредитации. В этой связи, а именно для построения актуальных управленческих мероприятий по просвещению медицинских работников по вопросам аккредитации и работы в системе непрерывного медицинского образования и активизации их участия в ней на всех этапах, возникает необходимость уточнить исходный уровень знаний о данной системе и формах ее реализации.

Цель исследования — провести анализ субъективного отношения к новой системе непрерывного медицинского образования среди медицинских работников и оценить их активность на портале НМФО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одномоментное сплошное исследование в период с 01.09.2020 по 30.09.2020 проведено среди 507 медицинских работников медицинских организаций Оренбургской области путем онлайн-опроса с помощью Google-форм. Сформирован опросник, включающий 5 вопросов по данным самого респондента: возраст, пол, уровень медицинского образования, территория проживания и работы, должность; и 5 вопросов об осведомленности о процедуре аккредитации, приверженности к образовательному учреждению для ее прохождения и активности на портале НМФО. При составлении опросника не учитывалось обучение медицинских работников на портале интерактивных образовательных модулей.

Фокусную группу медицинских работников, прошедших анкетирование, составили специалисты, среди которых было 96,4% женщин и 3,6% мужчин, в возрасте до 40 лет (43,1% респондентов), 41–60 лет (53,6% респондентов), 78,6% респондентов имели высшее медицинское образование, 21,4% — среднее, проживающие и работающие в городах составляли 69,1%, в районах Оренбургской области — 30,9%. Из исследования в связи с небольшим количеством были исключены участники анкетирования старше 61 года — их было 16 человек.

Для анализа степени осведомленности респондентов об аккредитации специалистов и условиях работы в системе НМФО сформированы группы медицинских работников по признакам:

территории проживания, а именно проживающих и работающих в городах (n=322) и районах (n=185); возраста — группы до 40 лет (n=219) и от 41 до

60 лет (n=272);

уровня профессионального медицинского образования — группы с высшим (n=106) и средним (n=401) медицинским образованием.

Кроме того, оценена активность 27064 специалистов 107 лечебных учреждений г. Оренбурга и Оренбургской области по данным Министерства здравоохранения Оренбургской области.

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel 2007. Статистические данные представлены в виде удель-

ного веса явления к общей совокупности изучаемых факторов (%), средних значений (М), стандартных отклонений (σ). При статистическом анализе полученных данных использовался параметрический метод медицинской статистики с расчетом t-критерия. Статистически значимыми различия считались при р≤0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты опроса показали высокую осведомленность медицинских работников о системе непрерывного медицинского образования: положительные ответы на данный вопрос дали 94,5±4,29% респондентов. При этом максимально осведомлены о системе непрерывного медицинского образования были медицинские работники в городах, а также со средним медицинским образованием и в возрасте 40–61 года (рис. 1, *a*).

Аналогичная картина установлена и по данным Министерства здравоохранения Оренбургской области. Они свидетельствуют, что число зарегистрированных специалистов, подтвержденных в Федеральном регистре медицинских работников (ФРМР), составило 86,8±0,56% работающих в городах



Рис. 1. Распределение респондентов в зависимости от осведомленности о системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования (a) и первичной специализированной аккредитации (б), о периодической аккредитации специалистов здравоохранения (в)

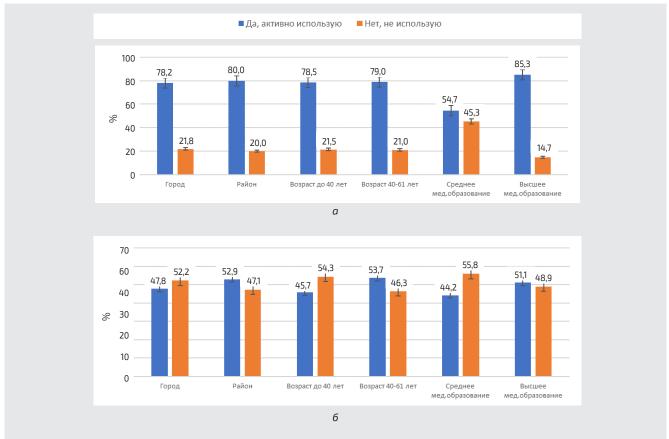


Рис. 2. Распределение медицинских работников в зависимости от активности использования портала НМФО для повышения квалификации (a) и участия в образовательных мероприятиях (б)

и 13,2±0,08% работающих в районах; среди которых 68,8±0,51% — специалисты со средним медицинским образованием и 31,2±0,34% — с высшим медицинским образованием.

Установлено, что каждый пятый опрошенный $(20,4\pm1,96\%)$ не знает о первичной специализированной аккредитации специалистов здравоохранения. При этом число медицинских работников, не осведомленных о данной процедуре, не зависело от территории проживания и уровня медицинского образования (рис. 1, δ). Среди сотрудников до 40 лет и в возрасте 41–60 лет количество осведомленных о первичной специализированной аккредитации было примерно одинаковым.

Что касается периодической аккредитации специалистов здравоохранения, то о ней знают более 80% опрошенных медицинских работников. Максимальное число сотрудников, отрицательно ответивших на этот вопрос, выявлено среди работающих в районах и в группе 40–61 года, а также среди имеющих высшее медицинское образование (рис. 1, в). Обращает на себя внимание тот факт, что каждый десятый медицинский работник не имеет четкого представления (частично осведомлен) о периодической аккредитации, указав в анкете вариант ответа «где-то слышал об этом».

Среди опрошенных 94,8±4,3% медицинских работников зарегистрированы на портале непрерывного медицинского образования. Число зарегистрированных было примерно одинаковым как среди респондентов, проживающих и работающих в городах и районах, так и среди сотрудников до 40 лет и от 41 до 60 лет (табл. 1). Однако медицинских специалистов со средним медицинским образованием зарегистрировалось на 9,3±3,15% больше, чем с высшим.

Среди зарегистрированных на портале НМФО из 507 опрошенных активно использовали ресурс для повышения квалификации 79,8±3,91% респондентов. Каждый пятый (20,2±1,95%) этого не делал.

Согласно данным Министерства здравоохранения Оренбургской области, количество активных специалистов, подтвержденных в ФРМР по любой активной должности на выбранную дату, т.е. специалистов, получивших хотя бы 1 ЗЕТ по образовательным элементам, составило 86,2±0,41%. Больше всего активных медицинских работников оказалось среди работающих в городе и среди специалистов, имеющих среднее образование (табл. 2).

Обращает на себя внимание тот факт, что активнее используют портал для повышения квалификации сотрудники с высшим медицинским образованием (рис. 2, a). Их оказалось на 30,6±5,8% больше,

Таблица 1 Распределение медицинских работников, зарегистрированных на портале НМФО, в зависимости от территории проживания, возраста и уровня медицинского образования (%)

Наличие регистрации на портале НМФО Критерий группировки респондентов Зарегистрирован Не зарегистрирован Территория проживания и работы Город (n=322) 94,4±5,2 5,6±0,28 Район (n=185) 96,2±7,1 3,8±0,23 Возрастные группы До 40 лет (n=219) 96,3±6,5 3,7±0,21 41-60 лет (n=272) 93,4±5,6 6,6±0,37 Уровень профессионального медицинского образования Высшее (n=106) 87,7±8,5 12,3±1,13 Среднее (n=401) 97.0±4.8 3.0 ± 0.12

чем медицинских работников со средним образованием, активно работающих на портале (рис. 2, *a*).

Лишь каждый второй медицинский работник использует портал НМФО для участия в образовательных мероприятиях (рис. 2, δ), не делают этого 48,1±3,05% респондентов. При этом больше всего сотрудников, не использовавших портал для участия в образовательных мероприятиях, среди городских медработников, в группе моложе 40 лет и среди имеющих среднее медицинское образование (см. рис. 2, δ).

ОБСУЖДЕНИЕ

Обязанность медицинского работника повышать свою квалификацию закреплена на законодательном уровне двумя федеральными законами: законом «Об образовании в Российской Федерации» и законом «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». И как бы ни изменялись сейчас частные «правила игры», сроки, условия, главного уже не изменить: национальная система аккредитации и система непрерывного образования созданы, и теперь основная задача заключается в том, чтобы медицинский работник стал частью этой системы и активным ее участником.

Согласно результатам анкетирования, большинство сотрудников медицинских организаций (94,5±4,29% из 507 человек) вне зависимости от территориальной принадлежности, возраста, уровня профессионального образования понимают суть системы непрерывного медицинского и фармацевтического образования, а также процедуры первичной специализированной и периодической аккредитации специалистов здравоохранения. Несмотря на высокий удельный вес зарегистрированных на портале НМФО медицинских работников (до 79,8%), повышение активности специалистов на портале

Таблица 2
Показатели активности специалистов на портале НМФО
согласно данным министерства здравоохранения
Оренбургской области

Критерий группировки респондентов	Количество активных специалистов*	
Территория прожива	ния и работы	
Город (n = 23 483)	86,5±0,56	
Район (n = 3570)	13,5±0,23	
Уровень профессионального ме,	дицинского образования	
Высшее (n = 8038)	89,2±0,98	
Среднее (n = 17 729)	91,6±0,68	

^{* —} количество активных специалистов, подтвержденных в ФРМР по любой активной должности (специалисты, получившие хотя бы 1 ЗЕТ по образовательным элементам).

по-прежнему актуально, это позволяет повысить квалификацию и расширить участие в образовательных мероприятиях. Для этого необходимо проводить мероприятия по дополнительному обучению медицинского персонала работе с порталом НМФО, освещать вопросы преимуществ его использования, а также обучать кадровые службы медицинских учреждений организации работы на портале НМФО для обеспечения активности медицинских работников в информационных системах НМФО. Так, еще в 2016 г. по вопросу об информировании медицинских работников о порядке аккредитации и новых правилах повышения квалификации было предложено после выхода новой редакции приказа Минздрава России от 3 августа 2012 г. № 66н «Об утверждении Порядка и сроков совершенствования медицинскими работниками и фармацевтическими работниками профессиональных знаний и навыков путем обучения по дополнительным профессиональным образовательным программам в образовательных и научных организациях» включить темы о порядке аккредитации и новых правилах НМФО в повестку дня съездов, конференций и заседаний профессиональных медицинских сообществ, а также провести циклы обучения по этим вопросам для кадровых служб учреждений здравоохранения [4]. Однако полученные данные показывают недостаточную активность медицинских работников именно в освоении дополнительных профессиональных программ повышения квалификации и участии в образовательных мероприятиях, выбираемых через портал. Эксперты признают, что для мотивирования медицинских работников повышать образовательный капитал требуется индивидуальный подход к выстраиванию образовательных траекторий. С одной стороны, нужна подробная информация о профессиональной деятельности конкретных

специалистов, а с другой — требуется разнообразный качественный образовательный контент, наиболее подходящий для сотрудников, что возможно только при наличии обратной связи с медицинскими работниками при выстраивании архитектуры информационно-образовательных порталов в рамках НМФО, а также внедрения новых форм электронного обучения и дистанционных образовательных технологий [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокий процент осведомленности медицинских работников об основных процедурах системы непрерывного медицинского образования свидетельствует об эффективности работы, проведенной управленческими структурами по внедрению системы НМФО, однако недостаточная активность на портале НМФО требует новых управленческих решений по мотивации медицинских работников взаимодействовать с функциональными ресурсами портала НМФО.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Donen N. No to mandatory continuing medical education, yes to mandatory practice auditing and professional educational development. CMAJ 1998; 158(8): 1044-1046.
- 2. Кудрина В.Г., Андреева Т.В., Комаров С.Г., Экажева П.С. Информационные ориентиры для развития системы целевой подготовки медицинских работников. Врач и информационные технологии 2017; 3: 121–127. Kudrina V.G., Andreeva T.V., Komarov S.G., Ekazheva P.S. Information guidance for the development of targeted training of medical specialists. Vrach i informatsionnye tekhnoloaii 2017; 3: 121–127.
 - 3. Только 30% медработников поддерживают НМО. Пор-

тал информационной поддержки специалистов ЛПУ; 2017. URL: https://www.zdrav.ru/news/1086250-ggn-17-m5-12-05-2017tolko-30-medrabotnikov-podderjivayut-nmo. Tol'ko 30% medrabotnikov podderzhivayut NMO [Only 30% of health workers support CME]. Portal informatsionnoy podderzhki spetsialistov LPU; 2017. URL: https://www.zdrav.ru/news/1086250-qqn-17-m5-12-05-2017tolko-30-medrabotnikov-podderjivayut-nmo.

- 4. Улумбекова Г.Э., Балкизов З.З. Непрерывное медицинское образование в России: что уже сделано и пути развития. ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ 2016; 3-4(5-6): 37-49. Ulumbekova G.E., Balkizov Z.Z. Continuing medical education in Russia: what has already been done and ways of development. ORGZDRAV: Novosti. Mneniya. Obuchenie. Vestnik VShOUZ 2016; 3-4(5-6): 37-49.
- 5. Ярашева А.В., Макар С.В. Региональные особенности национального проекта «здравоохранение»: потребность и доступность квалификационного роста медицинских работников. Экономика. Налоги. Право 2020; 3: 102–111. Yarasheva A.V., Makar S.V. Regional features of the national project "health care": the need and availability of qualification growth of medical workers. Ekonomika. Nalogi. Pravo 2020; 3: 102-111.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- А.В. Володин, к.м.н., доцент кафедры сестринского дела ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург;
- Е.Д. Луцай, д. м. н., доцент, директор института профессионального образования ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург;
- М.В. Кононова, начальник учебно-методического отдела института профессионального образования ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург:
- И.Н. Сергеев, старший преподаватель кафедры сестринского дела ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург.

Для контактов: Володин Анатолий Владимирович, e-mail: avolodvl@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ, ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ И ПЕРВИЧНОМ РАКЕ ПЕЧЕНИ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА

VЛК: 616.36-002.2+ 616.36-004+ 616. 36-006.6 14.02.03 — общественное здоровье и здравоохранение; 14.02.02 — эпидемиология

А.Л. Параскив

Государственный университет медицины и фармации Николае Тестемицану, г. Кишинев, Республика Молдова

Цель исследования — изучение эпидемиологических особенностей и факторов риска развития хронического гепатита, цирроза печени и первичного рака печени в Республике Молдова.

Материалы и методы. Использовались статистические данные, представленные Национальным агентством общественного здравоохранения. Было проведено комплексное ретроспективное эпидемиологическое исследование особенностей заболеваемости хроническим гепатитом, циррозом и первичным раком печени с определением факторов риска, которые способствуют хроническому течению этих патологий. В то же время были опрошены 3666 пациентов с хроническим гепатитом, циррозом печени и первичным раком печени, проанализированы их истории болезни. Для определения причин возникновения и распространения заболеваний был проведено исследование «случай-контроль». В основную группу вошли пациенты, страдающие этими заболеваниями (хроническим гепатитом, циррозом печени, первичным раком печени), а в контрольную группу — люди, не страдающие соответствующим заболеванием. Было рассчитано отношение шансов как частное от деления количества шансов события в группе, подвергшейся воздействию, на количество шансов события в группе, не подвергшейся воздействию. Результаты обрабатывались в программе Epi Info 7.2.

Результаты. За последние 20 лет в Республике Молдова выявлено более 70 тыс. случаев хронического гепатита, 10 тыс. случаев цирроза печени и более 500 случаев первичного рака печени. Большинство случаев имеет вирусное происхождение и вызвано вирусами В и С. Основное число заболеваний зарегистрировано у мужчин старше 50 лет. Ограничение доступа к первичной и стационарной помощи для пациентов в сельской местности способствовало увеличению заболеваемости в этих регионах по сравнению с городскими районами, где заболеваемость ниже. Неблагоприятное развитие хронического гепатита, цирроза печени и первичного рака печени определяется сопутствующими патологиями, включая панкреатит, гастрит, портальную гипертензию, фиброз печени, ожирение, холецистит.

Таким образом, выявленные факторы риска будут способствовать разработке национальной стратегии профилактики и борьбы с хроническим гепатитом, циррозом печени и первичным раком печени.

Ключевые слова: заболеваемость хроническим гепатитом; цирроз печени; первичный рак печени; факторы риска.

PECULIARITIES OF THE EPIDEMIC PROCESS IN CHRONIC HEPATITIS, LIVER CIRRHOSIS AND PRIMARY LIVER CANCER IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

A.L. Paraschiv

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

The aim of the study was to investigate the epidemiological features and risk factors for the development of chronic hepatitis, liver cirrhosis and primary liver cancer in the Republic of Moldova.

Materials and Methods. Statistics provided by the National Public Health Agency was used. A comprehensive retrospective epidemiological study of the characteristics of chronic hepatitis, cirrhosis and primary liver cancer incidence was carried out with the identification of the risk factors contributoing to the chronic pathologies course. At the same time, 3666 patients with chronic hepatitis, hepatic cirrhosis and primary liver cancer were interviewed, and their medical history was analyzed. A casecontrol study was conducted to determine the causes and spread of diseases. The main group included patients suffering

from these diseases (chronic hepatitis, hepatic cirrhosis, primary liver cancer) and the control group — people who do not suffer from the corresponding disease. The odds ratio was calculated as the quotient of dividing the odds of an event in the exposed group by the odds of an event in the untouched group. The results were processed using Epi Info 7.2 software.

Results. Over the past 20 years, more than 70 000 cases of chronic hepatitis, 10 000 cases of hepatic cirrhosis and more than 500 cases of primary liver cancer have been identified in the Republic of Moldova. Most cases are of viral origin and are caused by viruses B and C. The majority of diseases are registered in men over 50 years old. Limited access to primary and inpatient care for patients in rural areas has contributed to an increase in morbidity in these regions compared to urban areas where the incidence is lower. The unfavorable development of chronic hepatitis and the development of liver cirrhosis and primary liver cancer are determined by concomitant pathologies, including pancreatitis, gastritis, portal hypertension, liver fibrosis, obesity, cholecystitis. Thus, the identified risk factors will contribute to the development of a national strategy for the prevention and control of chronic hepatitis, liver cirrhosis and primary liver cancer.

Key words: chronic hepatitis incidence; hepatic cirrhosis; primary liver cancer; risk factors.

ВВЕДЕНИЕ

Постоянный рост патологии печени на протяжении последних десятилетий является серьезной проблемой и, безусловно, недооценивается как на национальном, так и на глобальном уровне [1–6]. Текущие, но, вероятно, заниженные оценки во всем мире показывают, что 844 млн человек страдают хроническими заболеваниями печени, при этом уровень смертности составляет 2 млн смертей в год, включая 1 млн смертей в результате осложнений, вызванных циррозом печени, и 1 млн — в результате вирусного гепатита и гепатоцеллюлярной карциномы [2, 5, 7, 8]. Это можно сравнить со статистикой диабета (422 млн, 1,6 млн смертей), патологии легких (650 млн, 6,17 млн смертей) и сердечно-сосудистых заболеваний (540 млн, 17,7 млн смертей) [2, 9–11]. Таким образом, на данном этапе хронический гепатит, цирроз печени и первичный рак печени являются одними из самых серьезных проблем из-за глобального распространения, эндемичности, заболеваемости и повышенной смертности, а также высокой степени инвалидизации, вызываемой быстро развивающимися хроническими формами этих патологий.

Во всем мире около 257 млн человек инфицированы хроническим гепатитом В и 71 млн — хроническим вирусным гепатитом С, особенно в странах с низким и средним уровнем доходов [8, 12–14]. В Республике Молдова в 2019 г. было зарегистрировано более 70 тыс. больных хроническим гепатитом и более 10 тыс. — циррозом печени, а у 70% больных циррозом развивается первичный рак печени.

Цель исследования — изучить особенности эпидемиологического процесса и факторы риска развития хронического гепатита, цирроза печени и первичного рака печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное ретроспективное исследование эпидемиологических особенностей хрони-

ческого гепатита, цирроза и первичного рака печени с определением факторов риска, которые способствуют хронизации этих патологий.

Были собраны данные о заболеваемости и смертности в результате острого и хронического гепатита, цирроза печени и злокачественных опухолей печени и внутрипеченочных желчных протоков, включая официальный первичный рак печени, зарегистрированный в форме отчетов № 29-здоровье «О больных гепатитом; хронические заболевания и цирроз печени» за 2000–2019 гг., представленные Национальным центром управления общественным здоровьем, и «Отчеты о некоторых инфекционных и паразитарных заболеваниях, зарегистрированных в Республике Молдова», форма № 2 за тот же период времени, представленные Национальным центром общественного здравоохранения.

В исследовании применялся метод продольной ретроспективы с аналитическими элементами, что позволило изучить возможную связь между эпидемиологическими особенностями факторов риска и заболеваемостью хроническим гепатитом, циррозом печени и первичным раком печени, определенными на основе опроса пациентов и исследования истории болезней.

Всего было проанализировано 3666 пациентов с патологией печени, в том числе с хроническим гепатитом — 1528 человек, циррозом печени — 1891 человек и первичным раком печени — 247 пациентов. Для определения причин возникновения и распространения заболеваний было проведено исследование «случай-контроль». Выделили три группы пациентов, страдающих этими заболеваниями. Первую группу составили больные хроническим гепатитом, контрольная группа — здоровые люди, у которых нет этого заболевания. Во ІІ группу вошли пациенты с циррозом печени; контрольная группа — больные хроническим гепатитом. ІІІ группу составили пациенты с первичным раком печени; контрольная группа — пациенты с циррозом печени.

Было рассчитано отношение шансов (Odds Ratio) —

66 № № 4 (65) 2020 А.Л. Параскив

как количество шансов события в группе, подвергшейся воздействию, разделенное на количество шансов события в группе, не подвергшейся воздействию. Если отношение шансов больше 1 — вероятность, что событие произойдет в группе, подвергшейся воздействию, выше, чем в группе, не подвергшейся воздействию. Различия считались значимыми при уровне p<0,05. Статистическую обработку результатов анкетирования проводили при помощи компьютерной программы Epi Info 7.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на внедрение вакцинации против вирусного гепатита В, хронический гепатит по-прежнему является бременем для общественного здравоохранения во всем мире из-за того, что люди остаются неиммунизированными. Анализ ситуации в Республике Молдова за 2000—2019 гг. отражает явный рост заболеваемости не только хроническим гепатитом, но также циррозом и раком печени. Только за 2019 г. эти патологии составили 89 310 случаев, из них хронический гепатит — 78 643 случая (88,05±0,11%, p<0,001), цирроз печени — 10 246 случаев (11,47±0,31%, p<0,001) и рак печени — 421 случай (0,47±0,33%, p<0,05).

Хронические гепатиты имеют более высокий уровень заболеваемости в стране по сравнению с циррозом и раком печени. В среднем за анализируемый период (2000–2019 гг.) хронический гепатит составил 1730,96 случая на 100 тысяч населения, цирроз печени — 262,3 случая и рак печени — 7,73 случая. По официально зарегистрированным данным, в Республике Молдова распространенность хронического

гепатита практически удвоилась, с 1092,20±5,68 на 100 тыс. населения в 2000 г. до 2218,34 на 100 тыс. населения в 2019 г. (рис. 1).

Следует отметить, что многолетняя динамика заболеваемости циррозом печени соответствует многолетней динамике хронического гепатита. Согласно коэффициенту корреляции (r) заболеваемость циррозом печени прямо пропорциональна и имеет сильную корреляцию с заболеваемостью хроническим гепатитом: r=0.8.

Показатели заболеваемости раком печени достигли 11,8 случая на 100000 населения в 2019 г., что означает абсолютное повышение на 6,2 случая на 100000 населения по сравнению с 2000 г., что соответствует темпам прироста на 109,7%.

В 2019 г. в Республике Молдова зарегистрировано 5459 новых случаев хронического гепатита и 1660 новых случаев цирроза печени, что составляет 153,99 и 46,82 случая на 100000 населения.

Следует отметить, что если динамика распространенности хронического гепатита и цирроза печени показывает явный рост в анализируемый период (2000—2019 гг.), то показатели инцидентности отражают снижение заболеваемости за последние 8 лет. Таким образом, заболеваемость хроническим гепатитом в многолетней динамике выделяет 2 периода развития эпидемического процесса. В первом периоде (2000—2011 гг.) наблюдается рост заболеваемости хроническим гепатитом от 100,9 до 228,79 случая на 100 тыс. населения, что в 2,26 раза больше, чем в первый год. Во втором периоде (2011—2019 гг.) происходит улучшение ситуации со значительным снижением заболеваемости до 153,99 случая на 100 тыс. населения в 2019 г., что в 1,48 раза меньше по сравности со сравности со стата и поставати с пос

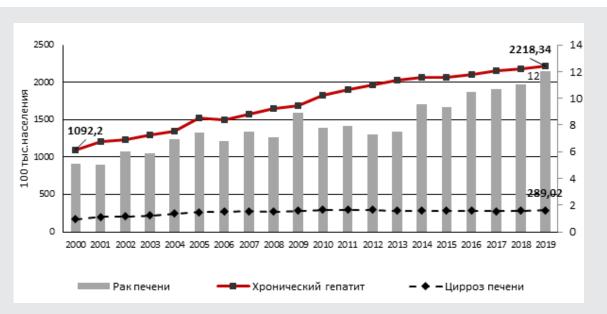


Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости хроническим гепатитом, циррозом печени и раком печени в Республике Молдова (2000–2019 гг.)

Социальные проблемы здоровья



нению с 2011 г., где был зарегистрирован самый высокий уровень заболеваемости.

дентности цирроза печени за 2000-2019 гг.

В отличие от инцидентности, показатель распространенности продолжает расти на протяжении всего анализируемого периода, достигнув в 2019 г. 2218,34 на 100 тыс. населения.

Аналогичная ситуация снижения инцидентности и, наоборот, непрерывного роста превалентности сложилась в случае цирроза печени (рис. 2).

В многолетней динамике заболеваемость циррозом печени обозначает неравномерную периодичность в течение анализируемого периода, обнаруживая цикличность, которая колеблется от 2 до 4 лет. В контексте развития эпидемического процесса цирроза печени мы выделяем несколько периодов заболеваемости в течение 20 лет. В первый период (2000-2005 гг.) наблюдается самый высокий рост новых случаев цирроза печени — с 37,7 в 2000 г. до 65,21 случая в 2005 г., при этом заболеваемость в 1,79 раза выше, чем в первый год. За этот период заболеваемость циррозом печени увеличилась на 27,51 случая на 100 тысяч населения. Кроме того, динамика эпидемического процесса свидетельствует о стабильной заболеваемости циррозом печени, которая варьирует на уровне 62,24-65,21 случая на 100 тыс. населения. Самый низкий показатель был зарегистрирован в 2005 г. и составил 52,9 случая на 100 тыс. населения. Динамика заболеваемости циррозом печени показывает благоприятную ситуацию, отражая снижение с 62,24 случая на 100 тыс. населения в 2010 г. до 41,65 случая в 2013 г., что является самым низким уровнем, зарегистрированным за последние годы (2003-2017 гг.). Однако, несмотря на усиление мер по профилактике и борьбе с парентеральным гепатитом за последние годы (2013-2019 гг.), официальные данные Национального агентства общественного здравоохранения показывают небольшое увеличение частоты цирроза печени до 57,38 случая в 2018 г. и впоследствии опять



Рис. 3. Доля хронических гепатитов и циррозов печени вирусной и невирусной этиологии в Республике Молдова, средние значения для периода 2000–2019 гг. (p_{1,2}<0,001)

снижение до 46,82 случая на 100 тыс. населения в 2019 г.

Анализ этиологической структуры в многолетней динамике отражает непрерывное увеличение доли гепатитов вирусной этиологии: при хроническом гепатите — 53,55±0,21% и при циррозе печени — 62,05±0,64% (рис. 3).

Согласно данным литературы, наиболее распространенными этиологическими факторами как при хроническом гепатите, так и циррозе печени, являются вирусы В и С. В результате исследования мы пришли к такому же заключению. Таким образом, если в общей структуре заболеваемости хроническим гепатитом в большинстве случаев были вызваны вирусом В (в 58,58±0,21%, p<0,001%) и вирусом $C = 24,05\pm0,32\%$, p<0,001, то в случае цирроза печени мы находим такую же закономерность, составляющую 43,14±0,66%, p<0,001 и 32,37±0,98%, p<0,001 соответственно. Однако следует отметить, что в случае цирроза печени вирус гепатита С выявлялся с большей частотой (32,37% случаев), также он известен как агрессивный этиологический фактор, который чаще способствует хронизации патологии печени по сравнению с вирусом гепатита В.

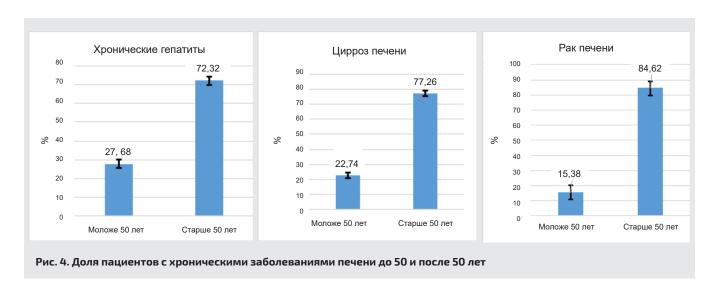
С целью определения эпидемиологических особенностей и факторов риска, влияющих на неблагоприятную эволюцию больных хроническим гепатитом и развитие цирроза печени и первичного рака печени, были исследованы истории болезни и опрошены 3666 больных (см. таблицу).

70% больных составляют пациенты старше 50 лет (рис. 4), их достоверно больше, чем больных моложе 50 лет с соответствующей патологией (p<0,001).

Большинство случаев хронического гепатита и цирроза печени были зарегистрированы у людей 50–59 лет, а рак печени — в возрасте 60–69 лет (рис. 5).

Большинство пациентов, находящихся на стационарном лечении, были из сельской местности ре-

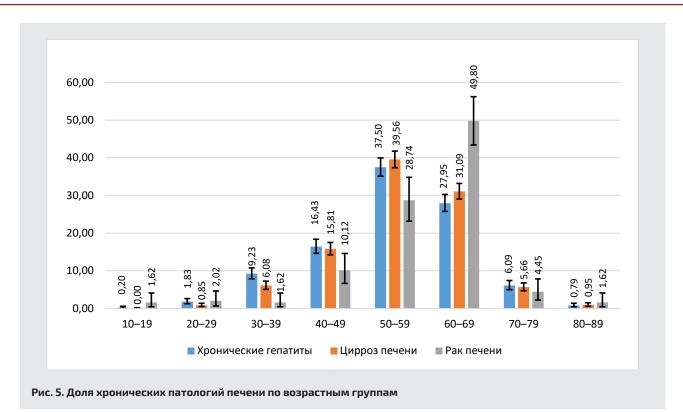
Bcero (n=3666)		Хронический гепатит (n=1528)	Цирроз печени (n=1891)	Рак печени (n=247)	P
		1 2 3		3	
Доля, %		41,68±1,26 [95%, CI: 41,71–46,36]	51,58±1,14 [95%, CI: 49,96–53,20]	6,74±1,59 [95%, CI: 5,97–7,60]	p _{1,2} <0,001 p _{1,3} <0,001 p _{2,3} <0,001
Средний возраст, лет		54,74±11,22	56,21±10,17	59,05±10,94	p _{1,2} <0,0001 [95%, Cl: 0,75–2,18] p _{1,3} <0,001 [95%, Cl: 2,80–5,81] p _{2,3} <0,001
	абс. число	873	923	91	P _{1.2} <0,001
Женский пол	%	57,13±1,67 [95%, CI: 54,64-59,59]	48,81±1,64 [95%, CI: 46,56-51,06]	36,84±5,05 [95%, CI: 30,81-43,19]	P _{1,3} <0,001 P _{2,3} <0,05
	абс. число	655	968	156	P _{1.7} <0,001
Мужской пол	%	42,87±1,93 [95%, CI: 40,41-45,36]	51,19±1,60 [95%, CI: 48,94-53,44]	63,16±3,86 [95%, CI: 56,8169,19]	P _{1,3} <0,001 P _{2,3} <0,01
Sex Ratio (муж./жен.)		0,75 (655:873)	1,04 (968:923)	1,71 (156:91)	-
	абс. число	1004	1265	157	m1.7× 0.0F
Село	%	65,71±1,49 [95%, Cl: 63,31–68,07] (p<0,001)	66,90±1,32 [95%, Cl: 64,74–68,98] (p<0,001)	63,56±3,84 [95%, CI: 57,22–69,57] (p<0,001)	p1,2>0,05 p1,3>0,05 p2,3<0,01
Город	абс. число	524	626	90	
	%	34,29±2,07 [95%, Cl: 31,93–36,69] (p<0,001)	33,10±1,88 [95%, CI: 31,02–35,26] (p<0,001)	36,44±5,07 [95%, CI: 30,43–42,78] (p<0,001)	p _{1,2} >0,05 p _{1,3} >0,05 p _{2,3} >0,05



спублики (см. таблицу, рис. 6). Мы обнаружили такую же особенность у пациентов с циррозом печени и первичным раком печени. Эти особенности указывают на то, что люди в сельской местности с большей вероятностью болеют хроническим гепатитом из-за ограниченного доступа к медицинской помощи, и в результате у них развиваются цирроз печени и первичный рак печени.

Анализ показал, что хронический гепатит чаще встречается у женщин (см. таблицу), но эволюция в цирроз печени и рак печени происходит в основном у мужчин. В случае цирроза печени доля мужчин была немного больше, чем женщин. Среди пациентов с первичным раком печени оказалось намного больше мужчин.

Хроническая патология печени в большинстве



80 80 80 Рак печени Цирроз печени 70 Хронические гепатиты 70 70 60 60 60 P<0,001 50 P<0.001 50 50 P<0,001 40 40 % 40 % 30 30 30 20 20 20 10 10 10 0 0 Сельская Городская 0 Сельская Городская местность местность Городская Сельская местность местность местность местность Рис. 6. Зона проживания пациентов исследуемых групп

случаев (80% от общего числа пациентов) имела вирусное происхождение. Больные хроническим гепатитом вирусной этиологии составили 1352 случая, или 88,48±0,86%, по сравнению с пациентами невирусной этиологии — 176 случаев, или 11,51±2,40% (р<0,001). У пациентов с циррозом печени прослеживалась та же закономерность: вирусная этиология присутствовала в 1501 случае, или 79,38±1,04%, по сравнению с 20,62±2,04% случаев цирроза невирусного происхождения (р<0,001). Пациентов с раком печени вирусной этиологии было 192 человека, или 77,73±3,0%, против 55 больных раком печени невирусного происхождения (22,44±22,44%, р<0,001).

В большинстве случаев хронический гепатит, цирроз печени и первичный рак печени вирусной этиологии были вызваны вирусами В и С (рис. 7). Ви-

рус В был определен у 679 больных хроническим гепатитом (50,22 \pm 1,91%, p<0,001), вирус С — у 423 (31,29 \pm 2,25%, p<0,001). Среди случаев цирроза печени вирусной этиологии вирус В идентифицирован у 567 пациентов (37,77 \pm 2,03%, p<0,001), вирус С — у 341 (22,72 \pm 2,26%, p<0,001). У 94 пациентов с первичным раком печени выявлен вирус В (48,96 \pm 5,15%, p<0,001), у 55 (28,65 \pm 6,09%, p<0,001) — вирус С.

Неблагоприятное течение хронического гепатита и развитие цирроза печени и первичного рака печени определяется рядом факторов риска. Одним из таких факторов являются сопутствующие патологии, ухудшающие здоровье пациента. Установлен 61 вторичный клинический диагноз. В результате анализа выделены наиболее важные патологии, которые преобладали у более чем 40% пациентов. Такие па-

70 Мд № 4 (65) 2020 А.Л. Параскив

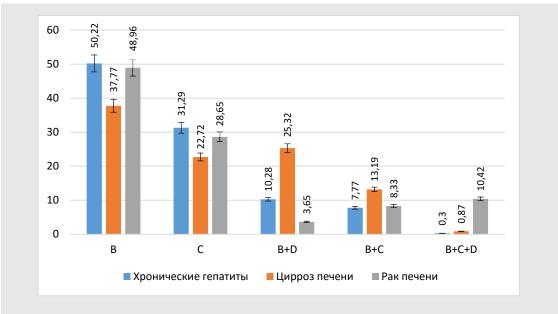


Рис. 7. Этиологическая структура хронического гепатита, цирроза печени и первичного рака печени вирусной этиологии

тологии были проанализированы с помощью логистической регрессии и таблицы 2x2, что позволило найти индекс отношения шансов и доверительный интервал. На основании этого выявлены патологии с наивысшим риском, влияющие на эволюцию пациентов с циррозом и раком печени.

Для больных с хроническим гепатитом это были панкреатит, гастрит, портальная гипертензия, гастродуоденит и холецистит (рис. 8).

У пациентов с циррозом печени сопутствующей па-

тологией наивысшего риска оказались хроническая печеночная недостаточность, фиброз печени, токсико-дисметаболический энцефалит, варикозное расширение вен пищевода, ожирение, холецистит (рис. 9).

Для пациентов с раком печени заболеваниями наивысшего риска стали варикозное расширение вен пищевода, асцит, анемия, токсико-дисметаболический энцефалит, панкреатит, ожирение и печеночная недостаточность (рис. 10).

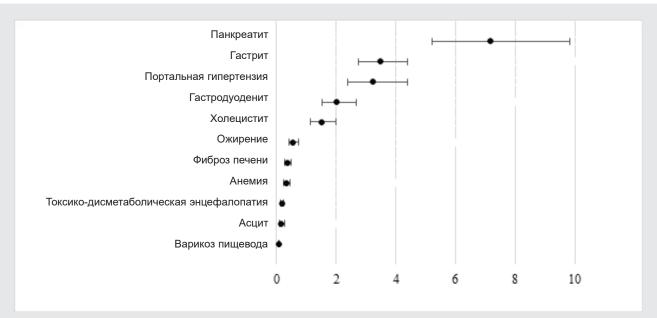


Рис. 8. Отношение шансов и доверительный интервал 95% CI для хронического гепатита в зависимости от сопутствующей патологии

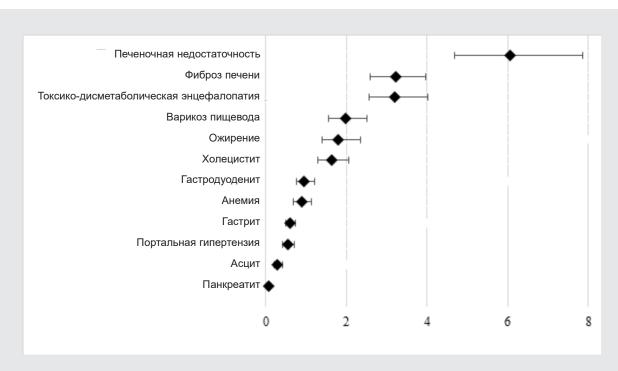


Рис. 9. Отношение шансов и доверительный интервал для цирроза печени в зависимости от сопутствующей патологии

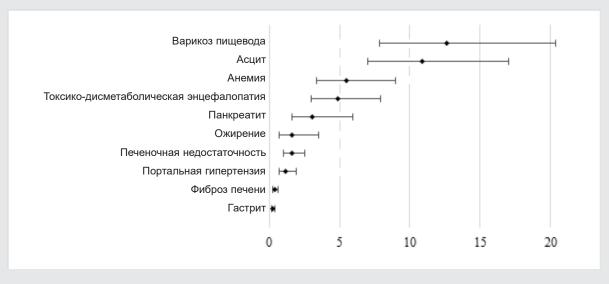


Рис. 10. Отношение шансов и доверительный интервал для первичного рака печени в зависимости от сопутствующей патологии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический гепатит, цирроз печени и первичный рак печени — патология, являющаяся одной из приоритетных проблем общественного здравоохранения. До сих пор не решена проблема трансформации хронического гепатита в цирроз и рак печени. Социально-экономические последствия этих болезней очень велики как на национальном,

так и на глобальном уровне. Основываясь на представленных результатах, стоит отметить важность разработки национальной стратегии, которая включала бы межотраслевую деятельность в отношении ранней диагностики, клинического и терапевтического ведения пациента, а также вторичной и третичной профилактики для обеспечения долгосрочного здоровья пациентов с хроническим гепатитом.

№ 4 (65) 2020 А.Л. Параскив

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Pimpin L., Cortez-Pinto H., Negro F., Corbould E., Lazarus J.V., Webber L., Sheron N.; EASL HEPAHEALTH Steering Committee. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. J Hepatol 2018; 69(3): 718-735, https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.011.
- 2. Marcellin P., Kutala B.K. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and largescale screening. Liver Int 2018; 38 Suppl 1: 2-6, https://doi.org/ 10.1111/liv.13682.
- 3. Prisacari V., Paraschiv A. Dinamica morbidității și unele particularități epidemiologice în hepatitele cronice, ciroze și cancer hepatic primar în republica Moldova [Morbidity dynamics and some epidemiological features in chronic hepatitis, cirrhosis and primary liver cancer in the Republic of Moldova]. In: Anale şiinţifice. USMF "Nicolae Testemiţanu"; 2009; P. 14-25.
- 4. Prisacari V., Paraschiv A. Problema hepatitelor cronice, cirozelor hepatice și cancerului hepatic [The problem of chronic hepatitis, liver cirrhosis and liver cancer]. Buletinul Academiei de Științe a Mold Științe Medicale 2018; 2.
- 5. Stanaway J.D., Flaxman A.D., Naghavi M., Fitzmaurice C., Vos T., Abubakar I., Abu-Raddad L.J., Assadi R., Bhala N., Cowie B., Forouzanfour M.H., Groeger J., Hanafiah K.M., Jacobsen K.H., James S.L., MacLachlan J., Malekzadeh R., Martin N.K., Mokdad A.A., Mokdad A.H., Murray C.J.L., Plass D., Rana S., Rein D.B., Richardus J.H., Sanabria J., Saylan M., Shahraz S., So S., Vlassov V.V., Weiderpass E., Wiersma S.T., Younis M., Yu C., El Sayed Zaki M., Cooke G.S. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2016; 388(10049): 1081-1088, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30579-7.
- 6. Wong M.C., Jiang J.Y., Goggins W.B., Liang M., Fang Y., Fung F.D., Leung C., Wang H.H., Wong G.L., Wong V.W., Chan H.L. International incidence and mortality trends of liver cancer: A global profile. Sci Rep 2017; 7: 45846, https://doi.org/10.1038/srep45846.

- 7. WHO methods and data sources for global burden of diseases estimates 2000-2011. WHO; 2013; 425 p. URL: https://www.who. int/gho/mortality_burden_disease/en/index.html.
- 8. Consolidated strategic information guidelines for viral hepatitis planning and tracking progress towards elimination. WHO; 2019. URL: https://www.who.int/hepatitis/publications/strategicinformation-hepatitis/en/.
- 9. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. J Hepatol 2019; 70(1): 151–171, https://doi. org/10.1016/j.jhep.2018.09.014.
- 10. Schillie S., Vellozzi C., Reingold A., Harris A., Haber P., Ward J.W., Nelson N.P. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep 2018; 67(1): 1-31, https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6701a1.
- 11. Hepatitis B and C epidemiology in selected population groups in the EU/EEA. European Centre for Disease Prevention and Control; 2018. URL: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ hepatitis-b-and-c-epidemiology-selected-population-groupseueea.
- **12.** Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. WHO; 2016. URL: https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ ghss-hep/en/.
- 13. Global hepatitis report. WHO; 2017. URL: https://www.who. int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/.
- **14.** Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. WHO; 2015. URL: https://www. who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

А.Л. Параскив, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, государственный университет медицины и фармации Николае Тестемицану, г. Кишинев, Республика Молдова

Для контактов:

Параскив Анжела Лукьянова, e-mail: angelala@usmf.md

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 В СОЧЕТАНИИ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

УДК: 616.378–008.64:578.834.1 14.01.04 — внутренние болезни 14.01.02 — эндокринология Поступила 31.08.2020 г.

Н. Г. Беляева¹, Д. В. Храмов², В. В. Ярыгин², Д. В. Волков², А. А. Чесноков²

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

²ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», Нижний Новгород

Представлен клинический случай пациента с нарушением толерантности к глюкозе, у которого на фоне новой коронавирусной инфекции и тяжелой пневмонии развилась гипергликемия и манифестировал сахарный диабет 2-го типа. Рассмотрены причины тяжелого течения COVID-19 при наличии гипергликемии. Обсуждаются вопросы лечения данной категории пациентов, а также разбираются целевые уровни гликемии в зависимости от тяжести течения вирусной инфекции и клинической картины заболевания.

Ключевые слова: COVID-19; сахарный диабет 2-го типа; пневмония; гипергликемия; инсулинотерапия.

MANAGEMENT PECULIARITY OF A PATIENT WITH A NEW COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION IN COMBINATION WITH NEWLY DETECTED TYPE 2 DIABETES MELLITUS

N. G. Beliaeva¹, D. V. Khramov², V. V. Yarygin², D. V. Volkov², A. A. Chesnokov²

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

²Municipal clinical hospital No. 5, Nizhny Novgorod

We report a presentation of impaired glucose tolerance in a patient developed hyperglycemia against the background of a new coronavirus infection and severe pneumonia and manifested type 2 diabetes mellitus. The reasons for the severe course of COVID-19 in the presence of hyperglycemia are considered. The issues of treatment of this category of patients are discussed, as well as the target levels of glycemia depending on the severity of the course of the viral infection and the clinical picture of the disease.

Key words: COVID-19; type 2 diabetes mellitus; pneumonia; hyperglycemia; insulin therapy.

Известно, что гипергликемия увеличивает уязвимость пациентов к воздействию нового коронавируса [1–5]. Этому способствуют несколько факторов. Во-первых, гипергликемия становится источником энергии для выброса цитокинов. Развивающийся при этом цитокиновый шторм является тяжелой формой системной воспалительной реакции, характеризуется избыточной активацией иммунокомпетентных клеток, выработкой большого количества цитокинов и часто

встречается у пациентов с COVID-19. Повышение сывороточной концентрации интерлейкина-6 не только является признаком тяжелого течения инфекции, но и коррелирует с дыхательной недостаточностью и неблагоприятными клиническими исходами. Повышенный уровень С-реактивного белка, экспрессия которого стимулируется интерлейкином-6, также служит биомаркером тяжелой коронавирусной инфекции у пациентов с гипергликемией [6—10].

Bo-вторых, SARS-CoV-2-вирус, вызывающий COVID-19, связывается с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2), которые экспрессируются в ключевых метаболических органах и тканях, включая бета-клетки поджелудочной железы, жировую ткань, тонкий кишечник и почки [11]. На фоне гипергликемии активируется процесс гликозилирования рецепторов, что резко повышает их аффинность к коронавирусу [12, 13].

Хорошо известно, что гипергликемия в стационаре способствует значительному увеличению заболеваемости и смертности и что лучший гликемический контроль может сделать клинические исходы более благоприятными [14-22]. Лучший гликемический контроль коррелирует и с более положительными исходами у пациентов с гипергликемией и COVID-19. Исследователи из Китая [23] показали, что среди 7337 подтвержденных случаев COVID-19 пациенты с лучшим контролем глюкозы (3,9-10,0 ммоль/л) имели более низкую смертность, чем пациенты с уровнем гликемии выше 10,0 ммоль/л.

Пациент А., 1969 г.р., работающий в COVID-госпитале, заболел остро 02.07.2020. Повысилась температура до 38°C, возникла резкая слабость, открылся сухой кашель. В течение четырех дней состояние ухудшилось: возникла и стала нарастать одышка, появилась аносмия, сохранялась лихорадка. 06.07.20 были взяты мазки на COVID-19, и 07.07.20 получен положительный результат.

Кроме того, у пациента в течение двух последних лет отмечалось нарушение толерантности к глюкозе, однако больной диету не соблюдал, несмотря на рекомендации эндокринолога.

При физикальном осмотре состояние больного было тяжелым, с сознание ясное, 15 баллов по шкале комы Глазго. При аускультации выявлено жесткое дыхание, которое проводилось во все отделы обоих легких, однако было ослабленным в нижних отделах, хрипы не выслушивались. Тоны сердца были приглушены, но ритмичные. Патологические шумы отсутствовали. Гемодинамика расценена как стабильная, АД 130/85 мм рт.ст., ЧСС 70 уд./мин, ритм синусовый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень — у края реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Дизурических явлений не было. Периферических отеков не отмечалось. Пульсация на aa. dorsalis pedis сохранена. Физиологические отправления не нарушены.

При проведении лабораторных и инструментальных исследований получены следующие результаты.

Клинический анализ крови: эритроциты 5,23·10¹²/л, лейкоциты $3,76\cdot10^9/л$; Hb 153 г/л, тромбоциты 146·10⁹/л, нейтрофилы 63,6%, лимфоциты 25,8%, эозинофилы 0,9%, базофилы 0,2%, моноциты 9,5%, СОЭ 30 мм/ч.

Биохимический анализ крови: мочевина 6,72 ммоль/л, креатинин 116 мкмоль/л, АЧТВ 25,8 с, МНО 1,01, фибриноген 4,2 г/л, общий билирубин 6 ммоль/л, С-реактивный белок 22,6 мг/л, Д-димер 0,502 мкг/мл.

Глюкоза крови 16,4 ммоль/л. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1C) 8,3%.

Общий анализ мочи: плотность 1020, лейкоциты 2-3 в поле зрения, эритроциты отсутствуют, белок отрицательный, глюкоза +++, кетоновых тел нет, билирубин, уробилиноген отсутствуют.

По данным ЭКГ ритм синусовый, регулярный, отклонение ЭОС влево, признаки гипертрофии левого предсердия, левого желудочка, нерезкие нарушения процессов реполяризации в области нижней стенки левого желудочка.

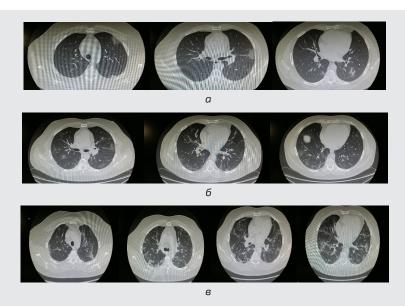
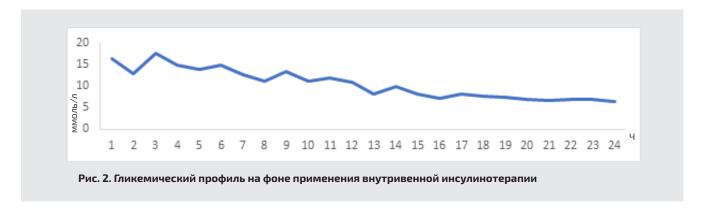


Рис. 1. МСКТ органов грудной клетки пациента А.: a- от 07.07.2020; b- от 12.07.2020; b- от 16.07.2020



При выполнении мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ) 07.07.20 были выявлены признаки двусторонней вирусной пневмонии, 1-й степени тяжести — 5–10% (рис. 1, а). На МСКТ от 12.07.2020 визуализировались признаки двусторонней вирусной пневмонии 2-й степени тяжести — 36% (рис. 1, б). Пневмония 3-й степени тяжести, с поражением 60–70% легочной ткани, очагами консолидации и новыми очагами матового стекла выявлялась на МСКТ 16.07.20 (рис. 1, в).

Проводилась противовирусная, антибактериальная терапия. Однако на фоне лечения состояние больного ухудшалось, что сопровождалось ухудшением показателей пульсоксиметрии — снижением SpO₂ до 91–92% без кислорода и до 95–96% на фоне ингаляции увлажненного кислорода — и нарастанием лихорадки до 38,5°C, а также отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения объема изменений в легких. Учитывая клиническую картину (сохраняющуюся дыхательную недостаточность, появившуюся зависимость от оксигенотерапии), лабораторные данные и динамику МСКТ органов грудной клетки, предположили, что у больного имели место явления цитокинового шторма. В связи с этим было принято решение о проведении пульстерапии глюкокортикоидом (Метипред) до 3000 мг, что внесло определенный вклад в развитие гипергликемии. Также была назначена терапия блокаторами рецепторов интерлейкина-6 — тоцилизумабом (Актемра).

Известно, что целевые уровни гликемии на фоне вирусной инфекции определяются тяжестью состояния пациента. При легком течении COVID-19, температуре тела менее $38,5\,^{\circ}$ С и достаточной сатурации крови максимальные значения гликемии в течение суток не должны превышать $8\,$ ммоль/л [24, 25]. При среднетяжелом и тяжелом течении, сопровождающемся лихорадкой более $38,5\,^{\circ}$ С, частотой дыхания более $22\,$ в минуту, одышкой при физической нагрузке, насыщением крови кислородом по пульсоксиметру ${\rm SpO}_2$ менее 95%, уровне C-реактивного белка

сыворотки более 10 мг/л и подтвержденной пневмонии важно поддерживать следующие уровни гликемии: перед едой 6–7 ммоль/л, а в течение дня — до 10 ммоль/л [24, 26].

Важно отметить, что при любой тяжести заболевания и уровне гликемии более 13 ммоль/л рекомендован перевод пациентов на инсулинотерапию [25]. Причем, если наблюдаются серьезные нарушения метаболизма глюкозы, связанные с водными и электролитными, а также кислотно-щелочными расстройствами, следует проводить внутривенное лечение инсулином в сочетании с активной внутривенной инфузией жидкости [24, 26]. Ранний перевод на инсулинотерапию обеспечивает адекватный контроль гликемии и приверженность к лечению [25, 27].

* * *

Учитывая высокие уровни гликемии, тяжелое состояние пациента, было принято решение о применении непрерывной внутривенной инсулинотерапии на фоне ежечасного контроля уровней глюкозы плазмы. В качестве препарата был выбран Актрапид. Скорость введения инсулина составляла от 1 до 8 ЕД/ч и определялась уровнем гликемии (рис. 2).

Данный график демонстрирует динамику уровня глюкозы крови при проведении 24-часовой непрерывной внутривенной инфузии инсулина на фоне кортикостероидной терапии и приема пищи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

COVID-19 может приводить к манифестации сахарного диабета 2-го типа, а высокий уровень гликемии не только провоцирует развитие осложнений, но и может усугубляться применением кортикостероидов, используемых при явлениях цитокинового шторма. В связи с этим у подобной категории пациентов необходимо усиление динамического контроля гликемии и его поддержание в целевом диапазоне. Внутривенное введение инсулина должно быть методом выбора у пациентов при тяжелых и критических состояниях.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Лесняк В.Н., Юсубалиева Г.М., Сотникова А.Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. Клиническая практика 2020; 11(1): https://doi.org/10.17816/clinpract26339. Baklaushev V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A., Lesnyak V.N., Yusubalieva G.M., Sotnikova A.G. COVID-19. Aetiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Klinicheskaja praktika 2020; 11(1): 7-20, https://doi.org/10.17816/ clinpract26339.
- 2. Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. Клиническая практика 2020; 11(2): 21-37, https://doi.org/10.17816/clinpract34849. Zabozlaev F.G., Kravchenko E.V., Gallyamova A.R., Letunovsky N.N. Pulmonary pathology of the new coronavirus disease (COVID-19). The preliminary analysis of post-mortem findings. Klinicheskaja praktika 20; 11(2): 21-37, https://doi.org/10.17816/clinpract34849.
- 3. Zhang Y., Cui Y., Shen M., Zhang J., Liu B., Dai M., Chen L., Han D., Fan Y., Zeng Y., Li W., Lin F., Li S., Chen X., Pan P.; medical team from Xiangya Hospital to support Hubei, China. Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in COVID-19: a retrospective cohort study. Diabetes Res Clin Pract 2020; 165: 108227, https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108227.
- 4. Kumar A., Arora A., Sharma P., Anikhindi S. A., Bansal N., Singla V., Khare S., Srivastava A. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. Diabetes Metab Syndr 2020; 14(4): 535-545, https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.044.
- 5. Shi Q., Zhang X., Jiang F., Zhang X., Hu N., Bimu C., Feng J., Yan S., Guan Y., Xu D., He G., Chen C., Xiong X., Liu L., Li H., Tao J., Peng Z., Wang W. Clinical characteristics and risk factors for mortality of COVID-19 patients with diabetes in Wuhan, China: a twocenter, retrospective study. Diabetes Care 2020; 43(7): 1382-1391, https://doi.org/10.2337/dc20-0598.
- 6. Chan J.W.M., Ng C.K., Chan Y.H., Mok T.Y., Lee S., Chu S.Y., Law W.L., Lee M.P., Li P.C. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). Thorax 2003; 58(8): 686-689, https://doi. org/10.1136/thorax.58.8.686.
- 7. Badawi A., Ryoo S.G. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis 2016; 49: 129-133, https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.06.015.
- 8. Allard R., Leclerc P., Tremblay C., Tannenbaum T.N. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. Diabetes Care 2010; 33(7): 1491–1493, https://doi.org/10.2337/dc09–2215.
- 9. Rajgor D.D., Lee M.H., Archuleta S., Bagdasarian N., Quek S.C. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate. Lancet Infect Dis 2020; 20(7): 776-777, https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30244-9.
- 10. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q., Ji R., Wang H., Wang Y., Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in pa-

- tients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and metaanalysis. Int J Infect Dis 2020; 94: 91-95, https://doi.org/10.1016/j. ijid.2020.03.017.
- 11. Яркова Н.А., Боровков Н.Н., Аминева Н.В. Роль артериальной гипертензии в развитии хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа. Медицинский альманах 2013; 6: 173-175. Yarkova N.A., Borovkov N.N., Amineva N.V. The role of arterial hypertension in the development of chronic disease of kidneys of patients with type 2 diabetes mellitus. Medicinskij al'manah 2013: 6: 173-175.
- 12. Chen Y., Yang D., Cheng B., Chen J., Peng A., Yang C., Liu C., Xiong M., Deng A., Zhang Y., Zheng L., Huang K. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. Diabetes Care 2020; 43(7): 1399-1407, https://doi.org/10.2337/dc20-0660.
- 13. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med 2020; 8(4): e21, https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
- 14. Strongin L.G. Beliaeva N.G. Aggressive glycemic control preserves cardiac function in patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus. Diabetologia 2007; S1: 47.
- 15. Beliaeva N.G., Strongin L.G., Shevcova N.U., Panova E.I. Effect of improved diabetic control in patient with acute myocardial infarction and diabetes mellitus. Eur J Clin Investig 2007; S1: 70.
- 16. Gupta R., Ghosh A., Singh A.K., Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. Diabetes Metab Syndr 2020; 14(3): 211-212, https://doi.org/10.1016/j.dsx. 2020.03.002.
- 17. Akbar D.H. Bacterial pneumonia: comparison between diabetics and non-diabetics. Acta Diabetol 2001; 38(2): 77-82, https://doi.org/10.1007/s005920170017.
- 18. Беляева Н.Г. Гипогликемия: распространенность и факторы риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях стационарного лечения. Русский медицинский журнал 2020; 28(1): 40-42. Belyaeva N.G. Hypoglycemia: prevalence and risk factors in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. Russkij medicinskij zhurnal 2020; 28(1): 40-42.
- 19. Yang J.K., FengY., Yuan M.Y., Yuan S.Y., Fu H.J., Wu B.Y., Sun G.Z., Yang G.R., Zhang X.L., Wang L., Xu X., Xu X.P., Chan J.C. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. Diabet Med 2006; 23(6): 623-628, https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x.
- 20. Беляева Н.Г. Гипогликемия у госпитализированных пациентов с СД2. Врач 2019; 30(12): 22-25, https://doi.org/ 10.29296/25877305-2019-12-06. Belyaeva N.G. Hypoglycemia in inpatients with type 2 diabetes mellitus. Vrach 2019; 30(12): 22-25, https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-06.
- 21. Bode B., Garrett V., Messler J., McFarland R., Crowe J., Booth R., Klonoff D.C. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COV-ID-19 patients hospitalized in the United States. J Diabetes Sci Technol 2020; 14(4): 813-821, https://doi.org/10.1177/1932296820924469.
- 22. Беляева Н.Г. Сахарный диабет 2 типа, как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Уральский медицинский журнал 2019; 1: 56-61. Belyaeva N.G. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for cardiovascular disease. Ural'skij medicinskij zhurnal 2019; 1: 56-61.

Случай из практики

- **23.** Zhu L., She Z.G., Chen X., Qin J.J., Zhang X.J., Cai J., Lei F., Wang H., Xie J., Wang W., Li H., Zhang P., Song X., Chen X., Xiang M., Zhang C., Bai L., Xiang D., Chen M.M., Liu Y., Yan Y., Liu M., Mao W., Zou J., Liu L., Chen G., Luo P., Xiao B., Zhang C., Zhang Z., Lu Z., Wang J., Lu H., Xia X., Wang D., Liao X., Peng G., Ye P., Yang J., Yuan Y., Huang X., Guo J., Zhang B.H., Li H. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab* 2020; 31(6): 1068–1077.e3, https://doi.org/10.1016/j.cmet. 2020.04.021.
- **24.** Sardu C., D'Onofrio N., Balestrieri M.L., Barbieri M., Rizzo M.R., Messina V., Maggi P., Coppola N., Paolisso G., Marfella R. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: can we do more on glycemic control? *Diabetes Care* 2020; 43(7): 1408–1415, https://doi.org/10.2337/dc20-0723.
- **25.** Яркова Н.А., Боровков Н.Н., Занозина О.В. Основылечения сахарного диабета. Нижний Новгород: Издательство НижГМА; 2016; р. 52. Yarkova N.A., Borovkov N.N., Zanozina O.V. Osnovy lecheniya sakharnogo diabeta [Basics of diabetes treatment]. Nizhny Novgorod: Izdatel'stvo NizhGMA; 2016; р. 52.
- **26.** Rayman G., Lumb A., Kennon B., Cottrell C., Nagi D., Page E., Voigt D., Courtney H., Atkins H., Platts J., Higgins K., Dhatariya K., Patel M., Narendran P., Kar P., Newland-Jones P., Stewart R., Burr O., Thomas S.; London Inpatient Diabetes Network-COVID-19. Guidelines for the management of diabetes services and patients du-

- ring the COVID-19 pandemic. *Diabet Med* 2020; 37(7): 1087–1089, https://doi.org/10.1111/dme.14316.
- **27.** Яркова Н.А., Боровков Н.Н. Приверженность к лечению больных сахарным диабетом 2-го типа и пути ее оптимизации. Клиническая медицина 2016; 9(94): 688–692. Yarkova N.A., Borovkov N.N. Adherence to the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and ways of its optimization. Klinicheskaa medicina 2016; 9(94): 688–692.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

- **Н.Г. Беляева,** к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **Д. В. Храмов**, врач ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5» г. Нижнего Новгорода;
- **В.В. Ярыгин,** заведующий отделением ОРИТ ОКС ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5» г. Нижнего Новгорода;
- **Д. В. Волков,** врач ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5» г. Нижнего Новгорода;
- **А. А. Чесноков,** врач ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5» г. Нижнего Новгорода.

Для контактов: Беляева Наталия Геннадьевна, e-mail: beliaeva_ng@mail.ru

В ПОМОЩЬ ИССЛЕДОВАТЕЛЮ

КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПЫТАНИЕ: ДИЗАЙН И ОПИСАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

УДК: 616.1.9, 615.03, 614.1

14.02.02 — эпидемиология;

14.01.04 — внутренние болезни;

14.01.09 — инфекционные болезни;

14.02.01 — гигиена;

14.01.17 — хирургия

Поступила 29.09.2020 г.

Н.В. Саперкин

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Цель статьи состоит в ознакомлении читателя с современными требованиями к описанию результатов клинических испытаний, где оценивали безопасность и эффективность какого-либо медицинского вмешательства (фармакологического препарата, вакцины, профилактического мероприятия и т.д.). Большое внимание уделено необходимости использования заявления CONSORT при подготовке рукописи к публикации в биомедицинском журнале. Обсуждается, как правильно оформлять основные разделы научной статьи с оригинальным исследованием: название, резюме, введение, цель, методы, результаты и их обсуждение, выводы, заключение, конфликт интересов, литература. Применительно к каждому разделу указано, каких моментов дизайна касается та или иная секция рукописи.

Ключевые слова: клиническое испытание; оригинальное исследование; публикация; дизайн исследования.

CLINICAL TRIALS: DESIGN AND REPORTING

N. V. Saperkin

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The aim of the article is to familiarize the reader with the modern requirements for describing the results of clinical trials assessing the safety and effectiveness of any medical intervention (pharmacological drug, vaccine, preventive measure, etc.). Much attention is paid to the necessity to use the CONSORT statement when preparing a manuscript for publication in a biomedical journal. The article discusses how to present the main sections of a scientific article covering an original research: title, summary, introduction, purpose, methods, results and their discussion, conclusion, conflict of interest, literature. With regard to each section, it is indicated which design aspects are involved in one or the other section of the manuscript.

Key words: clinical trial; original research; publication; study design.

Наиболее важным способом распространения результатов научно-исследовательской работы в научном мире по праву считается публикация в биомедицинском журнале, будь то на бумажном носителе или в электронном формате. Часто оригинальные исследовательские проекты, диссертационные исследования завершаются одной или несколькими журнальными статьями. Подобные статьи сравнительно небольшие по объему, что вовсе не означает,

что их так быстро и легко написать. Представляется важным понимание общей структуры научной публикации, а также назначение, в том числе и в статистическом смысле, каждого из ее разделов. Хотя журналы часто имеют собственные требования к оформлению рукописи статьи, общий план остается единым для большинства изданий, которые специализируются на биомедицинских исследованиях. Как известно, информация в научной статье организована сле-

дующим образом: введение, методы, результаты и обсуждение (так называемый формат IMRaD: introduction, methods, results, and discussion) — и сопровождается абстрактом, или резюме.

На фоне огромного количества биомедицинских научно-практических журналов и еще большего количества статей по всему миру появились многочисленные доказательства ненадлежащего качества отчетов о проведенных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [1–4]. Это приводит к неточностям в описании дизайна и организации исследования, делает исследовательский процесс непрозрачным, а также способствует поддержанию кризиса воспроизводимости научных исследований. Эффективное планирование и корректный дизайн рандомизированных испытаний, как известно, обеспечивают наилучшие доказательства безопасности и эффективности терапевтических, профилактических и иных вмешательств.

Неслучайно для обеспечения качества описания результатов РКИ международным коллективом ученых и редакторов были предложены единые стандарты — CONSORT, или Consolidated standards of reporting trials [5]. Идея использования подобного подхода заключается в предоставлении читателю точного и исчерпывающего описания организации, проведения, анализа и интерпретации результатов РКИ. Заявление CONSORT представляет собой перечень вопросов, которые должны быть рассмотрены в статье о результатах РКИ, а также описание изменения числа участников в динамике, на разных этапах исследования [6-8]. Остановимся подробнее на современных требованиях к оформлению научного отчета о результатах РКИ и положениях этого стандарта.

НАЗВАНИЕ ПУБЛИКАЦИИ И ЕЕ РЕЗЮМЕ

Правильно сформулированное название публикации обеспечивает возможность цитировать это исследование в международных базах данных (Embase, MEDLINE, CENTRAL, CINAHL и пр.) и осуществлять результативный поиск. Рекомендуется отразить в названии, каким образом участники (пациенты) были распределены в сравниваемые группы. Надлежащая индексация статьи в библиографических базах требует четкого указания в абстракте, что участники исследования были распределены в группы сравнения случайным образом. Например, «участники были рандомизированы в группы...».

Авторам необходимо обеспечить быструю идентификацию своей публикации как документа о РКИ. Рассмотрим следующие варианты названий статей:

- «Влияние акарбозы на постпрандиальный дисметаболизм: результаты открытого рандомизированного исследования» удачная формулировка;
- «Применение бенциклана (Галидор) для лече-

ния пациентов с хронической ишемией головного мозга» — название не отражает, что по факту авторы проводили рандомизированное исследование, описанное в тексте статьи.

Размер резюме статьи (синонимы: абстракт, реферат) обычно составляет 250–300 слов. Назначение этого раздела — сжато изложить ключевые моменты исследования. Во многом этому способствует написание структурированного резюме. В нем четко обозначают дизайн исследования, материалы и методы, результаты, выводы. В настоящее время во многих журналах возможны структурированные резюме. Такой подход облегчает читателю получение и понимание информации.

РАЗДЕЛ «ВВЕДЕНИЕ»

В этом разделе авторы объясняют научные предпосылки или смысл исследования, приводят научное обоснование целесообразности своей работы. Обоснованиями могут послужить необходимость ответа на научный, остро стоящий, клинический вопрос (например, изучения влияния препарата на функцию печени) либо потребности практического здравоохранения (например, разработка клинических рекомендаций на основе сравнительных клинических исследований). В этом разделе читателя знакомят со всеми доступными доказательствами преимущества тестируемого вмешательства. Здесь же приводят объяснение предполагаемого механизма действия интересующего вмешательства и могут дать дополнительную информацию, подтверждающую необходимость в новом эксперименте [9]. Для этого описывают проблему, побудившую инициировать исследование, имеющийся на данный момент времени пробел в знаниях, показывают серьезность и масштаб этой проблемы. Рекомендуется использовать в тексте ссылку на систематический обзор ранее проведенных аналогичных исследований или отметить отсутствие таковых [8].

Традиционно в разделе «Введение» формулируют цель исследования или проверяемую гипотезу.

РАЗДЕЛ «МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ»

Этот раздел публикации может называться просто «методы» или «организация исследования». В нем должны быть отражены следующие важные моменты:

- дизайн исследования (параллельные группы, факторный и пр.);
- значимые изменения методологии, сделанные после начала исследования;
- участники (критерии соответствия, условия сбора данных);
- вмешательства в каждой группе с должной детализацией для обеспечения воспроизводимости;
- размер выборки (способы определения, при необ-

ходимости — разъяснения относительно промежуточных анализов и остановки исследования);

- проведение рандомизации и способы сокрытия рандомизационной последовательности;
- «ослепление» участников, медицинского персонала и исследователей;
- описание статистической обработки результатов.

Следует четко представить критерии включения участников (возраст, пол, клинический диагноз, сопутствующая патология и т.д.) и при необходимости — критерии исключения. Указанные критерии позволяют описать ту часть популяции пациентов или людей с изучаемым состоянием, которой посвящен исследовательский вопрос. Подробная характеристика участников, условий проведения исследования, метода набора участников — по всем этим данным нетрудно составить мнение о обобщаемости (внешней достоверности) исследования, т.е. насколько результаты РКИ можно экстраполировать на реальную практику. Важно указать количество и тип учреждений и медицинских работников, задействованных в исследовании, местонахождение этих учреждений (страна, город), а также условия оказания медицинской помощи (например, стационар, клиническая больница, кабинет врача общей практики).

Описание всех вмешательств (экспериментального и альтернативного) должно быть подробным. В публикациях плацебо-контролируемых исследований приводят характеристику плацебо, чтобы читатель мог оценить риск возможного его угадывания. При использовании в качестве контроля «стандартного лечения» крайне важно сообщить все необходимые детали, с учетом того, что нередко применяется некий комплекс вмешательств. Для испытаний хирургических вмешательств указывают количество задействованных хирургов, их уровень профессиональной подготовки и практического опыта. Для многокомпонентных вмешательств важны сроки начала вмешательства и его продолжительность.

Измеряемые исходы (конечные точки) должны быть четко определены в тексте. Первичный клинический исход, как известно, имеет наибольшее зна-

чение и часто используется для определения объема выборки. Отметим, что при использовании нескольких первичных исходов нельзя забывать о проблеме множественных сравнений [10]. Вторичные исходы включают в себя дополнительные, представляющие интерес конечные точки. Кроме этого, полностью описывают, каким образом оценивали исходы. При использовании шкал оценки или согласованных экспертных рекомендаций лучше отдавать предпочтение ранее валидированным методикам, дабы избежать систематических ошибок. Авторы приводят библиографическую ссылку на описание таких методик и кратко описывают принципы их применения.

Размер выборки должен быть просчитан заранее. Авторы указывают, какими статистическими и клиническими соображениями руководствовались при его определении. Кроме этого, необходимо привести все количественные параметры, используемые при расчетах (уровень ошибок I и II рода, ожидаемая частота исхода в каждой группе, стандартное отклонение для непрерывных переменных), а также ожидаемый размер выборки в сравниваемых группах. При использовании онлайн-калькуляторов необходимо дать действующую ссылку на них. Примеры формул для расчета выборки представлены на рисунке 1.

Достаточно крупное исследование обладает такой статистической мощностью, которая позволяет обнаружить как статистически значимые, так и клинически важные различия. Напротив, небольшие исследования, отличаясь низкой статистической мощностью, не способны продемонстрировать клинически важные эффекты вмешательства, например, терапевтического средства.

Промежуточный анализ накапливаемых данных позволяет досрочно завершить исследования, в частности, по этическим причинам. При подготовке публикации важно сообщить о количестве промежуточных анализов данных, использованных статистических методах, правилах прекращения исследования, а также — запланированы ли они до начала испытания или позднее.

$$n = \theta \left[\frac{\pi_{\text{\tiny BMEIII.}}(1 - \pi_{\text{\tiny BMEIII.}}) + \pi_{\text{\tiny KOHT p.}}(1 - \pi_{\text{\tiny KOHT p.}})}{\pi_{\text{\tiny BMEIII.}} - \pi_{\text{\tiny KOHT p.}}} \right] \quad (a),$$

где θ — коэффициент, определяемый по таблице; $\pi_{\text{вмеш.}}$ — доля участников с исходом в группе вмешательства; $\pi_{\text{контр.}}$ — доля участников с исходом в группе контроля.

$$n = 2\theta \left[\frac{\sigma^2}{\mu_{\text{BMOW}} - \mu_{\text{KOHTP}}} \right] \quad (6),$$

где θ = $Z_{\alpha/2}$ — $Z_{1-\beta}$ (θ — это табличные данные, определяемые с учетом α и β); σ — стандартное отклонение; $\mu_{\rm вмеш.}$ — среднее значение исхода в группе вмешательства; $\mu_{\rm контр.}$ — среднее значение исхода в группе контроля.

Рис. 1. Формулы, используемые для расчета размера выборки: a — для доли или пропорций; b — для средних величин

Обязательно описывают методы рандомизации, использованные для создания случайной последовательности распределения участников по группам сравнения (компьютерная программа, таблица случайных чисел; ограниченная рандомизация — минимизация, блоковая, стратифицированная рандомизация) и соотношение числа участников в группах при рандомизации (например, 1:1, 2:1). Если дополнительные методы ограничения рандомизации не применялись, подчеркивают, что проводилась «простая рандомизация». Должное описание процесса генерации случайной последовательности позволяет читателю судить о вероятности систематической ошибки. Иногда авторы практикуют другие способы распределения участников по группам, при этом может иметь место ненадежная, псевдорандомизация.

Важно сообщить, каким образом добивались сокрытия рандомизационной последовательности, что позволяет сохранять назначенное вмешательство в тайне от персонала до момента распределения участников и делает невозможным субъективное искажение результатов исследования. К способам сокрытия относятся метод пронумерованных непрозрачных запечатанных конвертов, контейнеров, распределение с внешним участием — централизованная рандомизация через аптеку или по телефону и др. Авторам стоит уточнить, кто именно участвовал в генерации случайной последовательности, а кто ее реализовывал. Место хранения документа с созданной последовательностью также может быть обнародовано.

Отдельно нужно остановиться на маскировании вмешательства (так называемый слепой метод) применительно к участникам, медицинскому персоналу и врачам, оценивающим клинические исходы. Ослепление снижает риск систематических ошибок. При отсутствии маскирования вмешательства исследование называют открытым, при использовании маскирования возможны варианты (двойное или тройное слепое).

Нередко в публикациях описывают, как происходила оценка эффективности ослепления. Обычно задействованных в исследовании людей просят угадать, какое лечение, по их мнению, применялось. В этом случае читатель может судить об успешности этого мероприятия. Если маскирование было успешным, пациент способен лишь случайно правильно ответить, какое вмешательство получил. Шансы угадать лечение (фармакологический препарат) возрастают при наличии специфических побочных эффектов или появлении характерных клинических исходов.

Все методы статистической обработки данных, использованные при каждом анализе, должны быть указаны в разделе «Материалы и методы». Необходимо помнить, что, несмотря на многообразие методов анализа, не все из них могут быть применимы в конкретной ситуации. Значение эффекта вмешательства должно сопровождаться соответствующим доверительным интервалом как мерой неопреде-

ленности для истинного эффекта изучаемого вмешательства. При использовании значения p настоятельно рекомендуется указывать точные значения этого параметра: например, p=0,001 вместо p<0,05. Стандартные статистические методы должны применяться к независимым данным, т.е. множественные результаты наблюдения у одного больного не могут считаться независимыми друг от друга. Если все же требуется учитывать множественные измерения у одного участника, необходимо использовать более сложные статистические инструменты.

Также четко нужно определить методы вспомогательного анализа в подгруппах (например, отличается ли размер эффекта между мужчинами и женщинами), такие как тест для выявления взаимодействий (от англ. interaction), сравнение значений р в подгруппах и пр. Важно помнить, что некорректный выбор методики вторичного сравнения (анализ post hoc) способствует ошибочным выводам о более выраженном эффекте вмешательства в подгруппе со статистически значимыми различиями по сравнению с подгруппой без значимых различий.

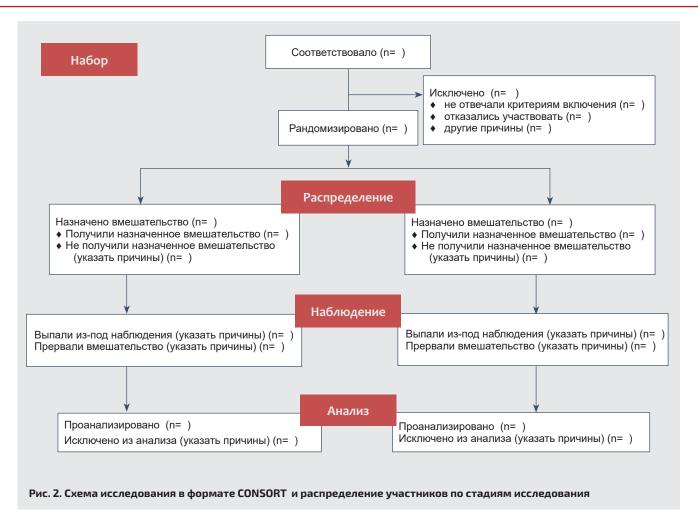
Если имелась несбалансированность групп сравнения по каким-либо факторам, то следует указать использованные статистические методы для скорректированного анализа (например, множественный регрессионный анализ). Кроме того, выбор корректируемых переменных должен быть обоснованным, а также необходимо сообщить, был ли подобный анализ проведен после получения данных или запланирован.

РАЗДЕЛ «РЕЗУЛЬТАТЫ»

Динамику распределения участников по стадиям исследования иллюстрируют в виде специальной схемы (для относительно простых исследований — в текстовом формате) (рис. 2).

При этом отмечают число рандомизированных участников в каждой группе; число участников, получивших запланированное вмешательство; число участников, информация о которых использована при анализе первичных исходов; число участников, завершивших вмешательство или лечение согласно протоколу исследования. Важно обратить внимание на следующие моменты: причины, по которым участники не получили назначенного лечения, причины выбытия из-под наблюдения, причины исключения данных о таких людях из анализа. Указывают также, проводился ли ІТТ-анализ (от англ. intention-to-treat analysis) и/или анализ по фактически полученному вмешательству (per protocol). В большинстве случаев предпочтительнее использовать ІТТ-анализ, который нивелирует систематическую ошибку, вызванную неслучайным выбыванием участников из исследования.

Авторам следует проинформировать читателя о лю-



бых отклонениях от протокола исследования, включая незапланированные изменения используемых вмешательств, методов обследования участников, сбора и анализа данных. Если участников выводили из исследования уже после рандомизации, требуется описать характер отклонения от протокола и точные причины исключения участников после рандомизации. Также возможно рассказать, в течение какого времени были набраны участники эксперимента, указать продолжительность наблюдения после рандомизации (например, в виде медианы продолжительности наблюдения для данных по типу «время до наступления исхода»).

Особое внимание уделяют исходным демографическим и клиническим характеристикам участников в сравниваемых группах. Такие сведения, как правило, представляют в виде таблицы. На основании этой информации читатель может понять важность результатов исследования для конкретного пациента. Сравнивая ключевые исходные характеристики участников, легко оценить сопоставимость групп. При описании исходных характеристик лучше не использовать статистическую значимость различий.

Для всех основных и дополнительных исходов представляют описательные статистики (доля или среднее значение со стандартным отклонением),

размер эффекта (т.е. различие между сравниваемыми группами) и соответствующие ему доверительные интервалы (как правило, 95%). Рассчитанный размер эффекта выражают в зависимости от типа данных следующим образом:

- для непрерывных данных как разницу средних показателей;
- для бинарных исходов как относительный риск (отношение рисков), отношение шансов или разность рисков;
- для данных о выживаемости за период времени как отношение угроз, или отношение шансов выживания, разность медиан продолжительности жизни.

В случае обнаружения в какой-либо группе побочных или неблагоприятных эффектов указывают частоты побочных реакций, способ оценки тяжести неблагоприятных эффектов, а также причины досрочного прекращения вмешательства или лечения в каждой группе. Частота и характер нежелательных реакций, связанных с вмешательством, во многом определяют его пользу и приемлемость.

РАЗДЕЛ «ОБСУЖДЕНИЕ»

Как правило, в этом разделе публикации авторы интерпретируют полученные результаты, руководству-

Дизайны	Вмешательства	Данные
Кластерные исследования	Лекарственные растения	CONSORT-PRO (для исходов, регистрируемых пациентом)
Исследования неменьшей эффективности, исследования эквивалентности	Нефармакологические способы лечения	Проявления вреда вмешательства
Прагматические исследования	Иглоукалывание	Абстракты
Исследования N-из-1	Китайская фитотерапия	Равенство в отношении здоровья
Пилотные исследования	Социальные и психологические вмешательства	Описание рандомизированных перекрестных исследований
Исследования на отдельных участниках	-	-
РКИ с несколькими группами сравнения	-	-
Адаптивные дизайны	_	-

Доступные модификации CONSORT [5]

ясь следующим: исследуемый вопрос (выдвинутая гипотеза), источники возможных систематических ошибок, погрешности, связанные с множественными сравнениями. Часто журналы предлагают собственный план организации раздела «Обсуждение».

В целом, уместно описать сильные стороны исследования, его недостатки или ограничения, а также привести рассуждения авторов относительно внешней достоверности (обобщаемости) исследования. Внешняя достоверность определяется характеристиками участников, клинической базы, примененных схем лечения и измеряемых клинических исходов [11].

Важно показать, как полученные в исследовании результаты соотносятся с выводами ранее опубликованных РКИ и как их можно интерпретировать на фоне уже имеющейся доказательной базы. Напомним, что внутренняя достоверность данных эпидемиологического исследования определяется правильностью его проведения и минимизацией случайных и систематических ошибок.

В качестве дополнительной информации об исследовании полезно указать регистрационный номер и название регистра клинических испытаний, в который депонирован протокол. По возможности, дают ссылку на протокол исследования [12].

Наконец, необходимо сообщить источники финансирования проекта, сведения о любой иной поддержке (в частности, предоставление препаратов), а также отразить роль спонсоров в проведении исследования.

Заявление CONSORT распространяется прежде всего на исследования с параллельными группами сравнения, хотя в настоящее время доступно несколько расширений CONSORT [5], которые можно использовать и для других вариантов дизайна (см. таблицу).

Таким образом, правильно представленные результаты исследования столь же важны, как и его непосредственное проведение. Корректная орга-

низация отчета и содержания всех его разделов способствует четкому пониманию и критической оценке читателем идеи, результатов и выводов по исследованию. Рандомизированный дизайн испытания является оптимальным методом, который минимизирует систематические ошибки, связанные с отбором и влиянием других факторов. Более того, двойные слепые плацебо-контролируемые РКИ во многих ситуациях остаются «золотым стандартом» исследований по оценке эффективности и безопасности вмешательств, в особенности фармакологических средств. Этика проведения клинических испытаний базируется на положениях добросовестной практики научных исследований. Результаты исследований, в том числе диссертационных работ, следует оформлять, опираясь на принципы добросовестной практики научных публикаций [13-16].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- **1.** Stupple A., Singerman D., Celi L.A. The reproducibility crisis in the age of digital medicine. *NPJ Digit Med* 2019; 2: 2, https://doi.org/10.1038/s41746-019-0079-z.
- **2.** Glasziou P., Altman D.G., Bossuyt P., Boutron I., Clarke M., Julious S., Michie S., Moher D., Wager E. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet* 2014; 383(9913): 267–276, https://doi.org/10.1016/S0140–6736(13)62228-X.
- 3. Арутюнов А.Г., Бойцов С.А., Викторова И.А., Власов В.В., Воевода М.И., Воробьёв П.А., Драпкина О.М., Задионченко В.С., Зарубина Т.В., Зырянов С.К., Карпов Р.С., Кобалава Ж.Д., Колбасников С.В., Лазебник Л.Б., Ливзан М.А., Малявин А.Г., Мартынов А.И., Медведева И.В., Моисеев С.В., Напалков Д.А., Неворова В.А., Нелидова А.В., Нечаева Г.И., Никитин Ю.П., Никифоров В.С., Николаев Н.А., Пушкарева Л.А., Ребров А.П., Сайфутдинов Р.И., Скальский С.В., Скирденко Ю.П., Совалкин В.И., Сычев Д.А., Терентьев В.П., Тотчиев Г.Ф., Тюрин В.П., Уразов В.П., Федосеев Г.Б., Чебаненко Е.В., Ягода А.В., Яковенко Э.П., Якушин С.С., Ярыгин К.Н., Ясницкий Л.Н. Первый Рос-

84 Мд № 4 (65) 2020 Н.В. Саперкин

сийский консенсус по количественной оценке результатов медицинских вмешательств. Медицинский вестник Северного Кавказа 2019; 14(2): 283-301, https://doi.org/10.14300/mnnc. 2019.14072. Arutyunov A.G., Boytsov S.A., Viktorova I.A., Vlasov V.V., Voevoda M.I., Vorob'ev P.A., Drapkina O.M., Zadionchenko V.S., Zarubina T.V., Zyryanov S.K., Karpov R.S., Kobalava Zh.D., Kolbasnikov S.V., Lazebnik L.B., Livzan M.A., Malyavin A.G., Martynov A.I., Medvedeva I.V., Moiseev S.V., Napalkov D.A., Nevzorova V.A., Nelidova A.V., Nechaeva G.I., Nikitin Yu.P., Nikiforov V.S., Nikolaev N.A., Pushkareva L.A., Rebrov A.P., Sayfutdinov R.I., Skal'skiy S.V., Skirdenko Yu.P., Sovalkin V.I., Sychev D.A., Terent'ev V.P., Totchiev G.F., Tyurin V.P., Urazov V.P., Fedoseev G.B., Chebanenko E.V., Yagoda A.V., Yakovenko E.P., Yakushin S.S., Yarygin K.N., Yasnitskiy L.N. The first Russian consensus on the quantitative assessment of the results of medical interventions. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza 2019; 14(2): 283-301, https://doi.org/10.14300/ mnnc.2019.14072.

- **4.** Власов В.В. Значение научных публикаций в специализированных журналах. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2010; 10(4): 72–75. Vlasov V.V. The value of scientific publications in specialized journals. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa* 2010; 10(4): 72–75.
- **5.** CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials). 2010. URL: http://www.consort-statement.org/.
- **6.** Shokeir A.A. How to write a medical original article: advice from an editor. *Arab J Urol* 2014; 12(1): 71–78, https://doi.org/10.1016/j. aju.2013.10.006.
- **7.** Moher D., Schulz K.F., Altman D.; CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting Trials). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001; 285(15): 1987–1991, https://doi.org/10.1001/jama.285.15.1987.
- **8.** Moher D., Hopewell S., Schulz K.F., Montori V., Gøtzsche P.C., Devereaux P.J., Elbourne D., Egger M., Altman D.G. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869, https://doi.org/10.1136/bmj.c869.
- **9.** WMA Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2018. URL: https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/.

- **10.** Mayo-Wilson E., Fusco N., Li T., Hong H., Canner J.K., Dickersin K.; MUDS investigators. Multiple outcomes and analyses in clinical trials create challenges for interpretation and research synthesis. *J Clin Epidemiol* 2017; 86: 39–50, https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.05.007.
- **11.** Jüni P., Altman D.G., Egger M. Assessing the quality of controlled clinical trials. In: Systematic reviews in health care: meta-analysis in context. BMJ Books; 2001.
- **12.** Chan A.W., Pello A., Kitchen J., Axentiev A., Virtanen J.I., Liu A., Hemminki E. Association of trial registration with reporting of primary outcomes in protocols and publications. *JAMA* 2017; 318(17): 1709–1711, https://doi.org/10.1001/jama.2017.13001.
- **13.** Falci S.G., Marques L.S. CONSORT: when and how to use it. *Dental Press J Orthod* 2015; 20(3): 13–15, https://doi.org/10.1590/2176–9451.20.3.013–015.ebo.
- **14.** Battisti W.P., Wager E., Baltzer L., Bridges D., Cairns A., Carswell C.I., Citrome L., Gurr J.A., Mooney L.A., Moore B.J., Peña T., Sanes-Miller C.H., Veitch K., Woolley K.L., Yarker Y.E.; International Society for Medical Publication Professionals. Good publication practice for communicating company-sponsored medical research: GPP3. *Ann Intern Med* 2015; 163(6): 461–464, https://doi.org/10.7326/M15–0288.
- **15.** Kalibala S., Nutley T. Engaging stakeholders, from inception and throughout the study, is good research practice to promote use of findings. *AIDS Behav* 2019; 23(Suppl 2): 214–219, https://doi.org/10.1007/s10461-019-02574-w.
- **16.** Bhaloo Z., Adams D., Liu Y., Hansraj N., Hartling L., Terwee C.B., Vohra S. Primary outcomes reporting in trials (PORTal): a systematic review of inadequate reporting in pediatric randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 2017; 81: 33–41, https://doi.org/10.1016/j. jclinepi.2016.09.003.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Н.В. Саперкин, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Саперкин Николай Валентинович, e-mail: saperkinnv@mail.ru.

Описание результатов клинического испытания № 4 (65) 2020 85

ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ ДАТЫ

EIN HOHES KLEINOD IST DER QUTE NAME — ВЕЛИКАЯ ДРАГОЦЕННОСТЬ — ДОБРОЕ ИМЯ (К 145-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Д. А. ЕЛКИНА)

Поступила 13.10.2020 г.

И.А. Клеменова, И.Л. Шливко, Е.А. Чижова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

«Чем лучше мы будем знать прошлое,— писал А.М. Горький, — тем легче, тем более глубоко и радостно поймем великое значение творимого нами настоящего». Это высказывание известного писателя полностью относится и к нам, представителям медицинской интеллигенции.



Изучая нижегородскую медицину, мы не должны забывать об этапах развития и становления высшего медицинского образования в Нижнем Новгороде, о славных представителях медицинской общественности Нижегородского края.

Среди имен, вошедших в историю Приволжского исследовательского медицинского университета, стоит имя кандидата медицинских наук, доцента Дмитрия Алексеевича Елкина (1875–1964). Чем больше времени отделяет нас от того периода, когда он жил и трудился, тем ярче ощущаешь его значимость в нижегородской медицине, и в частности дерматовенерологии.

Дмитрий Алексеевич Елкин родился 24 октября 1875 г. в уездном городе Юрьевце Костромской губернии, в семье рабочего винокуренного завода, а позднее — волжского рыбака.

Учеба в Юрьевецком 3-классном городском училище давалась Дмитрию легко. Одаренный от природы любознательностью и пытливым умом, училище он окончил с отличием. Ему хотелось продолжить образование, получить специальность. Семья не могла оказать ему материальной помощи. Тогда Д. Елкин написал прошение в Юрьевецкую городскую управу с просьбой «содействовать получению медицинского образования для помощи землякам». Староста Л. Соколов откликнулся на его просьбу — Дмитрий Елкин получил единовременное пособие в размере 160 рублей. Он покинул родной город и поехал в Казань, где поступил в фельдшерскую школу. На полученные от управы деньги он жил в течение трех-

годичного обучения. В 1895 г. Д. Елкин окончил фельдшерскую школу с отличием.

Молодого фельдшера направили на фельдшерскоакушерский пункт в г. Козьмодемьянск Казанской губернии. В конце 1895 г. он переводится сверхштатным фельдшером мужского сифилидологического отделения Нижегородской губернской земской больницы. В этом отделении он проработал около 15 лет.

Из автобиографии Д.А. Елкина: «...Однако среднее медобразование меня не удовлетворяло. Я стремился получить высшее медобразование, чтобы иметь возможность более широко и углубленно работать в области здравоохранения. Но на пути получения высшего образования стояли большие трудности. Главными из них были: низкое общее образование в объеме 3-х классов городского училища, большая семья, в которой было 4 человека малолетних детей и материальная необеспеченность. Несмотря на все эти препятствия, я упорно в течение ряда лет самостоятельно готовился...»

В 1907 г. Дмитрий Елкин сдает экстерном экзамены на аттестат зрелости при Нижегородском Александровском дворянском институте. Результат превзошел самые радужные ожидания. Д. Елкин написал сочинение, которое потом зачитывали на педагогическом совете института как образцовое. Из автобиографии Д.А. Елкина: «...успешно сдал экзамен ...со средней отметкой 4,6, дающей право на получение серебряной медали. В следующем 1908 году я поступил на медицинский факультет Казанского университета...».

Там Дмитрий Елкин первые два года учился заочно, экстерном сдавал зачеты и экзамены, ведь ему надо было содержать свою семью, три последних года — очно. В 1913 г. в возрасте 39 лет окончил медицинский факультет Казанского университета, получив звание лекаря «с отличием»: medicus cum eximia laude.

После окончания учебы Дмитрий Алексеевич вернулся на работу ординатором кожно-венерологического отделения Нижегородской губернской земской больницы и по совместительству заведовал венерическим отделением Нижегородской ярмарочной больницы. Там он и сделал первые самостоятельные шаги в исследовательской работе, опубликовав статью «Жилищные и бытовые условия Нижегородской ярмарочной проституции» в «Приложении к санитарному отчету по Нижегородской ярмарке» (1916 г.).

В период Первой мировой войны он по совместительству занимал должность заведующего госпиталем на 50 коек, больницы для беженцев на 30 коек, а с 15 июля по 10 сентября ежегодно состоял на службе Нижегородского ярмарочного общественного управления в должности старшего врача купеческой ярмарочной больницы на 200 коек для кожных и венерических больных.

В мае 1919 г. Д.А. Елкин был мобилизован в Красную армию — он заведовал кожно-венерологическим отделением 31-го сводного эвакогоспиталя на 225 коек. В это же время Дмитрий Алексеевич организовал курсы красных сестер Приволжского военносанитарного округа и сам преподавал там до 1922 г.

Демобилизованный в 1921 г., Д.А. Елкин возглавил Нижегородскую губернскую секцию по борьбе с венерическими заболеваниями при губздраве. В это время ему было поручено организовать на базе губернской больницы первый венерологический диспансер — это был третий диспансер в нашей стране. Н.А. Торсуев в своей статье «Венерология и дерматология в Горьковском крае до и после революции» пишет по этому поводу: «...В 1922 году создается на базе амбулатории Губернской больницы в Н. Новгороде примитивный, простенький вендиспансер, обслуживаемый одним врачом и одним лекпомом. Несмотря на крайне тяжелые условия существования, отсутствие опыта в работе (он являлся одним из первых в СССР), он постепенно развертывал свою деятельность и к 1924 году перешел в новое специальное помещение. К этому же периоду относится первое пополнение кадров новыми квалифицированными работниками извне...».

В 1923 г. по распоряжению губздрава Дмитрий Алексеевич был переведен на должность заведующего женским кожно-венерологическим отделением губбольницы, оставаясь консультантом диспансера.

Когда при Нижегородском государственном университете был открыт медицинский факультет, Д.А. Елкин работал там на кафедре кожных и венерических

болезней, занимая последовательно должности ассистента (1921 г.), заведующего кафедрой на правах ответственного преподавателя (1922–1923 гг.).

Большое значение придавал Дмитрий Алексеевич санитарно-просветительской работе, постоянно нес свои знания в массы, являясь лектором санитарного отдела Нижегородского губздрава (с 1921 г.).

Д.А. Елкин — один из авторов научно-популярной брошюры «Суд над сифилитиком» (первое издание вышло в 1922 г., второе — в 1925 г.). 16 февраля 1922 г. в городском театре была поставлена пьеса «Перченные», после нее проведен публичный суд над героем пьесы. Такая форма санитарной пропаганды в те годы широко использовалась. Наркомздравом Д.А. Елкин был отмечен как примерный активист по санпросвету.

С 1921 по 1931 гг. Дмитрий Алексеевич по совместительству преподавал курс кожно-венерических болезней в Нижегородском медицинском техникуме.

В 1927 г. Д.А. Елкина избрали приват-доцентом и по поручению медицинского факультета НГУ он читал курс лекций на тему «Профилактика и ранняя диагностика венерических болезней». Работая на кафедре, Д.А. Елкин оставался в штате кожно-венерологического диспансера, а позднее — института (КВИ).

В 1933–1934 гг. Дмитрий Алексеевич заведовал статучетом, а в 1935–1937 гт. был заведующим кожным отделением, затем начальником рентгенологи-



ческого кабинета, а позднее — физиотерапевтического кабинета.

Небезынтересно будет отметить, что данные научных исследований и практической работы Д.А. Елкина регулярно публиковались на страницах отечественных специальных журналов, таких как «Советская дерматология», «Вестник венерологии и дерматологии», «Нижегородский (Горьковский) медицинский журнал», в сборниках научных работ «Труды Горьковского венерологического института и кафедры кожно-венерологических болезней ГГМИ», «Научные записки Горьковского института дерматологии и венерологии» и др.

В 1937 г. Д.А. Елкину без защиты диссертации по совокупности опубликованных научных работ была присуждена ученая степень кандидата медицинских наук. Им было написано более 50 научных статей.

В годы Великой Отечественной войны Д.А. Елкин продолжал работать на кафедре кожных и венерических болезней. За свой труд и вклад в общее дело Победы Дмитрий Алексеевич награжден медалями «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг.» и «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг.».

С 1945 по 1953 г. он бессменно оставался доцентом кафедры кожных и венерических болезней ГМИ им. С.М. Кирова.

С 1945 года до выхода на пенсию Д.А. Елкин по совместительству преподавал в зубоврачебной школе. Свою удивительную работоспособность он сумел сохранить в течение долгих лет. Был лектором Всесоюзного общества «Знание» — просветительской и пропагандистской организации, существовавшей в Советском Союзе с 1947 г.

Где бы ни работал Дмитрий Алексеевич Елкин, он неутомимо трудился и активно занимался и общественной деятельностью. Был старшим бригадиром ударной бригады на проведении весенней посевной кампании в 1930 году; рабкором стенной газеты; сборщиком членских взносов по МОПРу (Международная организация помощи борцам революции) и вовлечению в нее членов. Проводил просветительские беседы и лекции для населения. Принимал деятельное участие в работе научного общества врачей при НГУ. С 1938 по 1948 гг. был заместителем председателя Горьковского научного общества врачей дерматовенерологов.

Как отмечал председатель месткома губернской больницы им. Н.А. Семашко Васильев (имя, отчество неизвестны) в своем отзыве от 12 июня 1931 г.: Д.А. Елкин «не отказывался никогда от порученной ему работы, отличается точностью выполнения поручаемого ему дела».

Благодаря высокому профессионализму, отзывчивости и простоте в общении Дмитрий Алексеевич снискал глубокое уважение у коллег и доверие у пациентов.

За долголетнюю и безупречную работу Д.А. Елкин одним из первых в Горьковском медицинском институте им. С.М. Кирова был награжден значком «Отличник здравоохранения» (1947 г.). За высокий профессионализм, богатейший опыт и большой личный вклад в воспитание молодых специалистов Дмитрий Алексеевич был удостоен ордена Ленина в 1953 г. Имел много благодарностей.

У Дмитрия Алексеевича до глубокой старости сохранилось огромное желание к жизни. Несмотря на слабое здоровье и потерю зрения, он живо интересовался развитием страны и медицины.

Умер Д.А. Елкин в глубокой старости, на 89-м году жизни, 29 января 1964 г. в Горьком.

Дмитрий Алексеевич Елкин прожил насыщенную, наполненную добрыми делами и поступками жизнь, оставив по себе хорошую память.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрианова В.Н. Дмитрий Алексеевич Елкин. *Нижегородский медицинский журнал* 1995; с. 116–118.





- **2.** Макаров И. *Правнук кутузовского солдата*. Волга: 26 августа 1995 г.; URL: www.ybrevets37.ru.
- **3.** Торсуев Н.А. Венерология и дерматология в Горьковском крае до и после революции. В сб.: Труды Горьковского краевого института дерматологии и венерологи и кафедры ГГМИ. Горький: Горьковское издательство; 1934; с. 5–17.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

И.А. Клеменова, д.м.н., первый проректор ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

- **И.Л. Шливко,** д.м.н., зав. кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **Е.А. Чижова,** зав. учебно-историческим центром ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

для контактов:

Чижова Елена Александровна, e-mail: chizhova_e@pimunn.net

Великая драгоценность — доброе имя № 4 (65) 2020 89

Н.И. ПИРОГОВ И НИЖЕГОРОДСКАЯ МЕДИЦИНА

Е.А. Чижова, Н.А. Кустова

Поступила 30.10.2020 г.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

«Нужны совершенно исключительные обстоятельства, чтобы имя ученого попало из науки в историю человечества». Оноре де Бальзак

25 ноября 2020 г. исполнилось 210 лет со дня рождения Николая Ивановича Пирогова (1810-1881). Вряд ли найдется в истории отечественной медицины другое имя, окруженное таким ореолом славы и почитания. Очень точно сказал о Николае Ивановиче Пирогове академик РАМН М.И. Давыдов: «Пирогов — наш современник потому, что он гений. Это признает весь мир. Во всем мире проводятся хирургические операции, разработанные Николаем Ивановичем. Военно-полевая хирургия, военно-полевая терапия, современная эпидемиология, микробиология, лечение гнойных ран, анестезиология — все это на основе его, Пирогова, разработок. Первую гипсовую повязку наложил Пирогов, первую костную пластику провел Пирогов, первый эфирный наркоз на поле боя использовал Пирогов. Он обогатил со-

Е. Б. Еше

временную медицину, оставив потомкам выдающиеся труды по хирургии, анатомии, общей патологии, педагогике. Да, врач от Бога...»

Нет архивных документов, воспоминаний о том, что Николай Иванович Пирогов когда-либо приезжал в Нижний Новгород или был здесь проездом. Но в Нижнем Новгороде жили и работали люди, знавшие его лично либо через своих родных, о них и пойдет речь в этой статье.

Николай Иванович Пирогов создал большую школу врачей-единомышленников и последователей. Именно благодаря этому мы имеем право называть Н.И. Пирогова учителем русских врачей и одним из основоположников школы русской хирургии.

В Нижнем Новгороде работал Егор Богданович Еше — талантливый хирург, доктор медицины, администратор больничного дела, ученик Н.И. Пирогова. Один из пионеров применения эфирного наркоза (1847 г.) в повседневной практике.

Егор Богданович Еше (Георг Эмануэль) родился 13 (25) февраля 1815 г. в семье Готтлоба Вениамина Йеше (Еше) (нем. Gottlieb Benjamin Jaesche) в Дерпте (ныне Тарту, Эстония). Его отец — немецкий философ, ученик Иммануила Канта, был профессором теоретической и практической философии Императорского Дерптского университета. В 1833 г. Егор Еше поступил на медицинский факультет этого университета, где курс хирургии преподавал молодой профессор Николай Иванович Пирогов, занявший кафедру хирургии после ухода в отставку профессора И.Ф. Мойера. У Егора Богдановича Еше установились дружеские отношения с Н.И. Пироговым. В 1838 г. он окончил факультет и в этом же году успешно защитил диссертацию на степень доктора медицины на тему «О легочной апоплексии» («DE APOPLEXIA PULMON-ALI»), написанную на латинском языке. В диссертации он рассматривал работы Рене Лаэннека, цитировал труды Джованни Морганьи, Иоганна Мюллера, Жана Крювелье и других знаменитых ученых. В своем исследовании Еше попытался выяснить отноше-

90 Ma № 4 (65) 2020 E.A. Чижова, Н.А. Кустова

ние нервной системы к процессам, происходящим в легких, и дал ряд рекомендаций по вопросам дифференциальной диагностики различных форм легочной апоплексии.

Егор Богданович Еше получил научную командировку за границу, где два года (1838—1839) совершенствовался по хирургии — в Берлине, Вюрцбурге, Вене и Париже. Вернувшись в Россию, Егор Богданович несколько лет проработал в больницах Риги, Петербурга, Минска, Саранска и Пензы.

В 1844 г. Е.Б. Еше написал «Очерки пластической хирургии» («Beutrage für plaslischen Clururge»). Примечательно, что тексту предпослано посвящение: «Своему высокопочитаемому Учителю и Другу Д-ру Н.И. Пирогову, статскому советнику и кавалеру, профессору Императорской медико-хирургической Академии в Ст.-Петербурге, посвящает Автор».

Из истории отечественной медицины известно, что Н.И. Пирогов занимался и вопросами методики кожно-пластических операций. Егор Богданович Еше, ученик и последователь Пирогова, разработал оригинальный способ местной пластики дугообразными лоскутами, сближаемыми методом ротации. Его монография стала в России первой, посвященной данному вопросу.

С мая 1855 г. и до конца жизни Е.Б. Еше жил в Нижнем Новгороде. Он был хорошим администратором больничного дела. Нижегородская больница Приказа общественного призрения (позже губернская земская больница) в период его заведования считалась крупным и образцовым учреждением. Она обслуживала население города и губернии, в ней получали помощь военнослужащие гарнизона и полков, расквартированных в Нижнем Новгороде. Здесь производились вскрытия умерших нижегородцев и обсуждались полученные результаты. Егор Богданович не только руководил больницей, но и заведовал хирургическим отделением. Его хирургическая деятельность имела широкий диапазон: кроме общей хирургии он занимался акушерством и гинекологией, оперативным лечением глазных и ушных болезней, проводил операции у онкологических больных.

Важно подчеркнуть, что Егор Богданович Еше принес в Нижний Новгород образ мыслей великого русского хирурга Н.И. Пирогова, предложил ряд новых оригинальных хирургических методов лечения, в том числе операции при раке губы, завороте и вывороте век. Интересно заметить, что в трудах Н.И. Пирогова упоминается операция на веках «по способу Еше», которую успешно выполнил врач Георгий Викентьевич Адельман в Дерпте.

Е.Б. Еше активно занимался научной работой, опубликовал около 100 статей и научных докладов.

Деятельность Егора Богдановича в нижегородский период характеризовалась передовой общественной направленностью. Он был в числе инициаторов создания Научно-практического общества нижего-

родских врачей и стал его первым президентом. Е.Б. Еше был тесно связан с научными кругами столицы и других городов России. Он часто выступал с докладами на заседаниях Московского общества врачей, публиковал статьи и отчеты о работе нижегородских больниц в журнале «Медицинский вестник», медицинских газетах Санкт-Петербурга, Москвы и др.

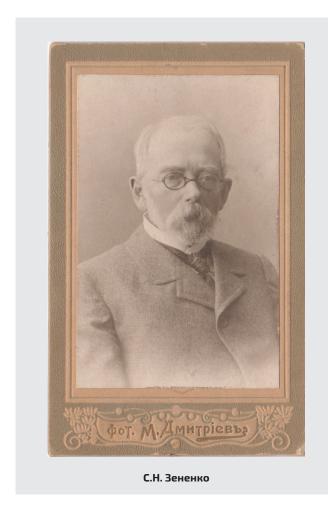
В последние годы своей жизни Е.Б. Еше состоял на должности помощника врачебного инспектора Нижегородской губернии, а также оказывал помощь как оператор-консультант в губернской земской больнице. Егор Богданович заслуженно пользовался популярностью и уважением у нижегородцев. Его с полным основанием можно считать зачинателем хирургии не только в Нижнем Новгороде, но и в губернии. Умер Е.Б. Еше 9 декабря 1876 г. в Нижнем Новгороде.

Н.И. Пирогов — участник четырех войн: кавказской (1817–1864), крымской (1853–1856), франкопрусской (1870–1871) и русско-турецкой (1877–1878).

В период русско-турецкой войны 1877-1878 гг. дивизионный врач Павел Михайлович Вицинский ассистировал Н.И. Пирогову при подготовке материалов для знаменитого анатомического атласа, для чего разрезались замороженные трупы. После выхода в отставку Павел Михайлович состоял городским (городовым) врачом Плеса, а потом Костромы. Спасая заболевшего ребенка от дифтерита, он заразился при высасывании дифтерийных пленок из его горла и скоропостижно умер. П.М. Вицинский — отец Владимира Павловича Вицинского (1868-1956), нижегородского врача-офтальмолога, доктора медицины, старшего преподавателя кафедры глазных болезней медицинского факультета Нижегородского государственного университета (1921-1928 гг.). Владимир Павлович бережно хранил медицинские инструменты своего отца и фотографию Н.И. Пирогова с дарственной надписью П.М. Вицинскому. Хирургические инструменты П.М. Вицинского, которыми, возможно, пользовался и Пирогов, были переданы его внуком, В.В. Вицинским, в дар музею истории медицины им. Пауля Страдыня в Риге (Латвия).

С июля 1858 г. по март 1861 г. Н.И. Пирогов служил в должности попечителя Киевского учебного округа. Николай Иванович на своей квартире (казенной, в здании I гимназии) стал устраивать регулярные встречи с гимназистами, получившие название «Литературно-научных бесед». Завсегдатаем этих встреч стал и ученик Второй Киевской гимназии Семен Зененко (1844—1923). Выдающийся хирург Пирогов умел не только лечить, но и убеждать людей.

Обратимся к воспоминаниям С.Н. Зененко. «...Николай Иванович делился с нами последними новостями из разных областей науки... От него же мы узнали о Дарвине, теорию которого он жестоко критиковал, так же, как и вновь возникшее тогда учение материалистов, принятое симпатично



русской интеллигенцией. Но, помимо чисто научных сообщений, из "Бесед" мы обильно черпали немало такого, что впоследствии послужило основанием всей нашей деятельности на жизненном пути. Многие из мыслей Николая Ивановича, часто в форме афоризмов, запечатлевались у нас в душе на всю жизнь, например: "сначала — дело, а потом слово"; "Во всех случаях — полагаться нужно на самого себя, а не на других"».

Многие из участников «Литературно-научных бесед» по окончании гимназий поступили на медицинский факультет Императорского Киевского университета. Не стал исключением и Зененко. А поскольку он учился на казенном коште, то пришлось ему отправляться по распределению на должность уездного врача в город Василь Васильского уезда Нижегородской губернии. Здесь произошла встреча начинающего врача с влиятельным семейством Демидовых и состоялась его женитьба на дочери помещика А.В. Демидова Екатерине. Этот брак положил начало стремительному продвижению С.Н. Зененко по служебной лестнице. Его зачисляют сверхштатным ординатором в губернскую земскую больницу — лучшее лечебное заведение Нижегородской губернии. Однако нельзя сказать, что успешное восхождение по служебной лестнице доктора Зененко было возможно

только благодаря покровительству Демидовых. Семен Николаевич и сам немало сделал для своей карьеры: много и неутомимо работал, постоянно читал специальную литературу, выступал на заседаниях Нижегородского научного общества врачей.

Его назначили заведующим глазным отделением Нижегородской губернской земской больницы. В 1894 г. С.Н. Зененко стал директором Нижегородского Александровского детского приюта, через год — членом правления Нижегородского отделения общества Красного Креста. Тогда же его избрали гласным (депутатом) городской думы. Семен Николаевич дослужился до действительного статского советника (гражданский чин IV класса в «Табели о рангах»; соответствовал чинам армейского генерал-майора контр-адмирала на флоте).

О встречах с Николаем Ивановичем Пироговым он напишет свои воспоминания и опубликует их в одном из номеров «Сведений медико-санитарного бюро Нижегородского губернского земства» за 1911 г.

Из истории отечественной медицины известно, что в 1883 г. было основано Московско-Петербургское медицинское общество; в 1886 г. оно было переименовано в Общество русских врачей в память Н.И. Пирогова, более известное как Пироговское общество. Просуществовало до 1917 г.

Нижегородское общество врачей было создано в 1861 г. Устав утвержден 12 апреля 1862 г. Первым председателем Общества (он тогда назывался президентом) был Е.Б. Еше. Общество имело связь с другими врачебными обществами страны, в том числе и с Обществом русских врачей в память Н.И. Пирогова. Так, в 1899 г. на VII съезде этого Общества врач, доктор медицины Иван Антонович Кунцевич (1851-1909) сделал обстоятельный доклад «О лечении свищей женской половой сферы» (впоследствии этот доклад был опубликован отдельным изданием). А заведующий частной больницей св. Михаила Архангела в селе Ветошино Сергачского уезда Нижегородской губернии, хирург Эдмунд Петрович Ассендельфт первым в мире представил на этом съезде результаты 102 операций удаления камней из мочевого пузыря методом высокого сечения, тогда как в то время таких больных оперировали промежностным доступом.

Главным центром профессионального сотрудничества русских врачей всех специальностей были Пироговские съезды, проходившие с 1885 по 1919 г. Эти собрания патронировало Общество русских врачей в память Н.И. Пирогова. Всего состоялось 12 очередных съездов, 2 внеочередных и 2 чрезвычайных.

С Обществом русских врачей в память Н.И. Пирогова неразрывно связана деятельность Дмитрия Николая Жбанкова (1853–1932), врача, видного деятеля земской медицины, этнографа. Он появился на свет

в г. Балахне Нижегородской губернии, был незаконнорожденным сыном мелкопоместного дворянина и крепостной крестьянки. Окончил Нижегородскую гимназию, поступил сначала в Петербургский университет, затем перевелся в Медико-хирургическую академию, которую окончил в 1879 г. Начиная со II Пироговского съезда — Д.Н. Жбанков активный участник всех съездов, многие его доклады были посвящены вопросам земской медицины. Нелишне заметить, что Дмитрий Николаевич неоднократно выступал против совместительства и частной практики земских врачей, первым на III Пироговском съезде (1889 г.) поднял вопрос о необходимости специализации земских врачей и ратовал за бесплатное медицинское обслуживание населения.

Начиная с 1904 г. Д.Н. Жбанков не только являлся секретарем и членом правления Пироговского общества, но и возглавлял ряд комиссий этого общества. В 1905 г. был избран председателем Пироговского врачебно-продовольственного комитета, оказывавшего помощь крестьянам, пострадавшим от неурожая и голода. В 1908 г. Нижегородское общество врачей избрало Д.Н. Жбанкова почетным членом. Хорошо известно, что в период с 1921 по 1925 г. Дмитрий Николаевич занимался систематизацией материалов Пироговского общества.

Участниками Пироговских съездов были многие нижегородские врачи. Так, неоднократно принимал участие в работе Пироговских съездов старший врач Бабушкинской больницы Нифонт Иванович Долгополов (1857–1922). Он стал инициатором учреждения Комиссии по распространению гигиенических знаний. В 1892 г. на IV съезде Н.И. Долгополов сделал доклад «К вопросу об организации фабричной меди-

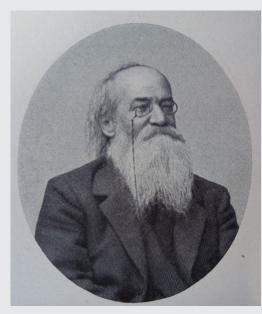
цины и улучшении положения фабричных врачей». В 1903 г., выступая на VIII съезде, он поднял вопрос о реорганизации губернских больниц. Нифонт Иванович был участником чрезвычайного Пироговского съезда в 1917 г.

С докладом «О недостаточно еще выясненных разновидностях хронического воспаления суставов» выступил Василий Иванович Кузьмин (1851 — после 1904), хирург, профессор Московского и Казанского университетов, воспитанник Нижегородского Дворянского института императора Александра II. Следует добавить, что на этом съезде были оглашены приветствия от нижегородских врачей Е.И. Самосского и Колокольникова (имя, отчество не указаны в отчетах съезда).

На V Пироговский съезд (1893—1894 гг.) прибыло пять делегатов-нижегородцев — Н.П. Балкашин, врач губернской земской больницы, А.В. Быстров (Нижний Новгород), земские врачи И.П. Кузнецов (ст. Вязовка) и Х.А. Рюриков (д. Понедельно, Балахнинский уезд), вольнопрактикующий врач Н.П. Менделеев.

В VII съезде (1899 г.) приняли участие нижегородские врачи Н.А. Грацианов, В.Н. Золотницкий, Агапов (имя, отчество не указаны), П.Д. Трайнин, С.Г. Поляк; Н.И. Долгополов выступил с сообщением «Об организации городской медицины в Нижнем Новгороде».

В работе внеочередного Пироговского съезда по борьбе с холерой, который проходил в Москве с 21 по 23 марта 1905 г., приняли участие тринадцать нижегородских врачей. Среди них — участковые земские врачи Е.Н. Архангельская, И.Ф. Сокольский, В.Ф. Соловьева, А.И. Фудулова, М.Н. Фирсов; санитарный врач А.М. Баженов; лаборант Н.А. Вигдорчик; земские врачи Нижегородской губернской земской больницы



Д.Н. Жбанков



Н.И. Долгополов

В.Н. Виноградов, А.П. Скворцов; железнодорожные врачи К.О. Гальперсон и Б.И. Гриневицкий; городские санитарные врачи М.Ф. Владимирский, А.Ф. Никитин; больничный врач Н.И. Долгополов; земские врачи психиатрической больницы И.И. Захаров, П.Д. Трайнин; общественный врач Я.А. Померанцев, врач И.Я. Садовский.

Имя Николая Ивановича Пирогова навсегда записано золотыми буквами в анналы мировой истории науки. Много сделано для увековечения памяти этого великого ученого. Его имя присвоено научно-медицинским учреждениям, учебным заведениям, улицам во многих городах России.

В Нижнем Новгороде есть переулок Пирогова в Нижегородском районе. Именем выдающегося врача названы улицы в больших городах Нижегородской области — Дзержинске, Балахне, Заволжье.

19 июня 2020 г. был учрежден орден Пирогова — им будут награждать граждан России за оказание медпомощи в условиях чрезвычайных ситуаций, эпидемий, военных действий и других обстоятельств, сопряженных с риском для жизни. Девиз ордена Пирогова — «Милосердие, долг, самоотверженность».

Указом президента РФ В.В. Путина от 21 июня 2020 г. № 408 «О награждении государственными наградами РФ» семь нижегородцев получили орден Пирогова «за большой вклад в борьбу с коронавирусной инфекцией (Covid-19), самоотверженный труд, проявленный при исполнении профессионального долга». Среди них — выпускницы ГМИ им. С.М. Кирова 1979 г., работающие в Нижегородском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора: главный врач клиники инфекционных болезней, к.м.н. Наталья

Викторовна Неумоина и зав. лабораторией метагеномики и молекулярной индикации патогенов, к.м.н., доцент Нина Федоровна Бруснигина; выпускница НижГМА 2012 г. — врач Павловской ЦРБ Ольга Юрьевна Савина.

Н.И. Пирогову посвящены многие медицинские форумы, конференции и съезды, организуемые в России. Начиная с 1995 г. на кафедре социальногуманитарных наук при активной поддержке клинических кафедр Приволжского исследовательского медицинского университета проходят ежегодные межвузовские научные студенческие «Пироговские чтения».

Научное наследие Н.И. Пирогова характеризует его как разностороннего и талантливого ученого. Трудно переоценить значение его трудов не только для современников, но и для последующих поколений медицинских работников.

Академик Б.А. Королев, работая над книгой «Нижегородская хирургия. Истоки. Страницы истории. Люди», посвятил Николаю Ивановичу Пирогову целую главу.

В 2014 г. в научной библиотеке Приволжского исследовательского медицинского университета был составлен библиографический указатель, включающий в себя список из 710 трудов, книг, сборников, опубликованных журнальных статей, имеющих отношение к Н.И. Пирогову, среди них 5 прижизненных изданий великого хирурга.

Одно прижизненное издание Н.И. Пирогова — «Начала общей военно-полевой хирургии, взятые из наблюдений военно-госпитальной практики и воспоминаний о Крымской войне и Кавказской экспедиции в двух частях» (1865—1866) — хранится в учебноисторическом центре ПИМУ.

В фонды Отдела редких книг и рукописей Нижего-



Н.В. Неумоина



Н.Ф. Бруснигина



О.Ю. Савина

94 MA № 4 (65) 2020

родской универсальной научной библиотеки им. В.И. Ленина (НГОУНБ) входит личная библиотека Льва Борисовича Грановского (1878-1954), профессора Горьковского государственного медицинского института им. С. М. Кирова, известного специалиста в области гигиены и санитарии. Около шести тысяч изданий передал библиотеке в 1954 г. согласно завещанию ученого его сын. На каждой книге печать «Посмертный дар Горьковской областной библиотеке им. В.И. Ленина. Из книг проф. Л.Б. Грановского 1878-1954». Среди книг прижизненные издания Пирогова — «Начала общей военно-полевой хирургии, взятые из наблюдений военно-госпитальной практики и воспоминаний о Крымской войне и Кавказской экспедиции в двух частях» (Дрезден, 1865-1866), «Военно-врачебное дело и частная помощь на театре войны в Болгарии и в тылу действующей армии в 1877-1878 гг.» (Санкт-Петербург, 1879). В библиотеке Грановского имеются издания XIX в. Н.И. Пирогова — «Севастопольские письма. 1854-1855» (Санкт-Петербург, 1899). Представлены выступления доктора Л.П. Бибихина и преподавателя А.С. Мишенькина на публичном заседании Нижегородского общества врачей 5 декабря 1910 г. по случаю 100-летия со дня рождения Н.И. Пирогова. В библиотеке Грановского хранятся труды двух Пироговских съездов — по борьбе с холерой (Москва, 1905), чрезвычайного съезда (Москва, 1917); несколько книг о жизни и деятельности великого русского хирурга, вышедших в советское время. Многие книги — с подчеркиваниями, пометками Грановского.

В фондах НГОУНБ представлена медицинская библиотека Генриха Иосифовича Родзевича (1849— 1924), врача, библиофила, члена Нижегородской губернской ученой архивной комиссии (НГУАК).

В его собрании — юбилейный альбом «Николай Иванович Пирогов и его наследие пироговские съезды. 1810—1910» (1911 г.); работа профессора Н.А. Батуева «Памяти Николая Ивановича Пирогова» (1911 г.) с дарственной надписью Г.И. Родзевичу от автора: «Глубокоуважаемому Генриху Иосифовичу доктору Родзевичу в знак почтения от Н. Батуева». В конце книги помещено письмо Н.А. Батуева Г.И. Родзевичу, датированное 2 августа 1911 г., в котором есть такие строки: «...давно и много слышан о Вас и вашей библиотеке, как представляющей огромный интерес... буду просить Вас поделиться чем можно с Пироговским Отделением при музее Нормальной Анатомии Университета в Одессе».

Имя Н.И. Пирогова известно не только медицинским работникам, но и всем культурным людям.

Нижегородская поэтесса и переводчица Анна Дмитриевна Мысовская (1841–1912) написала стихотворение, посвященное Н.И. Пирогову. В 1910 г. в Нижнем Новгороде вышел ее первый и единственный

том сочинений. Примечательно, что открывается сборник стихотворением «Памяти Пирогова».

Нижегородское общество врачей провело торжественное публичное заседание по случаю юбилейной даты — 100-летия со дня рождения Н.И. Пирогова «...5-го декабря 1910 года в зале Коммерческого Собрания. Члены О-ва — врачи Л.П. Бибихин, С.Н. Зененко и В.Б. Либин, преподаватели Б.В. Лавров и А.С. Мишенькин в своих речах всесторонне обрисовали светлую личность Н.И. Пирогова. Этот Пироговский день объединил все культурные и общественные организации Н. Новгорода, которые представили свои депутации с приветствиями...». Нельзя обойти вниманием и такой факт: организаторы этого мероприятия поместили в программу заседания и стихотворение А.Д. Мысовской, посвященное Пирогову.

Закончить статью нам хотелось бы словами из речи Н.В. Склифосовского при открытии памятника Н.И. Пирогову в 1897 г.: «Народ, имевший своего Пирогова, имеет право гордиться, так как с этим именем связан целый период врачебноведения. Начала, внесенные в науку (анатомия, хирургия) Пироговым, останутся вечным вкладом и не могут быть стерты со скрижалей ее, пока будет существовать европейская наука, пока не замрет на этом месте последний звук богатой русской речи». С этим нельзя не согласиться. Имя Николая Ивановича Пирогова не забыто потомками, помнят его и на нижегородской земле.

ЛИТЕРАТУРА

- **1.** Ассендельфт Э.П. *630 случаев каменной болезни*. Казань: Типо-литогр. Имп. ун-та; 1899; 34 с.
- 2. Общество русских врачей в память Н.И. Пирогова. Восьмой Пироговский съезд. Москва. 3–10 января 1902 г. Вып. 7: Отчеты об общих и распорядительных собраниях и журналы секционных заседаний. М: Печатня С.И. Яковлева; 1903; 512 с.
- **3.** Годин В.С. Путь в полтора столетия...: Страницы истории Пензенской областной больницы имени Н.Н. Бурденко. Пенза: Обл. больница; 1996; 350 с.
- **4.** Грицкевич В.П. С факелом Гиппократа: из истории белорусской медицины. Минск: Наука и техника; 1987; 271 с.
- **5.** Емельянова Н.А. Егор Богданович Еше хирург, деятель общественной медицины (к 200-летию со дня рождения). Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко 2015; 1: 71–73.
- **6.** Зененко С.Н. Личные воспоминания о Н.И. Пирогове. Сведения медико-санитарного бюро Нижегородского губернского земства 1911: 12: 1–4.
- **7.** Исполнилось 200 лет со дня рождения великого русского хирурга Николая Пирогова. Вечерняя Москва: 24 ноября 2010 г. URL: https://vm.ru/news/730119-ispolnilos-200-let-so-dnya-rozhdeniya-velikogo-russkogo-hirurga-nikolaya-pirogova.
- 8. Королев Б.А. Нижегородская хирургия. Истоки. Страницы истории. Люди. Нижний Новгород: Изд-во НижГМА; 2004. 269 с.

- **9.** Кунцевич И.А. *О лечении свищей женской половой сферы.* Казань: Типо-литогр. Имп. ун-та; 1899; 8 с.
- **10.** Макаров И.А. Нижний Новгород. Имена из архивных папок: 1221–1917 гг.: биогр. справочник. Нижний Новгород: НОВО; 2011; 254 с.
- **11.** Макаров И.А. Спаситель Нижегородской святыни. В сб.: *Дворянский альманах*. Вып. І. Нижний Новгород: Изд-во Нижегор. ин-та экон. развития; 1996; с. 73–78.
- **12.** Общество русских врачей в память Н.И. Пирогова. *Пироговский съезд по борьбе с холерой. Москва, 21–23 марта 1905 года. Вып. ІІ. М: Печатня С.И. Яковлева; 1905; 276 с.*
- **13.** Торжественное заседание Общества врачей в Н. Новгороде в память столетия со дня рождения (13 ноября 1810–13 ноября 1910 гг.) Николая Ивановича Пирогова: программа. Нижний Новгород: Тип. Г. Искольдского; 1910; 4 с.
- **14.** Общество русских врачей в память Н.И. Пирогова. *Труды* Четвертого съезда русских врачей в память Н.И. Пирогова в Москве. М: Печатня С.П. Яковлева; 1892; 1076 с.
 - 15. Общество русских врачей в память Н.И. Пирогова. Тру-

- ды чрезвычайного Пироговского съезда. Москва, 4–8 апреля 1917 г. М: Тип. «Крестного календаря А. Гатцука»; 1918; 80 с.
- **16.** Чижова Е.А., Светозарский С.Н. Немецкие имена в нижегородской медицине. *Медицинский альманах* 2014; 1: 21–22.
- **17.** Чижова Е.А., Немирова С.В. Ученик и единомышленник Н.И. Пирогова Егор Богданович Еше. *Нижегородский медицинский журнал* 2006; 2: 207–209.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- **Е.А. Чижова,** зав. учебно-историческим центром ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **Н.А. Кустова,** зав. сектором отдела редких книг и рукописей (Музей книги) Нижегородской универсальной научной библиотеки им. В.И. Ленина (НГОУНБ).

Для контактов:

Чижова Елена Александровна, e-mail: chizhova_e@pimunn.net

96 MA № 4 (65) 2020 E.A. Чижова, Н.А. Кустова

ОТ РЕДАКЦИИ

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ

(составлены с учетом требований Высшей аттестационной комиссии РФ и «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

ОБЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Полный текст статьи на русском языке должен быть представлен в формате MS Word и сопровождаться сканированной копией **первой страницы статьи с подписью всех авторов** (в формате *.pdf или *.jpeg)

Рукопись статьи должна быть напечатана 14-м шрифтом через 2 интервала, размер бумаги — A4 (210х295 мм) с полями 2,5 см по обе стороны текста.

Статьи принимаются по адресу электронной почты medalmanac@pimunn.ru

Название файла должно состоять из фамилии автора и города. *Например, "Иванов_Н.Новгород.doc".*

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ

Титульный лист должен содержать: 1) название статьи на русском и английском языках, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 2) УДК и шифр специальности ВАК; 3) инициалы и фамилии авторов на русском и английском языках; 4) колонтитул (сокращенный заголовок) из 5–6 слов для помещения на странице журнала; 5) информацию об источниках финансирования; 6) сообщение о возможном конфликте интересов; 7) информацию об авторах: инициалы и фамилии, ученые степени, звания, должности и места работы всех авторов; 8) фамилию, имя, отчество, е-mail и мобильный телефон автора, ответственного за связь с редакцией. Пример титульного листа размещен на сайте журнала.

Резюме на русском и английском языках печатается на отдельной странице, оно должно быть структурированным, т.е. повторять заголовки рубрик статьи: а) цель исследования; б) материалы и методы; в) результаты; г) заключение. Объем резюме — не менее 250 слов. На этой же странице помещаются ключевые слова (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Текст. Объем оригинальной статьи не должен пре-

вышать 15 страниц (от 15 до 25 тыс. знаков с пробелами). Количество рисунков и таблиц должно соответствовать объему представляемой информации, по принципу «необходимо и достаточно». Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. В работе должна использоваться международная система единиц СИ.

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например — ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

Статьи с оригинальными исследованиями должны содержать следующие разделы, четко разграниченные между собой: 1) «Цель исследования»; 2) «Материалы и методы»; 3) «Результаты»; 4) «Обсуждение»; 5) «Заключение»; 6) «Литература». Возможно объединение 3-го и 4-го разделов в «Результаты и обсуждение».

Обзорная статья должна включать не менее 50 литературных источников — большая часть этих источников должна быть не старше 5 лет. Книги, тезисы и авторефераты литературой не считаются.

Введение. Кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации, формулируется необходимость проведения исследования.

Цель статьи. Содержит 2–3 предложения, в которых сформулировано, какую проблему или гипотезу решает автор и с какой целью.

Материалы и методы. Включает в себя подробное изложение методик исследования, аппаратуры, на которой оно проводилось, критерии отбора животных и больных, количество и характеристику пациентов с разбивкой их по полу и возрасту, если требуется для исследования. Обязательно указывается принцип разбиения пациентов на группы, а также дизайн исследования. Следует назвать все используемые в ходе работы лекарственные препараты и химические вещества, включая их международное не-

патентованное (общепринятое) название, дозы, пути введения. Данный раздел должен содержать максимальную информацию — это необходимо для последующего возможного воспроизведения результатов другими исследователями, сравнения результатов аналогичных исследований и возможного включения данных статьи в мета-анализ.

Здесь указывается соблюдение этических принципов (как местных, так и международных: соблюдение этических принципов Европейской конвенции по защите позвоночных животных; Хельсинская декларация; информированное согласие больного).

В конце раздела «Материалы и методы» обязательным является выделение подраздела «Статистическая обработка данных». В начале подраздела необходимо указать программу и её версию, использованную для статистической обработки данных (SPPS Statistics, Statistica, MatLab и т.п.). Далее подробно перечисляются методы статистической обработки и в каком виде представлены данные (M±m, где М — среднее арифметическое, т — стандартное отклонение; Ме — медиана и т.д.). В обязательном порядке указываются критерии, по которым оценивали значимость полученных результатов, а также методы определения соответствия выборки нормальному распределению. Методы статистики должны быть использованы корректно и обоснованно. Необходимым является указание уровня значимости (например, р≤0,05).

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности. Текст не должен содержать ссылок на литературу. Данные приводятся очень четко, в виде коротких описаний с графиками, таблицами и рисунками.

Обсуждение. Следует выделить новые и важные аспекты результатов проведенного исследования, проанализировать вероятные механизмы или толкования этих данных, по возможности сопоставить их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации для клинической практики и возможное применение полученных результатов в предстоящих исследованиях.

Заключение. В одном-двух предложениях подвести итог проделанной работы: что получено, о чем это может свидетельствовать или что может означать, чему служит и какие раскрывает возможности. Отразить перспективы использования результатов.

Иллюстрации. Рисунки должны быть четкими, фотографии — контрастными. Подрисуночные подписи даются на отдельном листе с указанием номера рисунка, с объяснением значения всех кривых, букв,

цифр и других условных обозначений. В подписях к микрофотографиям нужно указывать степень увеличения. В тексте статьи, в левом поле, квадратом выделяется место, где следует разместить рисунок. Внутри квадрата обозначается номер рисунка.

Каждый рисунок следует представлять отдельным файлом в формате .tiff, с разрешением не менее 300 dpi. Диаграммы — в Excel или Word с сохранением данных.

Таблицы. Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер, заголовки должны точно соответствовать содержанию граф. На каждую таблицу должна быть сделана ссылка в статье. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, даются в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

БИБЛИОГРАФИЯ И ОБРАЗЦЫ ОФОРМЛЕНИЯ ЛИТЕРАТУРЫ

Список литературы должен быть напечатан на отдельном листе, через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером с указанием **DOI** (если таковой имеется). Нумерация осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках.

Индекс **DOI** вы можете узнать на сайте CrossRef (http://www.crossref.org/).

Библиографическая информация должна быть современной, авторитетной и исчерпывающей. Ссылки должны даваться на первоисточники и не цитировать (как часто встречается) один обзор, где они были упомянуты. Включайте в статью ссылки на работы, на которых действительно основывалось ваше исследование. Убедитесь, что вы полностью собрали весь материал по вашей теме, а не просто полагаетесь на проверенных экспертов или отдельные предложения. Избегайте излишнего самоцитирования и излишнего цитирования работ из того же региона.

Библиографический список—это, предпочтительно, статьи в журналах не старше 5 лет.

Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля». За правильность приведенных в литературном списке данных ответственность несет автор. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Названия журналов должны быть сокращены в соответствии со стилем, принятым в MEDLINE (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals). Образцы оформления литературы выложены на сайте журнала по адресу www.medalmanac.ru

98 МА № 4 (65) 2020 От редакции

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ СТАТЕЙ, ПОСТУПАЮЩИХ В ЖУРНАЛ

Все научные статьи, поступившие в редакцию журнала «Медицинский альманах», подлежат обязательному рецензированию.

Редакционная коллегия определяет научную ценность рукописи и назначает рецензентов — специалистов, имеющих наиболее близкую к теме статьи научную специализацию. Рецензирование статей осуществляется членами редакционного совета, ведущими специалистами в соответствующей отрасли медицины.

Срок рецензирования (3 недели) указан в Карте рецензии рукописи. В зависимости от ситуации и по просьбе рецензента он может быть продлен.

С целью получения максимально полного и объективного отзыва на статью редакцией разработана Карта рецензии рукописи, где рецензент должен оценить в баллах уровень отражения в статье следующих вопросов:

- 1. Работа является оригинальной.
- 2. Исследование выходит на новый уровень, базируясь на предыдущих исследованиях.
 - 3. Работа актуальна.
 - 4. Цели и задачи работы изложены ясно, четко.
- 5. Метод исследования соответствует поставленным задачам.
- 6. Материалы и методы описаны достаточно подробно.
- 7. Представленные результаты соответствуют целям исследования.
 - 8. Результаты получены адекватными методами.
- 9. Результаты представлены наглядно (включая таблицы, рисунки и т.п.).
- 10. Результаты имеют существенное научное значение.
- 11. Дана оценка полученных данных и возможных ошибок.
 - 12. Статистический анализ проведен адекватно.
- 13. Имеется сравнение собственных данных с данными литературы.
- 14. Выводы базируются на полученных данных и четко сформулированы.
- 15. Имеются ссылки на все значимые публикации по теме работы.
- 16. Работа имеет существенное практическое значение.

- 17. Резюме адекватно отражает основные положения работы.
- 18. Проведенная работа отвечает этическим нормам.
- 19. Статья написана арамотно, хорошим языком. На основании выставленных оценок рецензент делает свое заключение о дальнейшей судьбе статьи: а) статья рекомендуется к публикации в настоящем виде; б) статья рекомендуется к публикации после исправления отмеченных рецензентом недостатков; в) передать статью на дополнительную рецензию другому специалисту; г) отклонить публикацию.

Рецензирование — двойное слепое. Автору рецензируемой статьи предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии. Нарушение конфиденциальности возможно только в случае заявления рецензента о согласии сообщить его имя автору.

Если в рецензии содержатся рекомендации по исправлению и доработке статьи, секретарь редакции журнала направляет автору текст рецензии с предложением учесть их при подготовке нового варианта статьи или аргументированно (частично или полностью) их опровергнуть. Доработанная автором статья повторно направляется на рецензирование.

Если у автора и рецензента возникли неразрешимые противоречия относительно статьи, редколлегия вправе послать статью другому рецензенту. В конфликтных ситуациях решение принимает главный редактор.

Статья, не рекомендованная рецензентом к публикации, к повторному рассмотрению не принимается. Сообщение об отрицательной рецензии направляется автору по электронной почте.

После принятия редколлегией журнала решения о допуске статьи к публикации секретарь редакции информирует об этом автора и указывает сроки публикации.

Наличие положительной рецензии не является достаточным основанием для публикации статьи. Окончательное решение о целесообразности публикации принимается редакционной коллегией исходя из обоснованности работы и соответствия ее тематике журнала. В конфликтных ситуациях решение принимает главный редактор.

Оригиналы рецензий хранятся в редакции журнала в течение трех лет.



