

РЕГИОНАЛЬНАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «ОБЩЕСТВО
ПО ИССЛЕДОВАНИЮ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ»

Журнал основан в 1920 г.

Награжден дипломами
I степени в 1968, 1975, 1990 гг.,
Почетной грамотой в 1995 г.,
знаком отличия «Золотой фонд
прессы» в 2006 г.

С 1995 г. журнал является
членом Европейской ассоциации
научных редакторов (EASE)

ООО «Медицинское
информационное агентство»

www.clin-med.ru

Зав. редакцией

О.А. Платова

e-mail: klin.med@mail.ru

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

С.В. Пархоменко

e-mail: medkniga@mail.ru

Ответственность за достоверность
информации, содержащейся
в рекламных материалах, несут
рекламодатели

ПОДПИСКА:

на полгода: индекс 71444;

годовая: индекс 27881

на электронную версию:

www.elibrary.ru

через интернет:

www.pressa-rf.ru, www.akc.ru

Формат 60 × 88%.

Печать офсетная.

Печ. л. 10,0 п. л.

Усл. печ. л. 12,9.

Уч.-изд. л. 12,5.

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал

2020

Том 98, № 11–12

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **В.Б. СИМОНЕНКО** — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН

Зам. главного редактора **С.И. РАПОПОРТ** — д-р мед. наук, проф.

Зам. главного редактора **И.Н. БОКАРЕВ** — д-р мед. наук, проф.

Отв. секретарь **А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ** — д-р мед. наук, проф.

Научный редактор **П.А. ДУЛИН** — д-р мед. наук, проф.

В.Г. АБАШИН — д-р мед. наук, проф.

Ж.Е. БЕЛАЯ — д-р мед. наук

Б.П. БОГОМОЛОВ — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН

Н.Ю. БОРОВКОВА — д-р мед. наук, проф.

Н.А. ЕФИМЕНКО — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН

В.Т. ИВАШКИН — д-р мед. наук, проф., акад. РАН

М.М. КНОПОВ — д-р мед. наук, проф.

К.В. ЛЯДОВ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН

И.В. МАЕВ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН

С.В. МОИСЕЕВ — д-р мед. наук, проф.

Е.Л. НАСОНОВ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН

Ю.В. ОВЧИННИКОВ — д-р мед. наук

В.И. ПОДЗОЛКОВ — д-р мед. наук, проф.

Г.В. САПРОНОВ — д-р мед. наук, проф.

С.Х. САРМАНАЕВ — д-р мед. наук, проф.

В.Н. САЦУКЕВИЧ — д-р мед. наук, проф.

В.П. ТЮРИН — д-р мед. наук, проф.

А.Я. ФИСУН — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН

А.Ф. ЧЕРНОУСОВ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН

С.М. ЧИБИСОВ — д-р мед. наук, проф.

Ю.Л. ШЕВЧЕНКО — д-р мед. наук, проф., акад. РАН

А.А. ШЕПТУЛИН — д-р мед. наук, проф.

Е.А. ШИРОКОВ — д-р мед. наук, проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

А.С. АЛЕКСАНДРОВ — д-р мед. наук (Москва)

Э.И. БЕЛОБОРОДОВА — д-р мед. наук, проф. (Томск)

Н.Н. БОРОВКОВ — д-р мед. наук, проф. (Н. Новгород)

А.Н. БРИТОВ — д-р мед. наук, проф. (Москва)

А.Ю. ГАСПАРЯН — д-р медицины, ассоциированный проф. (Великобритания)

Х.М. ГАЛИМЗЯНОВ — д-р мед. наук, проф. (Астрахань)

Э.Г. ГРИГОРЯН — д-р мед. наук, проф. (Ереван, Армения)

А.А. ДЕМИН — д-р мед. наук, проф. (Новосибирск)

К.Л. ЗАПЛАТНИКОВ — д-р мед. наук (Нюрнберг, Германия)

А.А. ЗЫКОВА — канд. мед. наук (Москва)

В.Г. КУКЕС — д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва)

П.А. ЛЕБЕДЕВ — д-р мед. наук, проф. (Самара)

А.М. НОГАЛЛЕР — д-р мед. наук, проф. (Мюнхен, Германия)

Т.С. ПОЛЯТЫКИНА — д-р мед. наук, проф. (Иваново)

В.М. УСПЕНСКИЙ — д-р мед. наук, проф. (Москва)

Я.С. ЦИММЕРМАН — д-р мед. наук, проф. (Пермь)

И.А. ШАМОВ — д-р мед. наук, проф. (Махачкала)

Н.А. ЯИЦКИЙ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Санкт-Петербург)

В.В. ЯКУСЕВИЧ — д-р мед. наук, проф. (Ярославль)

REGIONAL SOCIAL
ORGANIZATION
«ARTERIAL
HYPERTENSION
RESEARCH SOCIETY»

The journal was
founded in 1920.

Since 1995 the journal is a
member of the European
Association of Science
Editors

Medical Informational Agency

www.clin-med.ru

Editorial office:
O.A. Platova
e-mail: klin.med@mail.ru

Subscription via the Internet:
www.akc.ru, www.pressa-rf.ru

Subscription to the electronic
version of the journal:
www.elibrary.ru

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

KLINICHESKAYA MEDITSINA

CLINICAL MEDICINE (RUSSIAN JOURNAL)

Monthly peer-reviewed scientific and practical journal

2020

Volume 98, № 11–12

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-chief **V.B. SIMONENKO** — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS

Deputy chief editor S.I. RAPOPORT — MD, PhD, DSc, prof.

Deputy chief editor I.N. Bokarev — MD, PhD, DSc, prof.

Executive secretary A.I. SINOPAL'NIKOV — MD, PhD, DSc, prof.

Science editor P.A. DULIN — MD, PhD, DSc, prof.

V.G. ABASHIN — MD, PhD, DSc, prof.

Zh.E. BELAYA — MD, PhD, DSc

B.P. BOGOMOLOV — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS

N.Yu. BOROVIKOVA — MD, PhD, DSc, prof.

N.A. EFIMENKO — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS

V.T. IVASHKIN — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS

M.M. KNOPOV — MD, PhD, DSc, prof.

K.V. LYADOV — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS

I.V. MAEV — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS

S.V. MOISEEV — MD, PhD, DSc, prof.

E.L. NASONOV — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS

Yu.V. OVCHINNIKOV — MD, PhD, DSc

V.I. PODZOLKOV — MD, PhD, DSc, prof.

G.V. SAPRONOV — MD, PhD, DSc, prof.

S.Kh. SARMANAEV — MD, PhD, DSc, prof.

Y.N. SACUKEVICH — MD, PhD, DSc, prof.

V.P. TURIN — MD, PhD, DSc, prof.

A.Ya. FISUN — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS

A.F. CHERNOUSOV — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS

S.M. CHIBISOV — MD, PhD, DSc, prof.

Yu.L. SHEVCHENKO — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS

A.A. SHEPTULIN — MD, PhD, DSc, prof.

E.A. SHIROKOV — MD, PhD, DSc, prof.

EDITORIAL ADVISORY BOARD:

A.S. ALEKSANDROV — MD, PhD, DSc (Moscow)

E.I. BELOBORODOVA — MD, PhD, DSc, prof. (Tomsk)

N.N. BOROVIKOV — MD, PhD, DSc, prof. (Nizhny Novgorod)

A.N. BRITOV — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow)

A.Y. GASPARYAN — MD, PhD, FESC, Associate Prof. of Medicine (UK)

Kh.M. GALIMZYANOV — MD, PhD, DSc, prof. (Astrakhan')

E.G. GRIGORYAN — MD, PhD, DSc, prof. (Yerevan, Armenia)

A.A. DEMIN — MD, PhD, DSc, prof. (Novosibirsk)

K.L. ZAPLATNIKOV — MD, PhD, DSc (Nurnberg, Germany)

A.A. ZYKOVA — MD, PhD (Moscow)

V.G. KUKES — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Moscow)

P.A. LEBEDEV — MD, PhD, DSc, prof. (Samara)

A.M. NOGALLER — MD, PhD, DSc, prof. (Munich, Germany)

T.S. POLYATKINA — MD, PhD, DSc, prof. (Ivanovo)

V.M. USPENSKIY — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow)

Ya.S. TSIMMERMAN — MD, PhD, DSc, prof. (Perm')

I.A. SHAMOV — MD, PhD, DSc, prof. (Makhachkala)

N.A. YAITSKIY — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (St.-Petersburg)

V.V. YAKUSEVICH — MD, PhD, DSc, prof. (Yaroslavl')

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и лекции

- Микович Д., Мельников А.П. Врожденные дефекты факторов свертывания крови и акушерские осложнения 729
- Чаулин А.М. Новые группы гиполипидемических препаратов, основанные на ингибировании пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Часть 1 739
- Ларина В.Н., Гайдина Т.А., Дворников А.С., Назимкин К.Е. Медикаментозные токсидермии: возможные причины, клинические проявления и подходы к ведению пациентов на догоспитальном этапе 745
- Тишакова В.Э., Ручкин Д.В., Бондаренко А.В. Реконструктивный этап операции после проксимальной резекции желудка 752
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Горбачева Е.Е. Эктопические жировые отложения как фактор сердечно-сосудистого риска у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени 759

Оригинальные исследования

- Шевченко Ю.Л., Зайниддинов Ф.А., Борщев Г.Г., Ульбашев Д.С., Мусаев И.А. Результаты хирургического лечения пациентов с ишемической болезнью сердца комбинацией коронарного шунтирования в сочетании с методикой экстракардиальной васкуляризации миокарда 766
- Собченко С.А., Евтюшкина С.Н., Харитонов М.А., Казанцев В.А., Бутко Д.Ю., Черкашин Д.В., Гришаев С.Л. Стратегия формирования приверженности к долгосрочному контролю бронхиальной астмы 772
- Андронников Е.А., Михалкина Н.Г., Алексеева Т.В., Гоггулина Н.В. Об особенностях оперативного лечения пациентов с сопутствующей патологией при сколиотической болезни 781

В помощь практическому врачу

- Горбачев В.И., Нетесин Е.С., Горбачева С.М., Сумин С.А., Хамидулин М.В., Уткин Н.Н. Анализ персональной ответственности врачей хирургических специальностей за ненадлежащее оказание медицинской помощи 788
- Низамов Ф.Х. Диспансерное наблюдение и оздоровление больных с хирургической патологией 794

CONTENTS

Reivews and lectures

- Mikovich D., Melnikov A.P. Birth defects of blood clotting factors and obstetric complications 729
- Chaulin A.M. New groups of hypolipidemic medications based on inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Part 1 739
- Larina V.N., Gaydina T.A., Dvornikov A.S., Nazimkin K.E. Drug toxicoderma: possible causes, clinical manifestations and approaches to management at the outpatient's stage 745
- Tishakova V.E., Ruchkin D.V., Bondarenko A.V. Reconstructive stage of surgery after cardiectomy 752
- Statsenko M.E., Turkina S.V., Tyshchenko I.A., Gorbacheva E.E. Ectopic fat depots as a factor of cardiovascular risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease 759

Original investigations

- Shevchenko Yu.L., Zainiddinov F.A., Borshchev G.G., Ulbashev D.S., Musaev I.A. The results of complex surgical treatment of patients with coronary heart disease 766
- Sobchenko S.A., Evtyushkina S.N., Kharitonov M.A., Kazantsev V.A., Butko D.Yu., Cherkashin D.V., Grishaev S.L. Strategy of adherence to long-term bronchial asthma control formation 772
- Andronnikov E.A., Mikhalkina N.G., Alekseeva T.V., Goggulina N.V. Characteristics of surgical treatment of patients with comorbidities in scoliotic disease 781

Guidelines for practitioners

- Gorbachev V.I., Netesin E.S., Gorbacheva S.M., Sumin S.A., Khamidulin M.V., Utkin N.N. Analysis of surgical disciplines involved doctors' personal responsibility for improper delivery of health care 788
- Nizamov F.Kh. Dispensary observation and recovery of patients with surgical pathology 794

История медицины

Половинка В.С., Симоненко В.Б., Абашии В.Г., Меркушев И.А. Московский и Санкт-Петербургские генеральные госпитали как предтеча Медико-хирургической академии (к 225-летию Военно-медицинской академии)

800

History of medicine

Polovinka V.S., Simonenko V.B., Abashin V.G., Merkushev I.A. Moscow and Saint Petersburg General Hospitals as a forerunners of Medical-Surgical Academy (to the 225th Anniversary of the Military Medical Academy)

Рецензия

Михайлов А.А., Александров А.С. Глаукома: клиника, диагностика, лечение. Практическое пособие для врача-терапевта и врача общей практики. Под ред. А.В. Куроедова, Ю.И. Рожко, О.Н. Онуфрийчука, Д.А. Барышниковой

807

Review

Mikhailov A.A., Alexandrov A.S. Glaucoma: clinic, diagnosis, treatment. A practical guide for the general practitioner and general practitioner. Ed. by A.V. Kuroedov, Yu.I. Rozhko, O.N. Onufriychuk, D.A. Baryshnikova

Некролог

Памяти Анатолия Николаевича Бритова

808 In memory of Anatoly Nikolaevich Britov

Obituary

Указатель статей, опубликованных в журнале в 2020 г.

809 Index of articles published in the journal in 2020

Журнал принимает статьи по следующим группам специальностей: 14.01.00, 14.01.02, 14.01.04, 14.01.05, 14.01.09, 14.01.11–13, 14.01.17, 14.01.20–23, 14.01.25, 14.01.26, 14.01.28, 14.01.29, 14.03.03, 14.03.06, 14.03.10, 14.03.11

Обзоры и лекции

© МИКОВИЧ Д., МЕЛЬНИКОВ А.П., 2020

Микович Д.¹, Мельников А.П.²

ВРОЖДЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И АКУШЕРСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

¹Сербский институт гемотрансфузии, Белград, Сербия

²ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», 101000, Москва, Россия

В обзоре представлены данные о клинических проявлениях, лабораторной диагностике и акушерских осложнениях у пациенток с врожденными дефектами факторов свертывания крови. Подчеркивается необходимость наблюдения и ведения таких пациенток мультидисциплинарной командой, включающей гематолога, специалиста лабораторной диагностики, акушера, анестезиолога, неонатолога и акушерки. Родоразрешение таких пациенток следует проводить в специализированных центрах, имеющих клинический опыт лечения женщин с врожденными дефектами факторов свертывания крови.

Ключевые слова: врожденные дефекты факторов гемокоагуляции; акушерские осложнения; профилактика кровотечений при родоразрешении.

Для цитирования: Микович Д., Мельников А.П. Врожденные дефекты факторов свертывания крови и акушерские осложнения. Клиническая медицина. 2020;98(11–12):729–738. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-729-738>

Для корреспонденции: Мельников Андрей Павлович — канд. мед. наук, старший научный сотрудник акушерского физиологического отделения; e-mail: promel1980@yandex.ru

Mikovich D.¹, Melnikov A.P.²

BIRTH DEFECTS OF BLOOD CLOTTING FACTORS AND OBSTETRIC COMPLICATIONS

¹Blood Transfusion Institute of Serbia, Belgrade, Serbia

²The State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 101000, Moscow, Russia

The data about clinical signs, laboratory features and obstetrical complications in women with inherited blood coagulation defects are presented in the survey article. Multidisciplinary approach, including hematologist, obstetrician, laboratory technician, anesthesiologist, neonatologist and midwife, is needed in treatment and patient management. The delivery had to be planned in specialized institutions with clinical experience of managing women with birth defects of blood-coagulation factors.

Key words: inherited defects of blood coagulation factors in women; obstetrical complications; prevention of obstetrical haemorrhages.

For citation: Mikovich D., Melnikov A.P. Birth defects of blood clotting factors and obstetric complications. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(11–12):729–738. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-729-738>

For correspondence: Melnikov Andrei — e-mail: promel1980@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Melnikov A.P., <http://orcid.org/0000-0002-7426-9040>

Received 29.10.2020

В настоящее время имеются значительные успехи в изучении врожденных дефектов факторов свертывания крови, обеспеченные усилиями генетиков, гематологов, молекулярных биологов, биофизиков. Однако по-прежнему не редкость геморрагические осложнения у пациенток с наследственными нарушениями системы гемокоагуляции. Это свидетельствует о том, что в вопросах диагностики патологии гемокоагуляции, ведения беременности и тактики родоразрешения таких пациенток имеются определенные сложности. Гематолог и акушер-

гинеколог с 40-летним стажем работы по специальностям пытаются в данной статье представить свое видение этой актуальной проблемы.

К заболеваниям, обусловленным врожденными дефектами факторов свертывания крови, относятся патология фибриногена, протромбина, а также V, VII X, XII, XIII факторов свертывания крови. Кроме этого, рассматриваются проблемы пациенток — носительниц генов гемофилии А (VIII фактор свертывания крови), гемофилии В (IX фактор свертывания крови), гемофилии С

(XI фактор свертывания крови), а также женщин с самым распространенным заболеванием гемокоагуляции — болезнью Виллебранда.

К акушерским осложнениям, имеющимся у пациенток с врожденными дефектами факторов гемокоагуляции, относятся угроза прерывания беременности в I и II триместрах беременности, угроза преждевременных родов, невынашивание беременности (привычный выкидыш), кровотечение в антенатальном периоде, кровотечения в процессе родов и родоразрешения кесаревым сечением, ранние и поздние послеродовые кровотечения (табл. 1).

До момента беременности в жизни каждой женщины имеются несколько эпизодов, которые могут свидетельствовать о возможности существования врожденных дефектов факторов свертывания крови. К ним относятся повышенная кровоточивость при таких обстоятельствах, как экстракция зубов, механические травмы, перенесенные операции, менархе, а также пересечение пуповины. Рано поставленный врачом-гематологом диагноз оказывает неоспоримую помощь врачу — акушеру-гинекологу, потому что пациентке удастся стратифицировать в группу риска по кровотечениям и обеспечить ее обследование и наблюдение мультидисциплинарной командой в родовспомогательном учреждении высокого уровня, которое может обеспечить высокоспециализированную помощь при планировании оперативного родоразрешения, анестезиологическое пособие, трансфузионную терапию, а также адекватную педиатрическую помощь.

Дефекты факторов свертывания крови человека I, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII относятся к редко встречающейся патологии и представляют значительные трудности в диагностике и лечении таких пациенток как для врачей общей практики, так и для узких специалистов. Процесс плацентации у человека является необходимым этапом человеческого размножения, он относится к гемохориальному типу — состоянию, когда излившаяся материнская кровь непосредственно омывает хорион [1], — и, безусловно, страдает при врожденной патологии факторов свертывания крови.

Данная публикация посвящена вопросам диагностики врожденных дефектов белковых факторов системы гемокоагуляции и рациональной акушерской тактики ведения таких пациенток.

Врожденные дефекты фибриногена (FI) включают афибриногению (aFI), гипофибриногению (гFI) и дисфибриногению (дFI). Афибриногения (aFI) — аутосомно-рецессивное заболевание с частотой 1:100 000, гипофибриногения (гFI) может наследоваться как аутосомно-рецессивно, так и доминантно; дисфибриногения (дFI) относится к аутосомно-доминантно наследуемым заболеваниям с неизвестной частотой. Пациентки с дефектами FI относятся к группам риска по невынашиванию, внутриутробной гибели плода, отслойкам плаценты, послеродовым кровотечениям. По мере прогрессирования беременности в организме возрастает оборот фибриногена и его потребление в ин-

тервиллезном пространстве [3].

Дефицит протромбина (FII) относится к редким аутосомно-рецессивным заболеваниям с частотой 1:200 000 и может быть разделен на гипопротромбинемия (гFII), при которой снижены как количество антигена, так и его функциональная активность, и диспротромбинемия (дFII). В этом случае при нормальном уровне антигена снижена функциональная активность фактора. Полный дефицит этого фактора несовместим с жизнью. У пациенток с гомозиготной гипопротромбинемией (гFII) уровень активности обычно менее 10 МЕ/дл, у гетерозигот уровень функциональной активности составляет 40–60 МЕ/дл [2].

Дефицит V фактора свертывания крови (FV) относится к аутосомно-рецессивно наследуемым заболеваниям с частотой встречаемости 1:1 000 000. При этом возможен дефект либо количественный (низкое содержание уровня антигена), либо качественный, при котором уровень антигена нормальный или умеренно сниженный и снижена функциональная активность белка. Пациенты с гомозиготным или сложным гетерозиготным носительством имеют уровни функциональной активности менее 10–15 МЕ/дл, у гетерезигот уровень обычно составляет 20–30 МЕ/дл [2].

Дефицит VII фактора гемокоагуляции FVII встречается с частотой 1:300 000–1:500 000, у гомозигот активность фактора составляет менее 10 МЕ/дл, у гетерозигот — 20–60 МЕ/дл [2].

У пациенток — носительниц генов гемофилии A и B содержание VIII фактора в пределах 50%, но при феномене лионизации второй X-хромосомы содержание FVIII в плазме крови может быть ниже 40%. Уровень факторов свертывания целесообразно контролировать при первом обращении, а также в 28 и 34 нед. беременности. При родоразрешении уровень должен составлять не менее 50 МЕ/дл. Для повышения уровня FVIII может быть использован препарат десмопрессин. После родоразрешения содержание FVIII и FIX быстро падает, что делает вероятным повышение числа поздних послеродовых кровотечений, поэтому безопасные уровни в 50 МЕ/дл должны сохраняться 3 дня после родов через естественные родовые пути и 5 дней после родоразрешения кесаревым сечением. При родоразрешении риск внутричерепных кровоизлияний у детей составляет 64% после вакуум-экстракции, 15% — после родоразрешения кесаревым сечением и 3% — после самопроизвольных влажных родов [4].

Дефицит X фактора свертывания (FX) имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Гетерозиготы с дефицитом FX встречаются относительно часто — 1:500. Возможен количественный дефект со снижением как антигена, так и функциональной активности FX (дефицит FX первого типа), а также дефицит второго типа, когда уровень антигена почти нормальный, но функциональная активность FX снижена. У пациенток с резким снижением активности FX — менее 1 МЕ/дл — отмечаются тяжелые спонтанные кровотечения, в отличие от пациенток с умеренным снижением уровня FX до 6–10 МЕ/дл,

Таблица 1

Акушерские осложнения у женщин с врожденными дефектами факторов гемокоагуляции

Дефектный фактор гемокоагуляции	Клинические акушерско-гинекологические признаки								Примечание
	ювенильные кровотечения	меноррагия	внутриутробная гибель плода	угроза выкидыша	привычное невынашивание	кровотечения при родоразрешении	отслойка плаценты	первичное послеродовое кровотечение	вторичное послеродовое кровотечение
Афибриногенемия	+	+	+	+	+		+	+	
Гипофибриногенемия	+	+		+	+				
Дисфибриногенемия			+	+	+		+	+	+
Гипопротромбинемия	+		+	+	++		+	+	Субхориальные гематомы при УЗИ
Диспротромбинемия									
Дефицит FV (проакцелерин)			-	-	-	+		+	Обычно не повышается при беременности
Дефицит фактора FVII (проконвертин)		+			+				Повышается во время беременности
Носительство генов тромбофилии A (дефицит FVIII)				+	+		+	+	Риск образования гематом промежности
Носительство генов гемофилии B (дефицит FIX)				+	+		+	+	Риск образования гематом промежности
Носительство генов гемофилии C (дефицит FXI)									Не повышается во время беременности
Дефицит FX				+			+		Повышается во время беременности. Возможны преждевременные роды. Риск ретроплацентарной гематомы
Дефицит FXII			+	+	+				При содержании менее 1‰ — риск преждевременных родов
Дефицит FXIII: FXIIIA- и FXIIIB-дефицит				+	+			+	+ при FXIIIB-дефиците
Сочетанный дефицит FV и FVIII									
Врожденный дефицит витаминов К-зависимых факторов FVII, FII, FIX, FX								+	Возможно образование гематомы промежности

у которых редко бывают серьезные кровотечения. Следует определять уровень FX в III триместре беременности для того, чтобы правильно составить план родоразрешения. Заместительная терапия в процессе беременности показана пациенткам с низким уровнем FX и плохим акушерским анамнезом. Показано частое УЗИ исследование для исключения ретроплацентарной гематомы [2].

Дефицит FXI наследуется аутосомно. Это нарушение часто встречается у евреев-ашкенази. Уровни FXI менее 15–20 МЕ/дл свидетельствуют о серьезном дефиците. Характерны кровотечения после операций в областях человеческого тела с высокой фибринолитической активностью, к которым относятся рот, нос и мочеполовая система. Кровотечения наблюдаются после выкидышей или родоразрешения. Следует следить за уровнем FXI в III триместре беременности. У пациенток с уровнем FXI от 15 до 70 МЕ/дл возможно с профилактической целью использование транексамовой кислоты. Профилактическое лечение после родоразрешения этим препаратом целесообразно в течение 3 дней после самопроизвольных родов и в течение 5 дней после кесарева сечения. Учитывая период полувыведения препарата в 52 ± 22 ч, лечение можно проводить не ежедневно [2].

Дефицит фактора XII также связан с неблагоприятными исходами в акушерской практике [10]. При содержании FXII менее 1 перцентиля у беременных имеется риск преждевременных родов в сроки до 34 нед. Дефицит этого фактора связан с нарушением активации процесса фибринолиза. Фактор XII может быть значимым при невынашивании беременности. Наличие антител к этому фактору снижает его функциональную активность: у пациенток с невынашиванием беременности низкая активность фактора выявлена в 7,4% случаев, в то время как в общей популяции дефект этого фактора наблюдается только в 1,7% наблюдений [5].

Дефицит фактора FXIII наследуется по аутосомно-рецессивному типу, частота составляет 1:100 000–1:5 000 000. Фактор играет важную роль в процессах стабилизации сгустка, заживления раны и прикрепления плаценты [2]. Сам фактор состоит из 2 активных А-субъединиц и 2 В-субъединиц носителей, а его дефицит подразделяется на FXIIIA-дефицит и FXIIIB-дефицит. Этот фактор существенен для правильного развития цитотрофобластической оболочки и вневорсинчатого цитотрофобласта. Пациенткам с дефицитом FXIIIA для успешного завершения беременности требуется заместительная терапия, а пациентки с FXIIIB-дефицитом заместительного лечения не требуют. Лечение концентратом FXIII должно начинаться ранее 5–6-й нед. беременности. Целью лечения является достижение содержания FXIII более 10 МЕ/дл, что достигается введением 250 МЕ концентрата FXIII еженедельно до 22 нед. беременности и 500 МЕ концентрата, начиная с 23 нед. до родоразрешения. В последнем случае дается доза в 1000 МЕ для того, чтобы уровень фактора превышал 30 МЕ/дл. Длительность полужизни FXIII составляет 7–13 дней. Вероятность послеродовых кровотечений у пациенток с FXIIIB-дефицитом повышена, в связи с чем этим женщинам пока-

зано профилактическое введение концентрата FXIII [2, 4].

Комбинированный дефицит FV и FVIII относится к заболеваниям с истинным аутосомно-рецессивным типом наследования, в то время как гетерозиготы имеют нормальные показатели активности этих факторов. Причиной дефицита являются мутации в генах LMAN1 либо MCFD2, которые кодируют белки, ответственные за внутриклеточный транспорт FV и FVIII. Содержание этих факторов в крови пациенток составляет 5–20%. Кровотечение во время родоразрешения связано с концентрацией FV, поскольку во время беременности содержание FVIII в организме растет. Эти факторы следует исследовать во время III триместра беременности, чтобы правильно выработать план родоразрешения [2].

Врожденный дефицит витамин К-зависимых факторов (ВДВКЗФ) свертывания крови относится к очень редкой наследственной патологии. Кровоточивость появляется, когда уровни FII, FVII, FIX, FX составляют не менее 5 МЕ/дл. Беременным с риском рождения ребенка с ВДВКЗФ следует в III триместре получать витамин К, как и на протяжении всей жизни. Уровень факторов должен быть определен в III триместре беременности, чтобы выработать план родоразрешения. Наименьшую длительность полужизни имеет FVII, поэтому лечение должно контролироваться либо показателем протромбинового времени, либо определением активности FVII [2].

К врожденным дефектам факторов гемокоагуляции относится и самая распространенная патология, вызывающая кровотечения, — болезнь Виллебранда. При этом заболевании имеется врожденный дефицит фактора Виллебранда (ФВ), который представляет собой мультимерный гликопротеин, участвующий в первых этапах тромбообразования. ФВ обеспечивает адгезию и агрегацию тромбоцитов в месте повреждения сосудов, служит связывающим звеном между рецептором тромбоцита GpIb и субэндотелиальными коллагеновыми волокнами, а также является носителем FVIII. Он доставляет этот фактор в место повреждения и защищает его от преждевременного протеолиза. Недостаток ФВ нарушает формирование тромбоцитарного сгустка, что способствует кровоточивости слизистых оболочек. Кроме того, быстрое разрушение FVIII нарушает также формирование фибринового сгустка, что проявляется повышенной кровоточивостью после хирургических вмешательств. В клиническом диагнозе большую роль играет классификация болезни Виллебранда (табл. 2), на основе которой можно выбрать правильную тактику ведения пациенток и адекватные профилактические и лечебные мероприятия.

Деление болезни Виллебранда на типы и подтипы зависит от 2 основных характеристик: функции ФВ, нормальной или патологической, и способности образования мультимеров ФВ. При типе 1 заболевания образование мультимеров и функция ФВ нормальные, имеется только количественный дефицит этого фактора. При типе 2а отсутствуют высокомолекулярные мультимеры, функция ФВ нарушена, страдает адгезия тромбоцитов. При типе 2b имеет место снижение количества

Таблица 2

Болезнь фон Виллебранда. Классификация

Тип	Лабораторная характеристика			Примечание
	количество фактора Виллебранда	образование мультимеров	функциональная активность фактора Виллебранда	
1	Снижено	Нормальное	Нормальная	
2a		Нет высокомолекулярных мультимеров	Нарушена	Снижена адгезия тромбоцитов
2b		Снижено за счет связывания с тромбоцитами	Нарушена	Тромбоцитопения
2M		Нормальное	Нарушена	Нарушена адгезия тромбоцитов
2N		Нормальное	Нарушение связывания с FVIII	Снижено количество FVIII из-за укорочения периода полужизни
3	Резко снижено	Отсутствует	Отсутствует	

высокомолекулярных мультимеров и их связывания с тромбоцитами. При типе 2M образование мультимеров нормальное, но нарушена функция ФВ в процессе адгезии тромбоцитов. При типе 2N образование мультимеров нормальное, но функция ФВ дефектна по отношению к связыванию FVIII, что приводит к снижению количества FVIII в связи с укорочением периода полужизни этого белка. При типе 3 отсутствуют мультимеры ФВ и нарушена функция ФВ, что сопровождается сильной кровоточивостью [4].

Лабораторные исследования при болезни Виллебранда должны определять активность FVIII, а также количество антигена ФВ и его функциональную активность: ристоцетин-кофакторную активность и исследование связывания с коллагеном.

При физиологической беременности с ранних сроков, уже с 6-й нед. беременности, происходит увеличение содержания FVIII и ФВ. Этот факт благоприятен для пациенток с 1-м типом болезни Виллебранда, однако при типе 2b увеличение продукции аномального ФВ может приводить к тромбоцитопении. При типе 2N уровень фактора FVIII и ФВ остается низким, у пациенток с 3-м типом не происходит увеличения содержания ФВ. После родоразрешения повышенное содержание FVIII и ФВ остается в течение 3 дней, потом их показатели возвращаются к исходному уровню.

Пациентки с болезнью Виллебранда относятся к группе риска по кровотечениям в I триместре беременности, по ранним и поздним послеродовым кровотечениям, образованию гематом промежности. Показатель материнской смертности у таких пациенток в 10 раз превышает общепопуляционный. Ведение беременности у женщин с болезнью Виллебранда должно осуществляться коллегиально мультидисциплинарной командой в составе гематолога, анестезиолога, неонатолога и акушера. Пациентке следует сообщить о возможных рисках кровотечения при беременности, родоразрешении и в послеродовом периоде [4].

Нижней границей нормы содержания FVIII является уровень 50 МЕ/дл, уровни FVIII и ФВ, включая оценку

его функции, должны контролироваться при взятии женщины на учет по беременности, в 28 нед., в 34 нед. беременности, перед инвазивными процедурами: биопсией хориона, кордоцентезом, циркуляжем. При уровне FVIII или активности ФВ менее 50 МЕ/дл назначается профилактическое лечение в зависимости от типа болезни Виллебранда. При типе 2b следует также следить за уровнем тромбоцитов.

Безопасным уровнем при родоразрешении или самопроизвольном выкидыше следует считать содержание FVIII и ФВ-ристоцетин-кофакторную активность равной или более 50 МЕ/дл.

В родах следует избегать длительного второго периода, так же как и оперативного влагалищного родоразрешения с помощью вакуум-экстрактора или акушерских щипцов. Более предпочтительным является своевременный подход к родоразрешению кесаревым сечением.

Не следует назначать аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты таким пациенткам; внутримышечные инъекции, так же как и региональная анестезия возможны лишь при нормальных уровнях FVIII и ФВ [4].

Учитывая факт снижения содержания FVIII и ФВ после родов, перед выпиской показано обследование на активность ФВ и уровня гемоглобина. Во время пребывания в послеродовом отделении активность ФВ должна превышать 50 МЕ/дл 3 дня после самопроизвольных родов и 5 дней после родоразрешения кесаревым сечением.

Лечебными препаратами, предупреждающими кровоточивость у пациенток с болезнью Виллебранда, являются десмопрессин, транексамовая кислота, препараты плазмы крови, включая концентрат тромбоцитов.

Клиническими симптомами у женщин с врожденными дефектами свертывания крови являются ювенильные кровотечения, меноррагия, кровотечения во время беременности, при родоразрешении и в послеродовом периоде, что значительно снижает качество жизни и затрудняет социальную адаптацию пациенток.

Для болезни Виллебранда при частоте заболевания в 1% населения Земли клинические симптомы на-

блюдаются только у одной из 100 пациенток. В средней зоне риска находятся пациентки со сниженным уровнем ФВ — 30–50 МЕ/дл, у которых повышена вероятность кровотечений после оперативного лечения и родоразрешения [2, 4].

У носительниц гемофилии с уровнем факторов в раз- мере 40–60% от нормы возможно возникновение про- явлений кровоточивости, в частности образование си- няков, меноррагии, кровотечения после хирургических вмешательств, послеродовые кровотечения, возникнове- ние гематом и гемартрозов.

Препараты, предупреждающие геморрагические ос- ложнения у беременных с врожденными дефектами фак- торов гемокоагуляции, представлены в табл. 3.

Действие транексамовой кислоты заключается в об- разовании блока точек связывания белка. Дозировка пре- парата — 2 г 3–4 раза в сутки. При этом следует иметь в виду возможность образования тромбов. Показаниями к заместительной терапии является непереносимость ле- карственной терапии. Следует помнить, что в процессе беременности не происходит увеличение факторов FII, FV, FIX, FXI, тогда как содержание FI, FVII, FVIII, FX, FXII, VWF увеличивается.

Механизм действия десмопрессина состоит в эндо- генном освобождении ФВ и FVIII. Он показан пациен- кам с 1-м типом болезни ФВ и носительницам гемофи- лии А. Дозировка препарата — по 150–300 мкг интрана- зально, 0,3 мкг/кг подкожно или внутривенно. Следует знать, что этот препарат может вызывать гипопро테인е- мию и задержку натрия [4].

Общепринятыми лабораторными тестами обследо- вания гемокоагуляции у беременных женщин в клиниче- ской практике являются определение протромбинового времени (ВП), АЧТВ, количество фибриногена, числа тромбоцитов и времени кровотечения (данные по клини- ко-лабораторной характеристике пациенток с врожден- ными дефектами факторов гемокоагуляции представле- ны в табл. 4).

Для пациенток с врожденным дефицитом факто- ров гемокоагуляции этого набора тестов недостаточно. При этом в зависимости от вида врожденной патологии гемокоагуляции должны использоваться дополнитель- ные тесты.

При дефиците фибриногена необходима оценка его антигенной активности. При этом возможно использова- ние турбодиметрического иммунного метода в латексе либо радиальной иммунодиффузии или метода ELISA либо тепловой преципитации. Необходимо сравнение этих показателей с количественным определением FI методом Клаусса, который свидетельствует о функцио- нальной активности белка [6].

Современным подходом в обследовании пациенток с патологией фибриногена — афибриногемией, гипо- фибриногемией и дисфибриногемией — является определение мутаций в генах фибриногена: FGA, FGB, FGG. К настоящему времени известно около 100 мута- ций генов этого белка [3].

Следует помнить, что при дисфибриногемии воз-

можны как геморрагические, так и тромботические осложнения, при которых заместительная терапия со- четается с гепаринотерапией и назначением аспирина в низких дозах [7]. Для пациенток с этой патологией определение содержания FI должно проводится обоими методами — коагулогическим и антигенным. Это следу- ет делать в динамике; недостаток должен своевременно восполняться инфузией фибриногена или плазмы [6, 7].

FI необходим для развития цитотрофобласта и под- держания его инвазии в процессе беременности [8]. Кро- ме того, он необходим для обеспечения достаточной стабильности плацентарно-децидуального региона [1]. При его дефекте страдает формирование фибриноидных слоев плаценты, состоящих из FI, фибронектина, лами- нина и FXIII [8].

У пациенток с дефицитом протромбина с активностью менее 10 МЕ/дл обычно наблюдаются выраженные прояв- ления кровоточивости, а при активности 40–60 МЕ/дл кровотечения возникают после хирургических вмеша- тельств. Профилактическое лечение факторами про- тромбинового комплекса предотвращает геморрагиче- ские осложнения, однако является тромбоопасным [2].

До настоящего времени до конца не ясно, улучшает ли профилактическое лечение при гипопротромбинемии исходы при угрозе прерывания беременности [2].

При дефиците V фактора отмечена слабая связь меж- ду его уровнем и клиническими проявлениями в виде геморрагического синдрома. Возможна пренатальная диагностика дефицита V фактора. У детей с геморра- гическим синдромом проводится лечение свежеморо- женой плазмой, которая должна обеспечить уровень фактора более 15 МЕ/дл [4].

У пациенток с дефицитом VII фактора ожидаемое увеличение его уровня может не наступать. Решение о профилактическом лечении должно основываться на определении уровня фактора в III триместре беремен- ности с учетом способа родоразрешения и данных анам- неза у данной пациентки. У новорожденных уровень VII фактора физиологически обычно низкий. Возможен риск инсульта у детей со сниженным содержанием фак- тора. Им показано профилактическое лечение [2].

В настоящее время у носительниц гемофилии А (де- фицит FVIII) и гемофилии В (дефицит IX) генетическое исследование является стандартной процедурой, инфор- мация которой используется для стратификации риска осложнений при лечении. Известно по крайней мере бо- лее 2100 мутаций гена при гемофилии А и более 1100 му- таций при гемофилии В [9].

Содержание XI фактора следует определять в дина- мике в III триместре. Профилактическое лечение во вре- мя родоразрешения должно проводиться с учетом метода родоразрешения, данных анамнеза, уровня XI фактора. У пациенток с дефицитом XI фактора, получавших про- филактическое лечение, не наблюдается ранних и позд- них послеродовых кровотечений, частота которых без лечения составляет 16 и 24% [2].

Профилактическое лечение во время беременности показано пациенткам с тяжелым дефицитом X факто-

Таблица 3

Препараты, предупреждающие геморрагические осложнения у беременных с врожденными дефектами факторов гемостаза

Нозология	Минимальная концентрация, обеспечивающая гемостаз	Препарат выбора	Препараты второй линии	Примечание	Осложнения
Афибриногенемия Гипофибриногенемия Дисфибриногенемия	> 1,5 г/л	Концентрат фибриногена. Возможно использование гепарина или аспирина	Криопреципитат	Еженедельно	Тромбоз
Гипопротромбинемия Диспротромбинемия	> 25 ME/дл	Концентрат протромбинового комплекса 20–30 ME/кг	Свежезамороженная плазма 15–20 мл/кг	Введение через 2–5 дней	Возможны тромботические осложнения
Дефицит FV	> 15 ME/дл	Свежезамороженная плазма 15–20 мл/кг		Преимущественно лечение перед инвазивным вмешательством	
Дефицит FVII	> 20 ME/дл	Концентрат проконвертина 15–30 мг/кг	Свежезамороженная плазма. Рекомбинантный FVII	Преимущественно лечение перед инвазивным вмешательством. Возможна необходимость инфузии новорожденному	
Носительство генов тромбофилии A (дефицит FVIII)	50 ME/дл	Концентрат FVIII (желательно рекомбинантный)	Свежезамороженная плазма. Возможно использование десмопрессина, транексамовой кислоты		
Носительство генов гемофилии B (дефицит FIX)	50 ME/дл	Концентрат FIX (желательно рекомбинантный)	Свежезамороженная плазма. Возможно использование транексамовой кислоты.	Десмопрессин неэффективен	
Носительство генов гемофилии C (дефицит FXI)	30 ME/дл	Концентрат FXI не более 30 ME/кг	Свежезамороженная плазма. Возможно использование транексамовой кислоты, рекомбинантного FVII	Не более 70 ME/дл	Тромбогенность
Дефицит FX	> 20 ME/дл	Концентрат FX	Концентрат факторов протромбинового комплекса 15–30 ME/кг. Свежезамороженная плазма 15–20 мл/кг		Возможны преждевременные роды
Дефицит FXII					
Дефицит FXIII	> 30 ME/дл	Концентрат FXIII	Свежезамороженная плазма. Криопреципитат	Для успешной гестации необходимо продолжать лечение при FXIIIА-дефиците	
Сочетанный дефицит FV и FVIII	> 15 ME/дл для FV > 50 ME/дл для FVIII	Свежезамороженная плазма 15–20 мл/кг		Уровень для кесарева сечения 30 ME/дл для FV	
Врожденный дефицит витаминов К-зависимых факторов FVII, FII, FIX, FX		Концентрат факторов протромбинового комплекса	Свежезамороженная плазма	Контроль уровня FVII. Постоянный прием витаминов К 15 мг/д для беременных	

Таблица 4

Клинико-лабораторная характеристика врожденных дефектов факторов гемокоагуляции

Дефектный фактор (нозологический тип наследования, частота)	Лабораторные показатели	Период полужизни	Клинические признаки	Примечания
Афибриногенемия. Аутосомно-рецессивный. 1:1 000 000	Резко снижены количество F1 и количество антигена, увеличение протромбинового времени, АЧТВ, тромбопластинного времени	100 ч 4 сут	Кровотечение из сосудов пуповины, из слизистых оболочек, экхимозы, гемартрозы, послеоперационные кровотечения, разрыв селезенки	Возможны тромботические осложнения
Гипофибриногенемия. Аутосомно-рецессивный, доминантный	Количество антигена F1 может быть слегка снижено или нормальное			
Дисфибриногенемия. Аутосомно-рецессивный, доминантный.	Снижение функциональной и антигенной активности	72–96 ч	Небольшая склонность к кровотечениям	Кровотечения после оперативных вмешательств
Гипопротромбинемия (FII). Аутосомно-рецессивный. 1:2 000 000	Умеренное снижение функциональной активности, нормальное количество антигена			
Диспротромбинемия (dFII)	Снижение функциональной активности, снижение количества антигена, возможно его нормальное количество	12–15 ч		Слабая связь между активностью фактора и тяжестью клинических проявлений
Дефицит FV (проакцелерин). Аутосомно-рецессивный. 1:1 000 000	Увеличение протромбинового времени	2–6 ч		Слабая связь между активностью фактора и тяжестью клинических проявлений
Дефицит FVII (проконвертин). Аутосомно-рецессивный. 1:300 000–1:500 000	Увеличение АЧТВ	7–8 ч		Возможно образование внутрисерпных гематом у новорожденных
Носительство гена гемофилии A (дефицит FVIII). Связан с X-хромосомой. 1:5000		20–30 ч		Возможно образование внутрисерпных гематом у новорожденных
Носительство гена гемофилии B (дефицит FIX). Связан с X-хромосомой. 1:30 000		30–70 ч	Риск послеоперационных кровотечений	Слабая связь активности фактора и выраженности кровотечения
Носительство гена гемофилии C (дефицит FXI). Аутосомный. 1:1 000 000, иногда 1:190		30–70 ч	Кровотечение из сосудов пуповины, из слизистых оболочек, экхимозы, гемартрозы	
Дефицит FX. Аутосомно-рецессивный. 1:100 000	Снижение функциональной и антигенной активности, может быть снижение функциональной активности при слегка сниженном или нормальной количестве антигена	50–70 ч		Возможно формирование антител к FXII
Дефицит FXII (Хагемана). Аутосомно-рецессивный либо приобретенный. Частота неизвестна	Увеличение времени свертывания крови по РОТЭМ, увеличение АЧТВ и тромбинового времени	72–100 ч		Состоит из 2 активных A-субъединиц и 2 B-субъединиц.
Дефицит FXIII (Лаки-Лоранда). Аутосомно-рецессивный. 1:1 000 000–1:5 000 000	Возможен дефицит FXIII и FXIIIb			Клиническая симптоматика возникает при уровне факторов менее 5 МЕ/дл. Показан прием витамина K на протяжении всей жизни. Возможна пренатальная диагностика
Сочетанный дефицит FV и FVIII. Аутосомно-рецессивный. 1:1 000 000	Увеличение протромбинового времени, резкое увеличение АЧТВ			
Врожденный дефицит витамина K-зависимых факторов FVII, FII, FIX, FX. Аутосомно-рецессивный. Частота неизвестна. Описано менее 100 семей с этим дефицитом				

ра и отягощенным акушерским анамнезом. Уместен контроль (УЗИ) для исключения ретроплацентарной гематомы. Безопасным уровнем содержания фактора перед родоразрешением является 20 МЕ/дл, что достигается использованием свежемороженой плазмы начальной дозой 15–20 мл/кг и поддерживающей дозой 3–6 мл/кг 2 раза в день. Возможна выжидательная тактика у пациенток с содержанием FX от 10 до 20 МЕ/дл и без указания на кровотечения в анамнезе.

Акушерскими осложнениями у пациенток с дефицитом FXII фактора помимо общепринятых являются преждевременные роды, задержка внутриутробного роста плода и преэклампсия [10].

XIII фактор важен для правильного развития цитотрофобласта, поэтому необходимо раннее начало профилактического лечения при дефиците этого фактора. Уровень FXIII фактора должен составлять более 10 МЕ/дл [2, 8].

При комбинированном дефиците FV и FVIII легкие и/или умеренные симптомы кровоточивости появляются при низком содержании факторов (от 5 до 20%) [2]. Риск кровотечения при родоразрешении определяется уровнем FV, который не увеличивается во время беременности. В процессе родоразрешения целесообразно лечение свежемороженой плазмой в начальной дозе 10–20 мл/кг для поддержания уровня FV фактора более 15 МЕ/дл и FVIII более 50 МЕ/дл. Поддерживающее лечение следует проводить после родов до 5–7 суток.

У пациенток с болезнью Виллебранда диагноз не считается полным без установления типа и подтипа нозологии. Современным подходом следует считать лекарственную терапию этого заболевания (десмопрессин, транексамовая кислота) с применением в случае их неэффективности препаратов плазмы.

Выводы

При установленном дефиците FI пациентка должна находиться под наблюдением гематолога, который дает обоснованные рекомендации по ведению беременности, родоразрешению и ведению послеродового периода. При содержании фибриногена менее 1,0 г/л по методу Клаусса показана заместительная терапия фибриногеном до увеличения его уровня более 1,0 г/л. При дисфибриногемии с наличием тромботических осложнений по данным семейного анамнеза целесообразно профилактическое лечение препаратами низкомолекулярного гепарина и аспирина.

При гипопротромбинемии безопасным уровнем протромбина следует считать 20–30 МЕ/дл.

При дефиците V фактора профилактическое лечение во время беременности обычно не требуется, но необходимо при оперативном родоразрешении и инвазивных процедурах, а также в послеродовом периоде.

Имеется слабая связь между уровнем VII фактора и геморрагическими осложнениями у пациенток с врожденным дефицитом фактора.

В качестве профилактического лечения при низком содержании FVIII может использоваться десмопрессин;

препаратами выбора являются рекомбинантные концентраты FVIII и FIX. Для профилактики кровотечения после родоразрешения важно сохранять уровни 50 МЕ/дл для факторов FVIII и FIX в течение 3 дней после самопроизвольных родов и в течение 5 дней после кесарева сечения. У новорожденных с подозрением на внутричерепное кровоизлияние содержание факторов FVIII и FIX должно достигать 100 МЕ/дл. У пациенток с дефицитом XI фактора после родов безопасный уровень фактора должен сохраняться в те же временные сроки.

Метод родоразрешения у пациенток с дефицитом FX должен быть индивидуализирован; родоразрешение путем операции кесарева сечения не является методом выбора.

Количественное снижение XII фактора может быть обусловлено формированием антител к этому фактору. У пациенток с невынашиванием беременности целесообразно определение XII фактора с последующим выяснением причины его дефицита.

У пациенток с дефицитом XIII фактора высокий риск послеродовых кровотечений (подгруппа FXIIIB-дефицит), им показано профилактическое лечение в послеродовом периоде.

В послеродовом периоде у пациенток с врожденным дефицитом витамин К-зависимых факторов возможно формирование гематомы послеоперационного рубца, в том числе эпизиотомного рубца. Пациенты, резистентные к лечению витамином К, должны получать свежемороженную плазму или факторы протромбинового комплекса.

Снижению числа акушерских осложнений у пациенток с врожденными дефектами факторов свертывания крови будут способствовать:

- а) возможность национального и/или регионального аудита пациенток с редкими врожденными дефектами факторов свертывания крови;
- б) доступность лабораторного определения активности и антигенного содержания факторов свертывания крови у пациенток с врожденными дефектами свертывания крови;
- в) ведение беременности и родоразрешение таких пациенток в специализированных акушерских стационарах, сотрудники которых — врачи-акушеры, анестезиологи, неонатологи, акушерки — на практике знакомы с ведением и лечением таких пациенток;
- г) при необходимости следует проводить профилактическое лечение факторами свертывания крови начиная с этапа планирования беременности;
- д) необходимо обеспечить возможность обследования родственников пациенток, проводить тщательный сбор анамнеза и катamnестическое наблюдение (см. пункт а).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

1. Говорка Э. Плацента человека. Варшава. Польское государственное медицинское издательство. 1970:471. [Govorka E. Human placenta. Warsaw. Polish State Medical Publishing House. 1970:471. (In Russian)].
2. Pike G.N., Bolton-Maggs P.H.B. Factor deficiencies in pregnancy. *Haemotol. Oncol. Clin. N. Am.* 2011;25(2):359–378.
3. Casini A., Blondon M., Lebreton A., Koegel G., Tintillier V., de Maistre E., Gautier Ph., Biron Ch., Neerman-Arbez M., de Moerloose Ph. Natural history of patients with congenital dysfibrinogenemia. *Blood.* 2015;125(43):553–561.
4. The obstetric hematology manual Ed by S. Pavord and B. Hunt. Cambridge University Press. New York. 2010.
5. Ozgu-Erdinc A.S., Togrul C., Aktulay A., Buyukkagnici U., Eyi E.G.Y., Erkaya S. Factor XII (Hageman) levels in women with recurrent pregnancy loss. *J. of Pregnancy.* Vol 214. Article ID 459192, 3 pages DOI: 10.1155/2014/459192.
6. Amri Y., Kallel Ch., Becheur M., Dabboubi R., Elloumi M., Belaaj H., Kammoun S., Messaoud T., de Moerloose Ph., Toumi N., El H. Hypodysfibrinogenemia: a novel abnormal fibrinogen associated with bleeding and thrombotic complications. *Clin. Chim. Acta.* 2016;460(1):55–62.
7. Bouvier S., Chea M., Ripart S., Hanss M., de Mazancourt Ph., Gris J.Ch. Successful pregnancy under fibrinogen substitution with heparin and aspirin in a woman with dysfibrinogenemia revealed by placenta abruption. *Thrombosis and haemostasis.* 2018;8;118(11):2006–2008. DOI: 10.1055/s-0038-1673615. ISSN 0340-6245.
8. Iwaki T., Sandoval-Cooper M.J., Paiva M., Kobayashi T., Ploplis V.A., Castellino F.J. Fibrinogen stabilizes placental–maternal attachment during embryonic development in the mouse. *Am. J. Pathol.* 2002;160(3):1021–1034.
9. Peyvandi F., Kunicki T., Lillicrap D. Genetic sequence analysis of inherited bleeding diseases. *Blood.* 2013;122(20):3423–3431.
10. Ebina Y., Ieko M., Naito S., Kobashi G., Deguchi M., Minakami H., Atsumi T., Yamada H. Low levels of plasma protein S, protein C and coagulation factor XII during early pregnancy and adverse pregnancy outcome. *Thromb. Haemost.* 2015;114(1):65–69.

Поступила 29.10.2020

Чаулин А.М.^{1,2}

НОВЫЕ ГРУППЫ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ОСНОВАННЫЕ НА ИНГИБИРОВАНИИ ПРОПРОТЕИНОВОЙ КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН-КЕКСИНОВОГО ТИПА 9 (PCSK9). ЧАСТЬ 1

¹ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», 443070, Самара, Россия

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, Самара, Россия

Гиполипидемическая терапия является одним из неотъемлемых компонентов ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В связи с этим основной задачей современных исследований является поиск новых мишеней для создания дополнительных эффективных групп гиполипидемических препаратов. В 2003 г. канадские и французские исследовательские группы под руководством N. Seidah и M. Abifadel открыли новый фермент — пропротеиновую конвертазу субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Как потом выяснилось, он играет важную роль в обмене липидов. Основным механизмом действия PCSK9 заключается в регулировании плотности рецепторов липопротеинов низкой плотности (рЛПНП) в клеточной мембране гепатоцитов. Повышенная активность PCSK9 значительно ускоряет деградацию рЛПНП и приводит к увеличению концентрации атерогенных классов липопротеинов — липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). А пониженная активность PCSK9, напротив, сопровождается уменьшением концентрации ЛПНП и снижением риска развития атеросклероза и ССЗ. Второй недавно обнаруженный и менее изученный механизм проатерогенного действия PCSK9 заключается в усилении воспалительных процессов в атеросклеротической бляшке. Учитывая данный неблагоприятный вклад PCSK9 в развитие и прогрессирование атеросклероза и ССЗ, основной задачей исследователей стала разработка препаратов, ингибирующих этот фермент. К настоящему моменту времени было разработано несколько новых групп препаратов, нацеленных на этапы биосинтеза и функцию PCSK9. В этой статье мы подробно сосредоточимся на обсуждении механизмов действия и эффективности следующих групп гиполипидемических препаратов: анти-PCSK9 моноклональных антител (алирокумаб, эволокумаб), малых интерферирующих рибонуклеиновых кислот (инклизирин) и антисмысловых нуклеотидов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; гиполипидемические препараты; пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9; ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9; алирокумаб; эволокумаб; инклизирин.

Для цитирования: Чаулин А.М. Новые группы гиполипидемических препаратов, основанные на ингибировании пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Часть 1. *Клиническая медицина*. 2020;98(11–12):739–744. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-739-744>

Для корреспонденции: Чаулин Алексей Михайлович — врач, Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова, аспирант, ассистент кафедры, Самарский государственный медицинский университет; e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Chaulin A.M.^{1,2}

NEW GROUPS OF HYPOLIPIDEMIC MEDICATIONS BASED ON INHIBITION OF PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEXIN TYPE 9 (PCSK9). PART 1

¹Samara Regional Cardiology Dispensary named after Polyakov V.P., 443070, Samara, Russia

²Samara State Medical University, 443099, Samara, Russia

Hypolipidemic therapy is one of the essential components for the management of patients with cardiovascular diseases (CVD). In this regard, the main task of modern research is to find new targets for creating additional effective groups of hypolipidemic medications. Canadian and French research groups led by N. Seidah and M. Abifadel discovered a new enzyme — proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) in 2003. It turned out to play an important role in lipid metabolism later. The main mechanism of action of PCSK9 is to regulate the density of low-density lipoprotein receptors (LDLR) in the cell membrane of hepatocytes. Increased activity of PCSK9 accelerates the degradation of LDL significantly, and leads to an increase in the concentration of atherogenic classes of lipoproteins — low-density lipoproteins (LDL). In contrast, reduced PCSK9 activity is accompanied by a decrease in LDL concentrations and a reduced risk of developing atherosclerosis and CVD. The second of the recently discovered and less studied mechanism of PCSK9 proatherogenic action is an increase in inflammatory processes in the atherosclerotic plaque. Considering this adverse contribution of PCSK9 to the development and progression of atherosclerosis and CVD, the main task of the researchers was to develop medications that inhibit THIS enzyme. Several new groups of medications that target the stages of biosynthesis and the function of PCSK9 have been developed by now. In this article, we will focus on details discussing the mechanisms of action and effectiveness of the following groups of hypolipidemic medications: anti-PCSK9 monoclonal antibodies (alirocumab, evolocumab), small interfering ribonucleic acids (inciciran), and antisense nucleotides.

Key words: cardiovascular diseases; lipid-lowering medications; protein convertase subtilisin-kexin new type 9; proprotein convertase inhibitors subtilisin-Kexin type 9; alicumab; evolocumab; inciciran.

For citation: Chaulin A.M. New groups of hypolipidemic medications based on inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Part 1. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(11–12):739–744. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-739-744>

For correspondence: Aleksey M. Chaulin — MD, doctor, Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russian Federation. Postgraduate student, Assistant of the Department, Samara State Medical University; e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Chaulin A.M., ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>; SPIN-код: 1107-0875, AuthorID: 896390

Краткая история создания статинов и ингибиторов PCSK9

Поиск новых биомаркеров для ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также мишеней для терапевтического воздействия с целью улучшения лечебно-профилактических мероприятий при ведении пациентов с ССЗ уже давно является одним из самых приоритетных научно-исследовательских направлений здравоохранения [1–3]. основополагающие сведения о роли липидов в патогенезе атеросклероза были получены русскими исследователями А.И. Игнатовским, Н.Н. Аничковым и С.С. Халатовым в начале XX века [4, 5]. Эти работы послужили фундаментом последующих разработок методов определения холестерина в сыворотке крови, изучения метаболизма холестерина и создания препаратов, понижающих его содержание в организме [6, 7].

История создания гиполипидемических средств весьма насыщена и до открытия статинов ни один из разработанных препаратов так и не получил одобрения для практического использования из-за малой эффективности и высокой токсичности [8]. Во второй половине XX века многие исследователи и фармацевтические компании активно сосредоточились на изучении терапевтических свойств соединений, продуцируемых грибами и микроорганизмами. В результате подобных исследований японский ученый А. Endo обнаружил, что продукты жизнедеятельности грибов *Penicillium citrinum* ингибируют биосинтез холестерина посредством угнетения энзима 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГКоА)-редуктазы [8]. В последующем в ряде крупных клинических исследований была продемонстрирована высокая лечебно-профилактическая эффективность в отношении ССЗ, и статины стали основными гиполипидемическими препаратами [9–11]. Помимо своего основного гиполипидемического действия статины проявляют ряд дополнительных как полезных (плейотропных), так и побочных эффектов. В ряде случаев выраженная миотоксичность и гепатотоксичность статинов обуславливает необходимость снижения их дозы или полной отмены [12–14].

Статины также были малоэффективны для лечения пациентов, страдающих семейной гиперхолестеринемией. Американские исследователи М. Браун и Д. Гольдштейн за изучение наследственной гиперхолестеринемии, обусловленной мутациями в гене, кодирующем рецептор липопротеинов низкой плотности (рЛПНП), в 1985 г. были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине. Эти исследователи также предположили существование важного механизма регуляции плотности рЛПНП в клеточной мембране гепатоцитов, однако им тогда не удалось полностью раскрыть данные аспекты.

В 2003 г. канадская исследовательская группа под руководством N. Seidah [15] открыла новый фермент, относящийся к классу пропротеиновых конвертаз или субтилаз; по порядку открытия он оказался 9-м членом данного класса ферментов, в связи с чем и получил название — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинаового типа 9 (PCSK9). В том же году французский

исследователь М. Abifadel с соавт. обнаружили, что мутации в гене, кодирующем PCSK9, могут быть ответственны за развитие наследственной гиперхолестеринемии во французских семьях [16]. Эти наблюдения положили начало пристальному изучению структурно-функциональных особенностей PCSK9. Исследователи обнаружили, что сверхэкспрессия PCSK9 у лабораторных животных вызывает уменьшение плотности рЛПНП в клеточной мембране гепатоцита и повышение концентрации липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови, тогда как ингибирование гена PCSK9, вызывает прямо противоположные эффекты [17–19]. Весьма примечательны также наблюдения J. Cohen [20] и M. Scartezini [21], согласно которым у некоторых людей обнаруживаются такие мутации в гене PCSK9, которые снижают активность фермента PCSK9, что в свою очередь вызывает снижение уровней ЛПНП и холестерина в сыворотке крови, а также снижение риска развития ССЗ, в частности ишемической болезни сердца (ИБС) [20, 21].

Таким образом, стало понятно, что PCSK9 является важным регулятором метаболизма липопротеинов за счет усиления деградации рЛПНП. Механизм действия PCSK9 заключается в ее связывании с рЛПНП, находящимся на поверхности гепатоцита, после чего образующийся молекулярный комплекс погружается внутрь клетки, где впоследствии сливается с лизосомами, в которых происходит деградация рЛПНП. А снижение плотности рЛПНП в клеточной мембране гепатоцита вызывает рост концентрации ЛПНП в сыворотке крови и повышение риска развития атеросклероза и ССЗ. Тем самым фермент PCSK9 стал рассматриваться в качестве одной из новых мишеней при создании терапевтических агентов. А специалисты, занимающиеся проблемами лабораторной диагностики, стали рассматривать PCSK9 в качестве раннего биомаркера атеросклероза и ССЗ [22–24].

Помимо регуляции обмена ЛПНП, PCSK9 также может играть определенную роль в воспалительных процессах, системе гемостаза, углеводном обмене и ряде других процессов. Однако эти дополнительные функции PCSK9 пока еще малоизучены и носят несколько противоречивый характер [24, 25].

К настоящему моменту существует целый ряд различных препаратов, которые отличаются по механизму ингибирующего влияния на PCSK9. Учитывая эти различия в механизме действия, условно можно выделить следующие группы препаратов, основанные на ингибировании PCSK9: анти-PCSK9 моноклональные антитела, малые интерферирующие рибонуклеиновые кислоты (миРНК), антисмысловые нуклеотиды, малые молекулы, миметические пептиды, аднектин, вакцина и ряд других [22, 25]. По ходу данной первой части статьи мы последовательно рассмотрим механизмы действия и клиническую эффективность первых трех групп препаратов.

Анти-PCSK9 моноклональные антитела

Первыми разработанными препаратами, ингибирующими PCSK9, стали анти-PCSK9 моноклональ-

ные антитела: алирокумаб (Regeneron Pharmaceuticals/Sanofi) и эволокумаб (Amgen) [26]. Относительно недавно они были одобрены для практического использования Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) [22]. Механизм действия анти-PCSK9 моноклональных антител основан на взаимодействии с каталитическим доменом фермента PCSK9, что приводит к блокированию взаимодействия PCSK9 и рЛПНП, в результате чего PCSK9-индуцированная деградация рЛПНП нарушается [26]. Было показано, что подкожная инъекция анти-PCSK9 моноклональных антител вызывает быстрое и стойкое снижение сыровоточных уровней холестерина и ЛПНП. По данным ряда крупных клинических испытаний и метаанализов, анти-PCSK9 моноклональные антитела снижают уровень ЛПНП в среднем на 50–60% без каких-либо выраженных побочных эффектов, в том числе отсутствуют свойственные статинам мио- и гепатотоксические эффекты [27–33]. При длительном наблюдении за пациентами было установлено, что анти-PCSK9 улучшают сердечно-сосудистые исходы у пациентов, страдающих ССЗ [27–29, 32, 33].

Особого внимания заслуживают два крупномасштабных исследования сердечно-сосудистых исходов для оценки эффективности алирокумаба и эволокумаба. В крупном исследовании FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) оценивалось влияние эволокумаба на сердечно-сосудистые исходы у 27 564 пациентов высокого риска со стабильным атеросклеротическим ССЗ. Комбинация эволокумаба со статинами привела к существенному снижению уровней ЛПНП на 59% по сравнению со средним исходным значением 92–30 мг/дл и к относительному снижению сердечно-сосудистых событий на 15% (смерть от ССЗ, включая инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или коронарная реваскуляризация) после среднего периода наблюдения в 2,2 года [34].

В исследование ODYSSEY OUTCOME было включено 18 924 пациента, недавно перенесших острый коронарный синдром и имеющих повышенные уровни холестерина и ЛПНП, несмотря на высокоинтенсивную терапию статинами [35]. Через год после терапии алирокумабом наблюдалось снижение уровней ЛПНП на 61% по сравнению с плацебо. Алирокумаб снизил количество серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть от ишемической болезни сердца, нефатальный инфаркт миокарда, фатальный или нефатальный ишемический инсульт, нестабильная стенокардия, требующая госпитализации) на 15% (отношение рисков 0,85, 95% доверительный интервал 0,78–0,93) и смертность от всех причин на 15% (отношение рисков 0,85, 95% доверительный интервал 0,73–0,98) [35]. Взяты вместе, эти два исследования демонстрируют высокую эффективность ингибирования PCSK9 в группах пациентов высокого риска (с ЛПНП > 70 мг/дл), который сохранялся, несмотря на высокоинтенсивную терапию статинами.

Основное преимущество анти-PCSK9 моноклональных антител заключается в том, что они гораздо более эффективно снижают уровни холестерина и ЛПНП по сравнению с ингибиторами ГМГКоА-редуктазы. Кроме того, в отличие от последних анти-PCSK9 моноклональные антитела не имеют нежелательных краткосрочных побочных эффектов в виде миотоксичности и гепатотоксичности [22, 33–35].

Однако есть некоторые проблемы, которые ограничивают широкое использование анти-PCSK9 моноклональных антител. Их необходимо вводить подкожно один или два раза в месяц. Одной из проблем при использовании анти-PCSK9 моноклональных антител является приверженность к лечению (соблюдение рекомендаций). Так, в метаанализе шести клинических исследований ODYSSEY ($n = 4212$) только 45,7% пациентов полностью соблюдали рекомендации, у 20,4% пациентов дозировка препарата была ниже запланированной; 2,9 — выше запланированной, а 31,1% использовали дозу ниже и выше запланированной. Среднее процентное снижение уровня ЛПНП от исходного значения в зависимости от дозы алирокумаба составило от 45,8% до 61,9% и было сопоставимым по категориям приверженности [36]. Тем самым эффективность анти-PCSK9 моноклональных антител может зависеть от приверженности к лечению, и для наиболее оптимального результата необходимо четко следовать рекомендуемому графику инъекций и дозированию в течение длительного времени.

Другая проблема заключается в рентабельности ингибиторов PCSK9. Так, по мнению ряда исследователей, ингибиторы PCSK9 вряд ли будут рентабельными для всех пациентов, учитывая их текущую высокую цену. По оценкам А. Argieta с соавт., стоимость ингибиторов PCSK9 составляла 14 000–15 000 долларов США на человека в год. При данных ценах ингибиторы PCSK9 не добавляют ценности американской системе здравоохранения и их широкое использование является нерентабельным. По мнению исследователей, текущая стоимость ингибиторов PCSK9 должна быть снижена более чем на 70% [37]. Таким образом, ингибиторы PCSK9, несмотря на высокую эффективность и безопасность, ввиду своей высокой стоимости пока доступны далеко не всем категориям граждан.

Малые интерферирующие РНК

РНК-интерференция (англ. RNA interference) является эндогенным посттранскрипционным механизмом регуляции экспрессии генов. РНК-интерференция обнаружена во всех типах клеток организма человека и осуществляется благодаря молекулам малых интерферирующих рибонуклеиновых кислот (миРНК). За изучение механизма РНК-интерференции американские исследователи А. Fire и С. Mello в 2006 г. были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине [38–41]. Молекулы миРНК представляют собой двухцепочечные фрагменты РНК (длиной ~ 20–25 п.н.), состоящие из двух короткоцепочечных РНК с двумя неспаренными нуклеотидами на 3'-концах. В процессе РНК-интерференции фермент

DICER разрезает длинные двухцепочечные молекулы РНК на короткие фрагменты, один из которых называется направляющей/антисмысловой цепью. Затем антисмысловая цепь соединяется с РНК-мультибелковым комплексом RISC, что приводит к последовательному угнетению экспрессии гена за счет каталитического матричной РНК [40, 41]. Образующийся комплекс — одиочная антисмысловая цепь—RISC — очень стабилен, что приводит к длительной репрессии гена.

Молекулы миРНК относительно легко можно синтезировать и использовать для специфического подавления экспрессии определенных генов, что может быть использовано в лечении многих заболеваний. Так, например, для ингибирования образования PCSK9 была разработана препарат ALN-PCS, который специфически подавляет экспрессию гена PCSK9. При введении этого препарата происходит быстрое и стойкое снижение уровней матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) PCSK9 в печени и уменьшение концентрации ЛПНП в сыворотке крови. Самая высокая доза ALN-PCS, вводимая в клиническом исследовании здоровым добровольцам, снизила уровни мРНК PCSK9 и белка PCSK9 примерно на 70% и ЛПНП — на 40% от исходных значений [42].

В последующем данный препарат был дополнительно модифицирован. Новый препарат получил название инклизаран (ALN-PCSSc от Alnylam/The Medicines Company). Он представляет собой полностью химически модифицированную стабилизированную миРНК, которая специфично блокирует экспрессию гена, кодирующего PCSK9. По химическому строению инклизаран состоит из одного 2'-дезоксиде, одиннадцати 2'-фтор- и тридцати двух 2'-О-метил-модифицированных нуклеотидов и «триантенного» N-ацетилгалактозамина (GalNAc). Последний необходим для специфического распознавания рецептора асиалогликопротеина, который обильно экспрессируется на поверхности гепатоцитов [43], что позволяет быстро и с высокой специфичностью «доставлять» инклизаран только в печень после небольшой по объему дозы препарата. В результате быстрого поглощения инклизарана гепатоцитами уровень данного препарата в плазме крови падает до неопределяемого в течение 24 ч. Этот механизм эффективно предотвращает любые нецелевые эффекты, поскольку PCSK9 также присутствует во внепеченочных тканях [44].

В фазе II плацебо-контролируемого двойного слепого рандомизированного исследования (ORION-1) эффективность, безопасность и переносимость инклизарана оценивалась у пациентов, имеющих в анамнезе атерогенные ССЗ или высокий риск развития атеросклеротических ССЗ с повышенными уровнями холестерина и ЛПНП, несмотря на получение максимально переносимых доз гиполипидемических препаратов [45, 46]. У пациентов, которые получали две дозы инклизарана (300 мг каждая) в 1-й и 90-й дни, наблюдалось среднее снижение уровней PCSK9 и ЛПНП на 180-й день на 69,1 и 52,6% соответственно. Кроме того, не было выявлено никаких серьезных побочных эффектов, поэтому инклизаран был признан относительно безопасным и хорошо пере-

носимым гиполипидемическим препаратом. Эти наблюдения позволяют предположить, что прием инклизарана пациентами всего лишь один или два раза в год может привести к выраженному и долгосрочному снижению уровней холестерина и ЛПНП и снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В настоящее время продолжаются клинические исследования III фазы (ORION 4, 5, 9, 10 и 11) на более крупных популяциях пациентов, имеющих высокий риск развития атеросклеротических ССЗ или страдающих семейной гиперхолестеринемией [46]. Эти исследования позволят окончательно подтвердить высокую эффективность и безопасность инклизарана.

Антисмысловые олигонуклеотиды

Антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой короткие (длиной 12–25 п.н.) одноцепочечные последовательности нуклеотидов, которые мешают экспрессии генов, связываясь с мРНК определенного белка напрямую либо в ядре, либо в цитоплазме клетки. Антисмысловые олигонуклеотиды, направленные против мРНК PCSK9, специфически ингибируют биосинтез белка PCSK9, снижая концентрацию PCSK9 в сыворотке крови [47]. Было продемонстрировано, что введение высоких доз антисмысловых нуклеотидов первого поколения ISIS 394814/BMS 844421 от Bristol Myers Squibb снижает уровни мРНК PCSK9 на 92% и увеличивает численность рЛПНП на поверхности гепатоцита в 2 раза, что приводит *in vivo* к снижению сывороточных уровней ЛПНП на 38% [48]. Однако разработка этих антисмысловых нуклеотидов была прекращена из-за недостаточной аффинности (сродства) связывания.

Впоследствии были разработаны антисмысловые нуклеотиды второго поколения (SPC4061/SPC5001 от Santaris Pharma A/S). Данные антисмысловые нуклеотиды имеют более высокую аффинность связывания и специфичность к мРНК PCSK9, что приводит к более сильному и устойчивому снижению концентрации PCSK9. Так, в экспериментальном исследовании показано, что уровни мРНК PCSK9 снижаются на 60% в течение 24 ч после инъекции, и этот эффект сохранялся более 16 дней [49]. У нечеловеческих приматов после введения данных антисмысловых нуклеотидов уровни мРНК PCSK9 в печени и уровни ЛПНП в плазме крови снизились на 85 и 50% соответственно [50]. В клиническом исследовании подкожное введение препарата SPC5001 здоровым добровольцам снижало уровни мРНК PCSK9 и ЛПНП дозозависимым образом примерно на 50 и 25% соответственно. Этот препарат также снизил уровень аполипопротеина В и повысил концентрацию аполипопротеина А1 [51]. Тем не менее в связи с тем, что у одного из пациентов развился острый некроз канальцев нефрона, а также отмечались аллергические реакции в месте инъекции, дальнейшие клинические исследования антисмысловых нуклеотидов SPC4061/SPC5001 были прекращены [51, 52]. Точная причина острого повреждения почек также осталась неясной. В связи с этим понимание механизмов нефротоксических эффектов

у антисмысловых нуклеотидов важно для улучшения этих препаратов.

Заключение

На данный момент группы препаратов, основанные на ингибировании фермента PCSK9, рассматриваются в качестве перспективных гиполипидемических средств. Существует множество возможных механизмов ингибирования PCSK9, на основании чего можно выделить ряд новых групп гиполипидемических препаратов. Моноклональные антитела (алирокумаб и эволокумаб), продемонстрировавшие высокую клиническую эффективность и безопасность, уже получили одобрение для практического использования. Широкое распространение данных препаратов пока ограничено их высокой стоимостью. Что касается других групп гиполипидемических препаратов, рассмотренных в этой статье, — миРНК и антисмысловых олигонуклеотидов, — то на этапах доклинических и клинических исследований они также показали высокую эффективность в отношении снижения холестерина и ЛПНП в сыворотке крови. Однако клинические исследования антисмысловых нуклеотидов были прерваны из-за обнаружения побочных эффектов (почечной токсичности и аллергических реакций). Вместе с тем препарат из группы малых интерферирующих РНК — инклизирин — имеет не только высокую клиническую эффективность, но и отличается хорошей безопасностью. Весьма вероятно, что в ближайшее время он также будет одобрен для использования в клинической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Дупляков Д.В. Способы моделирования атеросклероза у кроликов. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;5. [Chaulin A.M., Grigorieva Y.V., Suvorova G.N., Duplyakov D.V. Methods of Modeling of Atherosclerosis in Rabbits. *Modern problems of science and education*. 2020;5. (in Russian)]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30101>. DOI: 10.17513/spno.30101.
2. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., и др. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология*. 2019;59(11):66–75. [Chaulin A.M., Karslyan L.S., Grigorieva E.V. et al. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiya*. 2019;59(11):66–75. (in Russian)]. DOI: 10.18087/kardiologiya.2019.11.n414.
3. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1. *Клиническая практика*. 2020;11(3):75–84. [Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Biomarkers of acute myocardial infarction: diagnostic and prognostic value. Part 1. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(3):75–84. (in Russian)]. DOI: 10.17816/clinpract34284.
4. Гасанов М.З., Батушин М.М., Терентьев В.П. Профессор А.И. Игнатовский как основоположник теории атеросклероза. *Архивъ внутренней медицины*. 2017;7(6):407–414. [Gasanov M.Z., Batushin M.M., Terentev V.P. Professor Alexander I. Ignatowski a founder of the theory of atherosclerosis. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2017;7(6):407–414. (in Russian)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-6-407-414.
5. Кухарчук В.В., Н.Н. Аничков (1885–1964). *Атеросклероз и дислипидемии*. 2010;1(1):58–60. [Kukharchuk V.V., N.N. Anichkov (1885–1964). *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias (Atherosclerosis i Dislipidemii)*. 2010;1(1):58–60. (in Russian)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=20264539>
6. Сусеков А.В., Никитин А.Э. Терапия статинами в России: взгляд в прошлое и перспективы на ближайшее будущее. *Лечебное дело*. 2018;3:30–37. [Susekov A.V., Nikitin A.E. The past and near future of statin therapy in Russia. *Lechebnoye delo*. 2018;3:30–37. (in Russian)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36530262>
7. Малай Л.Н. Статины в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: повторение пройденного и оптимизм на будущее. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(5):513–524. [Malay L.N. Statins in the treatment and prevention of cardiovascular diseases: repetition of the past and optimism for the future. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(5):513–524 (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-5-513-524
8. Сергиенко И.В. История появления статинов. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011;1:57–66. [Sergienko I.V. The story of statins, *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias (Atherosclerosis i Dislipidemii)*. 2011;1:57–66. (in Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/istoriya-poyavleniya-statinov>
9. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44(3):720–732. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.001
10. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995;333(20):1301–1307. DOI: 10.1056/NEJM199511163332001
11. Hara M., McTavish D. Pravastatin. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical effectiveness in the management of coronary heart disease. *Drugs*. 1997;53(2):299–336. DOI: 10.2165/00003495-199753020-00008
12. Ahsan F., Oliveri F., Goud H.K. et al. Pleiotropic Effects of Statins in the Light of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Cureus*. 2020;12(9):e10446. DOI: 10.7759/cureus.10446
13. Turner R.M., Pirmohamed M. Statin-Related Myotoxicity: A Comprehensive Review of Pharmacokinetic, Pharmacogenomic and Muscle Components. *J. Clin. Med.* 2019;9(1):22. DOI: 10.3390/jcm9010022
14. Nguyen K.A., Li L., Lu D. et al. A comprehensive review and meta-analysis of risk factors for statin-induced myopathy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2018;74(9):1099–1109. DOI: 10.1007/s00228-018-2482-9
15. Seidah N.G., Benjannet S., Wickham L. et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003;100(3):928–933. DOI: 10.1073/pnas.0335507100
16. Abifadel M., Varret M., Rabes J.P. et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat. Genet.* 2003;34(2):154–156. DOI: 10.1038/ng1161
17. Maxwell K.N., Fisher E.A., Breslow J.L. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005;102(6):2069–2074. DOI: 10.1073/pnas.0409736102
18. Tavori H., Fan D., Blakemore J.L. et al. Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and cell surface low-density lipoprotein receptor: evidence for a reciprocal regulation. *Circulation*. 2013;127(24):2403–2413. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001592
19. Abifadel M., Guerin M., Benjannet S., Rabes J.P. et al. Identification and characterization of new gain-of-function mutations in the PCSK9 gene responsible for autosomal dominant hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):394–400. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.04.006
20. Cohen J.C., Boerwinkle E., Mosley T.H. Jr, Hobbs H.H. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2006;354(12):1264–1272. DOI: 10.1056/NEJMoa054013
21. Scartezini M., Hubbert C., Whittall R.A. et al. The PCSK9 gene R46L variant is associated with lower plasma lipid levels and cardiovascular risk in healthy U.K. men. *Clin. Sci. (Lond)*. 2007;113(11):435–441. DOI: 10.1042/CS20070150
22. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(2):45–57. [Chaulin A.M., Duplyakov D.V. PCSK-9: modern views about bio-

- logical role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 1. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019;7(2):45–57. (In Russian)]. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12005
23. Tóth S., Fedačko J., Pekárová T. et al. Elevated Circulating PCSK9 Concentrations Predict Subclinical Atherosclerotic Changes in Low Risk Obese and Non-Obese Patients. *Cardiol. Ther.* 2017;6(2):281–289. DOI: 10.1007/s40119-017-0092-8
 24. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 2. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019; 7(4):24–35. [Chaulin A.M., Duplyakov D.V. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 2. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye* Cardiology: News, Opinions, Training. 2019;7(4):24–35. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-14004
 25. Чаулин А.М., Маззев А.Ю., Александров А.Г. Роль пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (pcsk-9) в метаболизме холестерина и новые возможности липидкорректирующей терапии. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2019;4–1(82):124–126. [Chaulin A.M., Mazzev A.Yu., Aleksandrov A.G. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin of type 9 (pcsk-9) in cholesterol metabolism and new opportunities of lipid corrective therapy. *International Research Journal*. 2019;4–1(82):124–126. (in Russian)]. DOI: 10.23670/IRJ.2019.82.4.025
 26. Chan J.C., Piper D.E., Cao Q. et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009;106(24):9820–9825. DOI: 10.1073/pnas.0903849106
 27. Robinson J.G., Farnier M., Krempf M. et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(16):1489–1499. DOI: 10.1056/NEJMoa1501031
 28. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Wiviott S.D. et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(16):1500–1509. DOI: 10.1056/NEJMoa1500858
 29. Mayor S. PCSK9 inhibitors reduce cardiovascular events, preliminary data show. *BMJ*. 2015;350:h1508. DOI: 10.1136/bmj.h1508
 30. Navarese E.P., Kolodziejczak M., Schulze V. et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2015;163(1):40–51. DOI: 10.7326/M14-2957
 31. Cainzos-Achirica M., Martin S.S., Cornell J.E., Mulrow C.D., Gualar E. PCSK9 Inhibitors: A New Era in Lipid-Lowering Treatment? *Ann. Intern. Med.* 2015;163(1):64–65. DOI: 10.7326/M15-0920
 32. Schmidt A.F., Pearce L.S., Wilkins J.T. et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;4(4):CD011748. DOI: 10.1002/14651858.CD011748.pub2
 33. Schmidt A.F., Carter J.L., Pearce L.S. et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020;10:CD011748. DOI: 10.1002/14651858.CD011748.pub3
 34. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(18):1713–1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
 35. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M. et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2018;379(22):2097–2107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
 36. Farnier M., Colhoun H.M., Sasiela W.J. et al. Long-term treatment adherence to the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab in 6 ODYSSEY Phase III clinical studies with treatment duration of 1 to 2 years. *J. Clin. Lipidol.* 2017;11(4):986–997. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.05.016
 37. Arrieta A., Page T.F., Veledar E., Nasir K. Economic Evaluation of PCSK9 Inhibitors in Reducing Cardiovascular Risk from Health System and Private Payer Perspectives. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169761. DOI: 10.1371/journal.pone.0169761
 38. Fire A., Xu S., Montgomery M.K., Kostas S.A. et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998;391(6669):806–811. DOI: 10.1038/35888
 39. URL: https://www.webcitation.org/61CfnnPLi?url=http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2006/adv.html (Available at 15.11.2020).
 40. Bernards R. Exploring the uses of RNAi–gene knockdown and the Nobel Prize. *N. Engl. J. Med.* 2006;355(23):2391–2393. DOI: 10.1056/NEJMp068242
 41. Carthew R.W., Sontheimer E.J. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell*. 2009;136(4):642–655. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.035
 42. Fitzgerald K., Frank-Kamenetsky M., Shulga-Morskaya S. et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):60–68. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61914-5
 43. Nair J.K., Willoughby J.L., Chan A. et al. Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. *J. Am. Chem. Soc.* 2014;136(49):16958–16961. DOI: 10.1021/ja505986a
 44. Khvorova A. Oligonucleotide Therapeutics – A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(1):4–7. DOI: 10.1056/NEJMp1614154
 45. Ray K.K., Landmesser U., Leiter LA, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(15):1430–1440. DOI: 10.1056/NEJMoa1615758
 46. Ray K.K., Stoekenbroek R.M., Kallend D. et al. Effect of an siRNA Therapeutic Targeting PCSK9 on Atherogenic Lipoproteins: Prespecified Secondary End Points in ORION 1. *Circulation*. 2018;138(13):1304–1316. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034710
 47. Bennett C.F., Swayze E.E. RNA targeting therapeutics: molecular mechanisms of antisense oligonucleotides as a therapeutic platform. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2010;50:259–293. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.010909.105654
 48. Graham M.J., Lemonidis K.M., Whipple C.P. et al. Antisense inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces serum LDL in hyperlipidemic mice. *J. Lipid. Res.* 2007;48(4):763–767. DOI: 10.1194/jlr.C600025-JLR200
 49. Gupta N., Fisker N., Asselin M.C. et al. A locked nucleic acid antisense oligonucleotide (LNA) silences PCSK9 and enhances LDLR expression in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2010;5(5):e10682. DOI: 10.1371/journal.pone.0010682
 50. Lindholm M.W., Elmén J., Fisker N. et al. PCSK9 LNA antisense oligonucleotides induce sustained reduction of LDL cholesterol in nonhuman primates. *Mol. Ther.* 2012;20(2):376–381. DOI: 10.1038/mt.2011.260
 51. van Poelgeest E.P., Hodges M.R., Moerland M. et al. Antisense-mediated reduction of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): a first-in-human randomized, placebo-controlled trial. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015;80(6):1350–1361. DOI: 10.1111/bcp.12738
 52. van Poelgeest E.P., Swart R.M., Betjes M.G. et al. Acute kidney injury during therapy with an antisense oligonucleotide directed against PCSK9. *Am. J. Kidney Dis.* 2013;62(4):796–800. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.02.359

Ларина В.Н., Гайдина Т.А., Дворников А.С., Назимкин К.Е.

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ТОКСИДЕРМИИ: ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России, 117997, Москва, Россия

Ежегодно у многих людей в мире развиваются нежелательные кожные реакции (НЖР) в ответ на прием лекарственных препаратов (ЛП). Медикаментозные токсидермии (МТ) являются наиболее распространенными НЖР и трудно диагностируемыми на ранних стадиях. Разработка и активное внедрение в практику новых ЛП, бесконтрольное самолечение пациентов, полипрагмазия, повторные курсы одними и теми же ЛП способствуют росту МТ. Врачам необходимо проявлять повышенное внимание к пациентам с МТ, которые могут развиваться в любой период времени после приема ЛП и иметь разные клинические проявления. Механизмы развития МТ изучены не окончательно, что ограничивает возможность их диагностики, лечения и профилактики. Оценка соотношения польза/риск при выборе ЛП является основой фармакобезопасности и должна в обязательном порядке проводиться врачами всех специальностей, в первую очередь врачами первичного звена здравоохранения.

Ключевые слова: медикаментозная токсидермия; кожные нежелательные реакции; синдром Стивенса–Джонсона; синдром Лайелла; фармакобезопасность.

Для цитирования: Ларина В.Н., Гайдина Т.А., Дворников А.С., Назимкин К.Е. Медикаментозные токсидермии: возможные причины, клинические проявления и подходы к ведению пациентов на догоспитальном этапе. *Клиническая медицина*. 2020;98(11–12):745–751. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-745-751>

Для корреспонденции: Ларина Вера Николаевна — д-р мед. наук, зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета; e-mail: larinav@mail.ru

Larina V.N., Gaydina T.A., Dvornikov A.S., Nazimkin K.E.

DRUG TOXICODERMA: POSSIBLE CAUSES, CLINICAL MANIFESTATIONS AND APPROACHES TO MANAGEMENT AT THE OUTPATIENT'S STAGE

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Russia

Adverse cutaneous drug reactions are skin manifestations resulting from systemic drug administration. Toxicoderma under medication treatment is the most common adverse cutaneous reaction with difficulty to diagnose, especially at early stages. The development and active introduction of new drugs into practice, uncontrolled self-medication of patients, polypharmacy, and repeated contact with one and the same preparation, contribute to the growth of toxicoderma. Doctors should treat patients with toxicoderma carefully, as it can be developed at any time and have different clinical manifestations. The pathogenesis of toxicoderma is not fully understood, which limits the possibility of the diagnosis, treatment and prevention. The benefit/risk ratio evaluation of prescribing medications, is the basis of pharmacological safety and doctors, especially of primary health care (general practitioners), should always put it into practice.

Key words: toxicoderma; cutaneous adverse drug reactions; Stevens–Johnson syndrome; Lyell's syndrome; pharmacological safety.

For citation: Larina V.N., Gaydina T.A., Dvornikov A.S., Nazimkin K.E. Drug toxicoderma: possible causes, clinical manifestations and approaches to management at the outpatient's stage. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(11–12):745–751. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-745-751>

For correspondence: Vera N. Larina — MD, PhD, DSc, Head of the Department of Polyclinic Therapy of the Faculty of Medicine; e-mail: larinav@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Larina V.N., <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Gaydina T.A., <https://orcid.org/0000-0001-8485-3294>

Dvornikov A.S., <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>

Nazimkin K.E., <https://orcid.org/0000-0001-5343-4847>

Received 12.10.2020

Успех фармакотерапии любого заболевания во многом зависит как от эффективности лекарственных средств, так и от безопасности их применения. Возможность лечащего врача вовремя распознать нежелательные реакции, вызванные приемом лекарственных препаратов (ЛП), принять меры по их устранению, провести

коррекцию терапии является важным аспектом в лечении пациентов.

Прием ЛП может вызывать нежелательные реакции со стороны всех органов и систем организма человека, в том числе со стороны кожного покрова и слизистых оболочек с развитием медикаментозных токсидермий (МТ).

Основная нагрузка по диагностике и оказанию первой медицинской помощи пациентам с МТ приходится на врачей-терапевтов участковых и врачей общей практики (семейных врачей). Принимая во внимание вышесказанное, цель данной статьи — обсуждение клинических проявлений МТ, существующих проблем ранней диагностики и перспектив при ведении пациентов с МТ в условиях первичного звена здравоохранения.

Актуальность проблемы медикаментозных токсидермий

МТ являются актуальной проблемой практического здравоохранения и встречаются у 10% госпитализированных пациентов, а также у 1–3% пациентов, принимавших несколько ЛП [1, 2]. Разработка и активное внедрение в клиническую практику новых ЛП, бесконтрольное самолечение пациентов, полипрагмазия, повторные курсы одними и теми же ЛП способствуют росту МТ во всем мире [3]. Большинство системных ЛП являются потенциальными причинами развития МТ. Однако с приемом некоторых классов ЛП развитие МТ связано чаще, особенно это касается антибиотиков, противосудорожных и противоопухолевых ЛП, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), аллопуринола и контрастных веществ. По данным некоторых авторов, прием антибиотиков и противосудорожных ЛП осложняется МТ в 1–5% случаев лечения [4, 5].

Токсидермия (син.: токсикодермия, токсико-аллергический дерматит) — острое воспалительное заболевание кожного покрова и/или слизистых оболочек, развивающееся в результате гематогенного распространения аллергена, который поступил в организм разными путями: пероральным, ингаляторным, внутривенным, подкожным, внутримышечным или интравагинальным. В случае, если аллергеном является ЛП, токсидермия называется медикаментозной.

Термин «токсидермия» предложил использовать немецкий дерматолог Ядассон, который изучал проблемы аллергии в 1890–1900-х гг. [6]. Термин «токсидермия» не всегда отражает механизм развития кожных реакций, в патогенезе которых играют роль аллергические механизмы, однако широко используется в отечественной дерматологии.

Нежелательные кожные реакции лекарственной терапии — это патологические изменения в структуре или функции кожи, ее придатков или слизистых оболочек, включающие все нежелательные реакции, обусловленные приемом ЛП. В отличие от МТ нежелательные кожные реакции (НКР) — понятие более широкое и включает в себя помимо изменений кожного покрова, связанных патогенетически с токсико-аллергическими механизмами, другие реакции, например гипертрихоз, подкожную липоатрофию, панникулит, депигментацию, гиперпигментацию, химический ожог и другие.

Классификация медикаментозных токсидермий

В доступной зарубежной литературе единой классификации МТ мы не встретили.

Согласно Международной классификации болезней (МКБ-X), МТ классифицируют как дерматит, вызванный веществами, принятыми внутрь.

В отечественной дерматологии при описании МТ принято использовать клиническую классификацию, учитывающую морфологический характер сыпи. Проявления МТ включают в себя все первичные морфологические элементы: пятна, папулы, уртикарии, везикулы, буллы, пустулы, узлы. Возможны единичные элементы при локальном и множественные — при генерализованном процессе. Мономорфные (пятнистые, папулезные) или полиморфные (пятнисто-папулезные, пятнисто-везикулезные, везикуло-буллезные) высыпания локализуются на любом участке кожного покрова или слизистых [7].

Безусловно, в общей врачебной практике приходится встречаться далеко не со всеми клиническими вариантами МТ. Ряд тяжелых МТ встречается редко, а некоторые из них представляют собой компоненты определенного симптомокомплекса с вовлечением в патологический процесс других органов. В таких случаях пациенты в основном обращаются за экстренной помощью. При МТ, сопровождающихся исключительно кожными проявлениями, первоначально пациенты обращаются за помощью к лечащему врачу-терапевту. В табл. 1 приведены виды наиболее часто встречающихся МТ в практике врача-терапевта/врача общей практики.

Таким образом, врачу амбулаторного этапа всегда следует учитывать возможность развития МТ, вероятность появления которой увеличивается при сочетанной патологии и полипрагмазии. С другой стороны, с учетом знаний групп ЛП, ассоциированных с МТ, возможно выделить группу риска пациентов, требующих пристального внимания.

Редкие виды медикаментозных токсидермий: синдром Стивенса–Джонсона и синдром Лайелла

Крайне тяжелыми видами МТ с проявлениями по типу многоформной экссудативной эритемы, связанными с высокой смертностью, считаются два синдрома: Стивенса–Джонсона (ССД) и Лайелла (токсический эпидермальный некролиз, ТЭН). Обе патологии являются продолжением течения одного заболевания и отличаются друг от друга по степени тяжести и проценту поражения поверхности тела [8].

У пациентов с синдромом Стивенса–Джонсона отмечаются полиморфный характер высыпаний: множественные багрово-красные пятна с синюшным оттенком, папулы и пузырьки. В ряде случаев в течение нескольких часов формируются пузыри огромного размера. Поражение слизистых оболочек и кожного покрова составляет менее 10%. Пациенты с ТЭН имеют более распространенное и быстро развивающееся отслоение кожи, при этом поражается более 30% кожного покрова. У пациентов с поражением кожи от 10 до 30% наблюдается клиническая картина двух синдромов (промежуточная форма).

Пациенты с ССД/ТЭН на ранних этапах заболевания могут испытывать симптомы респираторной инфекции. Длительность продромального периода колеблется

Таблица 1

Виды медикаментозных токсидермий, часто встречающиеся в практике врача-терапевта или врача общей практики

Вид МТ	Характеристика, комментарий	Препараты
Макулопапулезная сыпь	Множественные пятна и мелкие папулы, сопровождающиеся сильным зудом. Наиболее частый вид нежелательных реакций любой лекарственной терапии	Амоксициллин, сульфаниламидные препараты, фенитоин, карбамазепин, НПВС, ципрофлоксацин, цефалоспорины, барбитураты, тиазидные диуретики, фенотиазин, напроксен, хинидин
Фиксированная лекарственная эритема	Единичные/немногочисленные изолированные эритематозные высыпания в области лица, гениталий и конечностей. Типично быстрое обратное развитие и сохранение локальной гиперпигментации. Повторный прием ЛП приводит к появлению высыпаний в той же области	Сульфаниламидные препараты, особенно ко-тримоксазол, НПВС, фенолфталеин, тетрациклин, ципрофлоксацин
Крапивница	Волдыри с локализацией на любом участке кожного покрова	Пенициллины, сульфаниламидные препараты, цефалоспорины, тетрациклины, диуретики, транквилизаторы, НПВС, наркотические анальгетики, миорелаксанты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

от одного дня до двух недель. У пациентов возможны лихорадка, озноб, головная боль, общая слабость, в ряде случаев — диарея и рвота. Симптомы обычно появляются через 4–28 дней после начала приема ЛП [9].

Первоначальные кожные проявления могут быть представлены темно-красными пятнами, пурпурой, поражениями в виде атипичных мишеней и/или генерализованной эритемой. Пациенты также могут жаловаться на гиперчувствительность и повышенную травматизацию кожи. Впоследствии может развиваться болезненное генерализованное везикулобуллезное поражение кожи с десквамацией. Эпидермальный некроз приводит к расщеплению субэпидермальных слоев кожи и образованию обширных пузырей [10]. Покрышки пузырей легко разрушаются при травматизации (положительный симптом Никольского), образуя ярко-красные эрозированные мокнущие поверхности. При легком потирании здоровой кожи также происходит десквамация эпидермиса с последующим обнажением мокнущей поверхности [11]. Поражение слизистых оболочек встречается в 90% случаев и может предшествовать генерализации процесса [12]. Обширное отслоение кожи с образованием пузырей и последующим мокнутием может привести к скрытой потере жидкости, повышению риска инфицирования и серьезным мультисистемным нарушениям.

S. Shegaonkar представил клиническое наблюдение пациента в возрасте 70 лет с системными признаками токсического эпидермального некролиза в результате приема диклофенака в таблетированной форме в связи с болью в спине. При офтальмологической оценке подтвердилось отсутствие восприятия света обоими глазами, отек век, отслойка роговицы с заполнением передней камеры гноем. В течение ближайших часов наблюдалось развитие панофтальмита с ограничением экстраокулярных движений и умеренным проптозом. Автор отметил уникальность данного случая, демонстрирующего столь неожиданные и разрушительные последствия данного синдрома [13].

Патогенез ССД/ТЭН до сих пор неясен и продолжает изучаться. Предположительно, в основе повреждения эпидермиса на пораженных участках кожи у пациентов с ССД/ТЭН, лежит запрограммированная гибель клеток. Апоптоз запускается цитотоксическими CD8+Т-лимфоцитами через путь лиганда Fas-Fas (FasL) или перфорин/гранзим-зависимый путь, который связан с дегрануляцией и высвобождением цитолитических медиаторов, включая перфорин и гранзим-В [14].

Показана роль системы человеческих лейкоцитарных антигенов (ЧЛА, Human Leukocyte Antigens — HLA) — главного комплекса гистосовместимости человека и важнейшего компонента иммунной системы, которая контролируется генами и располагается в шестой хромосоме. Известно, что некоторые подтипы ЧЛА связаны с предрасположенностью к развитию ССД/ТЭН после приема специфических ЛП [15, 16]. В частности, имеются такие данные в отношении карбамазепина и аллопуринола. Причем эта связь отличается у представителей разных этнических групп. Данные ряда проведенных исследований позволяют рассматривать существование связи между носительством аллеля ЧЛА-B*5801 и вероятностью аллопуринол-индуцированных ТЭН и ССД, но явных доказательств в пользу присутствия этой тесной связи в разных исследуемых популяциях нет, также остается неизученной и степень этой зависимости.

Недавно показана полезность и эффективность скрининга на носительство аллеля ЧЛА-B*5801 перед назначением некоторых специфических препаратов для профилактики лекарственно-индуцированного ССД/ТЭН, поскольку аллель ЧЛА-B*5801 рассматривается в качестве генетического фактора риска развития жизнеугрожающих состояний [17, 18].

Гибель клеток кератиноцитов при ССД/ТЭН вызвана реакцией замедленной гиперчувствительности типа IV, частично обусловленной цитотоксическими Т-клетками и природными клетками-киллерами, которые высвобождают гранулизин и активируют трансмембранные рецепторы смерти [19, 20]. Вовлечение запрограммирован-

ного поверхностного рецептора клеточной гибели (англ. Fas-receptor) его лигандом (FasL) вызывает запрограммированный апоптоз кератиноцитов [20, 21]. Более поздние исследования также указывают на ограниченную активность цитотоксических Т-клеток ЧЛА класса 1 в отношении ЛП [22–24]. Таким образом, существующие данные позволяют предположить важнейшую роль некроптоза в патогенезе ССД/ТЭН.

Гистопатологическая картина ССД/ТЭН представлена эпидермальным некрозом с апоптозом кератиноцитов в роговом слое эпидермиса, отслойкой дермы от эпидермиса, а также периваскулярным лимфоцитарным инфильтратом в дерме [25].

ССД/ТЭН являются относительно редкими проявлениями МТ. Несмотря на то что ССД встречается чаще, чем ТЭН, считается, что заболеваемость ССД/ТЭН составляет от 1 до 10 случаев на миллион человек в год. Недавние исследования, проведенные в Великобритании, Германии и Корее, указывают на то, что заболеваемость составляет 5,7 или менее на миллион человек в год [26–28]. Исследователи из США свидетельствуют о встречаемости 5,3 случая (ССД) и 0,4 случая (ТЭН) на миллион детей в год [29]. Согласно результатам ретроспективного многоцентрового исследования, проведенного в США, средний возраст взрослых пациентов с ССД/ТЭН составляет около 49 лет [10, 30]. Многие из этих пациентов имели сопутствующие заболевания, в том числе острую инфекцию, сахарный диабет, злокачественное новообразование, заболевания почек, легких, сердца и ВИЧ-инфекцию.

Лекарственная терапия остается основной причиной развития ССД/ТЭН, однако такие инфекции, как микоплазменная пневмония и простой герпес, также могут быть причинами развития ССД/ТЭН, но частота их развития значительно ниже [30]. ЛП и группы препаратов, ассоциированные с высоки риском развития ССД/ТЭН, представлены ниже:

- невирапин (ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1);
- ламотриджин;
- карбамазепин;
- фенитоин;
- ко-тримоксазол и другие представители сульфаниламидов;
- сульфасалазин;
- аллопуринол;
- оксикамы/НПВС [14, 30].

Исследователи отмечают превалирование МТ у лиц женского пола [31]. Согласно ретроспективному анализу историй болезней, соотношение встречаемости МТ у женщин и мужчин составило 3:1. По данным других исследований, ССД/ТЭН чаще встречался у мужчин (70%), чем у женщин (30%) [3]. Смертность в течение 1 года колеблется от 24% при ССД до 49% при ТЭН [32]. Исследование, проведенное в 2017 г. с использованием данных из национальной выборки стационарного лечения, разработанного в рамках проекта по использованию медицинских услуг в США (US Health Care Utilization Project

National Inpatient Sample), оценивает показатели стационарной смертности за период с 2009 по 2012 г. в 4,8% для ССД, 14,8% — для ТЭН и 19,4% — для ССД/ТЭН [29]. Недавние результаты указывают на снижение смертности, вероятно, из-за улучшения лечения ССД/ТЭН, достижений в развитии здравоохранения и других факторов, включая и повышение медицинской информированности населения [30].

Для прогнозирования неблагоприятного течения ССД используют клинические показатели, представленные в табл. 2 [33]:

Суммирование баллов помогает в оценке тяжести ССД. Вероятность летального исхода при сумме баллов от 0 до 1 составляет 3%, 2 — 12%, 3 — 36%, 4 — 58%, 5 и более — 90%.

Несмотря на то что диагностировать раннюю стадию ССД/ТЭН достаточно сложно и нередко невозможно отличить их проявления от макулопапулезной экзантемы и мультиформной эритемы, на сегодняшний день окончательно не определены биомаркеры для диагностики или прогнозирования тяжести этих синдромов. Сообщается о диагностической роли таких биомаркеров, как галектин-7, хемокины CCL-27, интерлейкин-15, гранулизин, повышенной экспрессии рецепторов протеинкиназы-3 — ключевого медиатора некроптоза и маркера тяжести клинического состояния. В настоящее время эти биомаркеры находятся на стадии изучения и не используются в клинической практике [34, 35].

Принципы ведения пациента с МТ на догоспитальном этапе

Тактика ведения пациента с МТ зависит от степени тяжести токсидермий: легкой, среднетяжелой и тяжелой. Оценка тяжести токсикодермии проводится на основании распространенности и характера поражения кожи и слизистых, жалоб пациента, данных физикального осмотра и данных лабораторного исследования (табл. 3).

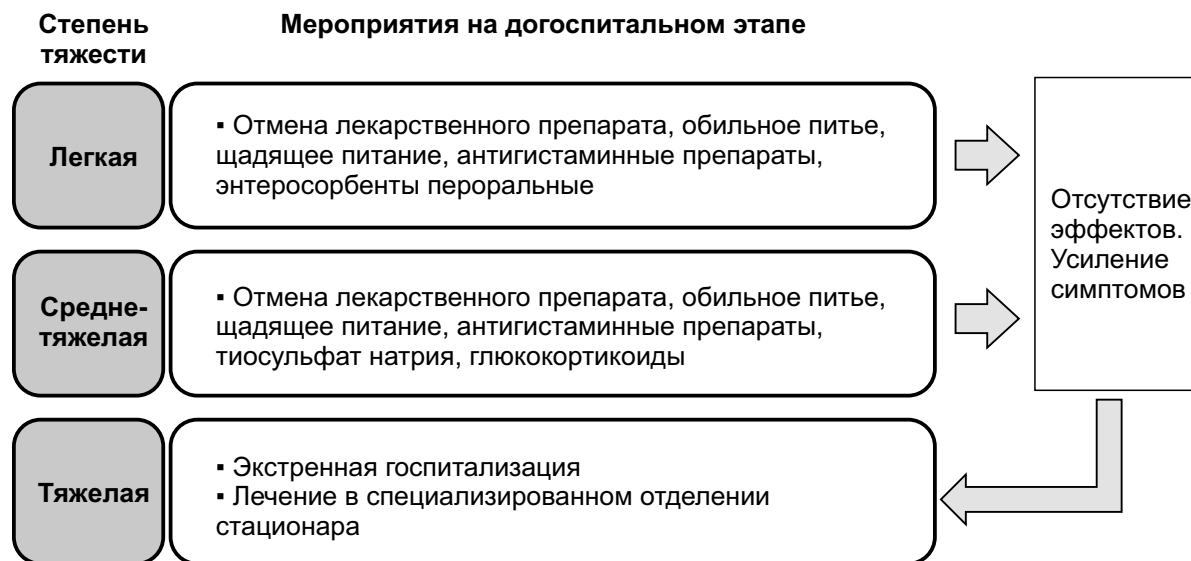
Алгоритм ведения пациента с МТ на догоспитальном этапе представлен на рисунке.

Многообразие кожных проявлений МТ приводит к сложности дифференциальной диагностики с други-

Таблица 2

Клинические показатели для прогнозирования течения ССД

Клинические показатели	Баллы
Возраст старше 40 лет	1
ЧСС более 120 ударов в минуту	1
Поражение кожного покрова более 10% поверхности	1
Злокачественные образования, включая и наличие в анамнезе	1
Биохимические параметры крови:	
глюкоза > 14 ммоль/л	1
мочевина > 10 ммоль/л	1
бикарбонаты < 20 ммоль/л	1



Алгоритм ведения пациента с МТ на догоспитальном этапе

Таблица 3

Характеристика МТ в зависимости от тяжести течения

Степень тяжести	Характеристика МТ
Легкая	Ограниченное поражение кожи (до 10%), отсутствие поражения слизистых оболочек, общее состояние удовлетворительное
Среднетяжелая	Распространенное поражение кожи, быстрое развитие, отсутствие буллезных и геморрагических элементов, кожный зуд, в клиническом анализе крови — эозинофилия, умеренное повышение СОЭ
Тяжелая	Субтотальное или тотальное поражение кожи, слизистых оболочек, появление буллезных и/или геморрагических элементов сыпи, болезненность при пальпации как пораженных, так и непораженных участков кожи, признаки интоксикации, повышение температуры тела, выраженные отклонения от нормы в клиническом и биохимическом анализах крови

ми экзантемами, в том числе и вирусного генеза, особенно на ранних этапах их развития, что следует принимать во внимание врачам первичного контакта с пациентом [36].

Что касается тактики ведения пациента с ССД/ТЭН, то она достаточно противоречивая. Хотя имеются данные о положительном эффекте системных кортикостероидов, парентерального введения иммуноглобулинов, циклоспорина, антагонистов фактора некроза опухоли α (инфликсимаб и этанерцепт) и плазмафереза, доказательства для системной терапии пока недостаточны [37].

Профилактика МТ

Пациентов с МТ в анамнезе следует информировать относительно риска развития МТ и необходимости иметь при себе выписку из карты или другую форму, содержащую информацию о МТ в анамнезе. Знание пере-

кренно реагирующих ЛП, прием которых безопасен, особенностей семейного анамнеза развития МТ, а также генетической предрасположенности играет немаловажную роль [38, 39].

При выборе фармакотерапии врачу необходимо учитывать такие факторы риска развития МТ, как старший возраст пациента, полиморбидность и полипрагмазия, с целью оценки соотношения польза/риск от принимаемых ранее и назначенных в настоящее время ЛП и при необходимости произвести коррекцию фармакотерапии, особенно если пациент пожилого возраста. За рубежом данный процесс получил название доказательный «депрескрайбинг» (англ. deprescribing). «Депрескрайбинг» — стратегия эффективного назначения ЛП, скоординированное решение проблемы ненужных назначений посредством информирования общественности и повышения квалификации медицинских работников [40].

Заключение

Ежегодно у множества людей развиваются НКР при приеме ЛП, часть из которых являются фатальными. Из всех НКР медикаментозные токсидермии являются наиболее распространенными и трудно диагностируемыми. В связи с этим работники здравоохранения, включая средний медицинский персонал и фармацевтов, должны быть настороженными в отношении возможного развития НКР при приеме ЛП, оценивая соотношение польза/риск в каждом случае.

Механизмы развития МТ окончательно не изучены, что ограничивает возможность их профилактики, диагностики и лечения, а прием некоторыми пациентами одновременно несколько ЛП может затруднить установление причинно-следственной связи между принимаемыми ЛП и МТ. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят более углубленно изучить патогенез МТ, биомаркеры диагностики и прогноза ССД/ТЭН, а также обнаружить новые терапевтические мишени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Formica D., Sultana J., Cutroneo P.M., Lucchesi S., Angelica R., Crisafulli S., Ingrassiotta Y., Salvo F., Spina E., Trifiro G. The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2018;17(7):681–695. DOI: 10.1080/14740338.2018.1491547
- Aung A., Tang M., Adler N., de Menezes S.L., Goh M.S.Y., Tee H.W., Trubiano J.A., Puy R., Zubrinich C.M., Graudins L.V. Adverse Drug Reactions Reported by Healthcare Professionals: Reaction Characteristics and Time to Reporting. *J. Clin. Pharmacol.* 2018;58(10):1332–1339. DOI: 10.1002/jcph.1148
- Выхристенко Л.Р., Величинская О.Г., Сидоренко Е.В., Захарова О.В. Синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз у пациентов Витебской областной клинической больницы: ретроспективный анализ. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2017;(4):21–30. [Vykhristenko L., Velichansky O., Sidorenko E., Zakharova O. The Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients of Vitebsk regional clinical hospital: a retrospective analysis. *Immunopathology. Allergology, Infectology.* 2017;4:21–30. (in Russian)] DOI: 10.14427/jipai.2017.4.21
- Niebel D., Wenzel J. Immunopathologie von kutanen Medikamenten-nebenwirkungen. *Pathologie.* 2018;39(6):563–570. DOI:10.1007/s00292-018-0487-x
- Graudins L., Trubiano J., Zubrinich C., Elliott A., Aung A. Medication-related anaphylaxis treated in hospital: Agents implicated, patient outcomes, and management lessons. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* 2018;27(9):1029–1033. DOI: 10.1002/pds.4587
- Кубанова А.А., Самцов А.В., Заславский Д.В. У истоков мировой дерматологии. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2011;87(3):162–173. [Kubanova A., Samtsov A., Zaslavsky D. The roots of international dermatology. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2011;87(3):162–173. DOI: 0.25208/vdv1049 (in Russian)]
- Токсидермия. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2016. URL: <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Toksidermiya.pdf> (дата доступа 06.12.2020). [Toksidermiya. Klinicheskie rekomendatsii MZ RF. 2016. URL: <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Toksidermiya.pdf> (Accessed Dec 06, 2020). (in Russian)]
- Schneider J.A., Cohen P.R. Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Concise Review with a Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions Emphasizing Supportive Measures. *Adv. Ther.* 2017;34(6):1235–1244. DOI: 10.1007/s12325-017-0530-y
- Dodiuk-Gad R.P., Chung W.H., Valeyrie-Allanore L., Shear N.H. Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2015;16(6):475–93. DOI: 10.1007/s40257-015-0158-0
- Letko E., Papaliodis D., Papaliodis G., Daoud Y., Ahmed A., Foster C. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2005;94(4):419–436. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)61112-x
- Goodman H. Nikolsky sign-page from notable contributors to the knowledge of dermatology. *AMA Arch. Derm. Syphilol.* 1953;68(3):334. DOI: 10.1001/archderm.1953.01540090096013
- Harr T., French L.E. Toxic epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* 2010;16(5):39. DOI: 10.1186/1750-1172-5-39
- Shegaonkar S.H. Bilateral panophthalmitis following toxic epidermal necrolysis: A case report. *Indian J. Ophthalmol.* 2020;68(3):538–540. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1208_19
- Hasegawa A., Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Res.* 2020;16(9):F1000 Faculty Rev-612. DOI: 10.12688/f1000research.24748.1
- Jun I., Kim J.H., Kim M.K., Yoon K.C., Joo C.K., Kinoshita S., Seo K.Y., Ueta M. Association of human antigen class I genes with cold medicine-related Stevens–Johnson syndrome with severe ocular complications in a Korean population. *Br. J. Ophthalmol.* 2019;103(4):573–576. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-313263
- Nicoletti P., Barrett S., McEvoy L., Daly A.K., Aithal G., Lucena M.I., Andrade R.J., Wadelius M., Hallberg P., Stephens C., Bjornsson E.S., Friedmann P., Kainu K., Laitinen T., Marson A., Molokhia M., Phillips E., Pichler W., Romano A., Shear N., Sills G., Tanno L.K., Swale A., Floratos A., Shen Y., Nelson M.R., Watkins P.B., Daly M.J., Morris A.P., Alfirevic A., Pirmohamed M. Shared Genetic Risk Factors Across Carbamazepine-Induced Hypersensitivity Reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019;106(5):1028–1036. DOI: 10.1002/cpt.1493
- Ke C.H., Chung W.H., Wen Y.H., Huang Y.B., Chuang H.Y., Tain Y.L., Wang Y.L., Wu C.C., Hsu C.N. Cost-effectiveness Analysis for Genotyping before Allopurinol Treatment to Prevent Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions. *J. Rheumatol.* 2017;44(6):835–843. DOI: 10.3899/jrheum.151476
- Jutkowitz E., Dubreuil M., Lu N., Kuntz K.M., Choi H.K. The cost-effectiveness of HLA-B*5801 screening to guide initial urate-lowering therapy for gout in the United States. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(5):594–600. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.10.009
- Correia O., Delgado L., Ramos J., Resende C., Torrinha J. Cutaneous T-Cell Recruitment in Toxic Epidermal Necrolysis: Further Evidence of CD8+ Lymphocyte Involvement. *Arch. Dermatol.* 1993;129(4):466–468. DOI: 10.1001/archderm.1993.01680250078010
- Paul C., Wolkenstein P., Adle H., Wechsler J., Garchon H.J., Revuz J., Roujeau J.C. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Brit. J. Dermatology.* 1996;134(4):710–714. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1996.tb06976.x
- Viard I., Wehrli P., Bullani R., Schneider P., Holler N., Salomon D., Hunziker T., Saurat J.H., Tschopp J., French L.E. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science.* 1998;16;282(5388):490–3. DOI: 10.1126/science.282.5388.490
- Nassif A., Bensussan A., Boumsell L., Deniaud A., Moslehi H., Wolkenstein P., Bagot M., Roujeau J.C. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004;114(5):1209–15. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.07.047
- Wei C., Chung W., Huang H., Chen Y., Hung S. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens–Johnson syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012;129(6):1562–1569.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.12.990
- Génin E., Schumacher M., Roujeau J., Naldi L., Liss Y., Kazma R., Sekula P., Hovnanian A., Mockenhaupt M. Genome-wide association study of Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Europe. *Orphanet J. Rare Dis.* 2011;6:52. DOI: 10.1186/1750-1172-6-52
- Borchers A., Lee J., Naguwa S., Cheema G., Gershwin M. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Autoimmun. Rev.* 2008;7(8):598–605. DOI: 10.1016/j.autrev.2008.06.004
- Frey N., Jossi J., Bodmer M., Bircher A., Jick S.S., Meier C.R., Spöndlin J. The Epidemiology of Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the UK. *J. Invest. Dermatol.* 2017;137(6):1240–1247. DOI: 10.1016/j.jid.2017.01.031
- Jang M.S., Lee J.Y., Kim J., Kim G.W., Kim B.K., Kim J.Y., Park H.W., Cho S.H., Min K.U., Kang H.R. Incidence of Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Nationwide Population-Based Study Using National Health Insurance Database in Korea. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165933. DOI: 10.1371/journal.pone.0165933
- Naegele D., Sekula P., Paulmann M., Mockenhaupt M. Incidence of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: results of 10 years from the German registry. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* 2017;26:3
- Hsu D., Brieve J., Silverberg N., Silverberg J. Morbidity and Mortality of Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in United States Adults. *J. Invest. Dermatol.* 2016;136(7):1387–1397. DOI: 10.1016/j.jid.2016.03.023
- Micheletti R.G., Chiesa-Fuxench Z., Noe M.H., Stephen S., Aleshin M., Agarwal A., Boggs J., Cardones A.R., Chen J.K., Cotliar J., Davis M.D.P., Dominguez A., Fox L.P., Gordon S., Hamrick R., Ho B., Hughey L.C., Jones L.M., Kaffenberger B.H., Kindley K., Kroshinsky D., Kwong B.Y., Miller D.D., Mostaghimi A., Musiek A., Ortega-Loayza A.G., Patel R., Posligua A., Rani M., Saluja S., Sharon V.R., Shinkai K., John J.S., Strickland N., Summers E.M., Sun N., Wanat K.A., Wetter D.A., Worswick S., Yang C., Margolis D.J., Gelfand J.M., Rosenbach M. Stevens–Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A Multicenter Retrospective Study of 377 Adult Patients from the United States. *J. Invest. Dermatol.* 2018;138(11):2315–2321. DOI: 10.1016/j.jid.2018.04.027

31. Теплюк Н.П., Кадырова З.С. Разнообразие клинических проявлений лекарственной токсидермии у больных, находившихся в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;3. [Teplyuk N.P., Kadyrova Z.S. Diversity of clinical manifestations of drug toxidermia in patients who were in the clinic of skin and sexually transmitted diseases named after V.A. Rakhmanova FGAOU at the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov Ministry of Health of Russia. *Modern problems of science and education*. 2019;3. (in Russian)]. DOI: 10.17513/spno.28900
32. Sekula P., Dunant A., Mockenhaupt M., Naldi L., Bouwes Bavinck J.N., Halevy S., Kardaun S., Sidoroff A., Liss Y., Schumacher M., Roujeau J.C. RegiSCAR study group. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J. Invest. Dermatol.* 2013;133(5):1197–204. DOI: 10.1038/jid.2012.510
33. Синдром Стивенса–Джонсона. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2016. URL: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017/Синдром%20Стивенса-Джонсона.KP228.docx (дата доступа 30.03.2020). [Sindrom Stivensa–Dzhonsona. *Klinicheskie rekomendatsii MZ RF*. 2016. URL: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017/Синдром Стивенса-Джонсона.KP228.docx (Accessed March 30, 2020). (in Russian)]
34. Abe R., Yoshioka N., Murata J., Fujita Y., Shimizu H. Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens–Johnson syndrome. *Ann. Intern. Med.* 2009;151(7):514–515. DOI: 10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00016
35. Hasegawa A., Shinkuma S., Hayashi R., Hama N., Watanabe H., Kinoshita M., Ogawa Y., Abe R. RIP3 as a diagnostic and severity marker for Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020;8(5):1768–1771.e7. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.01.006
36. Таирова Р.Т., Гайдина Т.А., Дворников А.С., Тазартукова А.Д., Лянг О.В. Сложности дифференциальной диагностики кожных проявлений при коронавирусной инфекции. *Вестник РГМУ*. 2020;(5):109–115. [Tairova R.T., Gaydina T.A., Dvornikov A.S., Tazartukova A.D., Lyang O.V. Difficulties in differential diagnosis of cutaneous manifestations in patients with coronavirus infection. *Bulletin of RSMU*. 2020;(5):102–107. (in Russian)]. DOI: 10.24075/brsmu.2020.062
37. Zimmermann S., Sekula P., Venhoff M., Motschall E., Knaus J., Schumacher M., Mockenhaupt M. Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017;153(6):514–522. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.5668
38. Terblanche A., Meyer J., Godman B., Summers R. Impact of a pharmacist-driven pharmacovigilance system in a secondary hospital in the Gauteng Province of South Africa. *Hosp. Pract.* 2018;46(4):221–228. DOI: 10.1080/21548331.2018.1510708
39. Schmiedl S., Rottenkolber M., Szymanski J., Drewelow B., Siegmund W., Hippus M., Farker K., Guenther I.R., Hasford J., Thuermann P.A. German Net of Regional Pharmacovigilance Centers (NRPC). Preventable ADRs leading to hospitalization - results of a long-term prospective safety study with 6,427 ADR cases focusing on elderly patients. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2018;17(2):125–137. DOI: 10.1080/14740338.2018.1415322
40. The Canadian Deprescribing Network. URL: <https://www.deprescribingnetwork.ca/canadian-deprescribing-network> (Accessed March 30, 2020)

Поступила 12.10.2020

Тишакова В.Э.¹, Ручкин Д.В.², Бондаренко А.В.³

РЕКОНСТРУКТИВНЫЙ ЭТАП ОПЕРАЦИИ ПОСЛЕ ПРОКСИМАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА

¹Филиал № 1 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, 107014, Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, 117997, Москва, Россия

³Военный госпиталь Минобороны России, 142110, Подольск, Россия

До настоящего времени отсутствует единое мнение относительно операции выбора при патологических изменениях проксимального отдела желудка, дистального отдела пищевода и области кардиоэзофагеального перехода. Помимо злокачественных новообразований и язвенной болезни показанием к выполнению проксимальной резекции с реконструкцией может являться рефрактерное течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и отсутствие какого-либо эффекта от первичной антирефлюксной операции. Для принятия решения о методе выбора хирургического лечения патологий дистального отдела пищевода и проксимального отдела желудка необходимо сравнение профилей эффективности и безопасности указанных методик по многим параметрам. Основными показателями, характеризующими эффективность реконструктивных операций после проксимальной резекции желудка, являются частота и тяжесть развития большой группы функциональных расстройств, характеризующихся как «болезни оперированного желудка», или «постгастрорезекционные расстройства». Предложено и изучено огромное количество различных конструкций анастомозов после проксимальной резекции желудка. Тем не менее беспристрастная оценка результатов применения этих соустий свидетельствует о том, что возлагаемые на них надежды в большинстве случаев не оправдались, что говорит о недостаточной освещенности данной проблемы в научной литературе, несмотря на сохраняющийся интерес хирургов.

Ключевые слова: проксимальная резекция желудка; реконструкция при проксимальной резекции желудка; антирефлюксная операция.

Для цитирования: Тишакова В.Э., Ручкин Д.В., Бондаренко А.В. Реконструктивный этап операции после проксимальной резекции желудка. *Клиническая медицина*. 2020;98(11–12):752–758.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-752-758>

Для корреспонденции: Тишакова Виктория Эдуардовна — врач — хирург-онколог; e-mail: tishakova21@gmail.com

Tishakova V.E.¹, Ruchkin D.V.², Bondarenko A.V.³

RECONSTRUCTIVE STAGE OF SURGERY AFTER CARDIECTOMY

¹Main Military Clinical Hospital named after Burdenko N.N. of the Ministry of Defense of the Russia, Branch № 1, 107014, Moscow, Russia

²Vishnevsky A.V. National Medical Research Center of Surgery, 117997, Moscow, Russia

³Military hospital of the Ministry of defense of the Russian Federation, 142110, Podolsk, Russia

There is no consensus regarding the operation of choice for pathological changes in the proximal stomach, distal esophagus and the area of the cardio-esophageal junction to the present day. In addition to malignancy and peptic ulcer disease, a refractory course of gastroesophageal reflux disease (GERD) and the absence of any effect from primary antireflux surgery may be an indication for performing cardiectomy with reconstruction. To make a choice of the surgical treatment for pathologies of the distal esophagus and proximal stomach method, it is necessary to compare the efficiency and safety profiles of these techniques in many parameters. The main indicators of the effectiveness of reconstructive operations after cardiectomy, are the frequency and severity of a large group of functional disorders characterized as “dumping syndrome” or “postgastrectomy syndrome”. A huge number of different types of anastomosis after cardiectomy has been proposed and studied. Nevertheless, an objective evaluation of the results of these anastomosis types’ use, indicates that the hopes placed on them did not come true in most cases. It indicates insufficient coverage of this problem in scientific literature, despite the continuing interest of surgeons.

Key words: cardiectomy; reconstruction stage after cardiectomy; antireflux surgery.

For citation: Tishakova V.E., Ruchkin D.V., Bondarenko A.V. Reconstructive stage of surgery after cardiectomy. *Klinicheskaya medicina*. 2020;98(11–12):752–758. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-752-758>

For correspondence: Victoriya E. Tishakova — doctor-oncologist-surgeon; e-mail: tishakova21@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 24.09.2020

Нерешенные вопросы и перспективы применения проксимальной резекции при заболеваниях кардиального отдела желудка

В случаях неопухолевого (язвы, малигнизированные язвы кардиального и субкардиального отделов, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — ГЭРБ) или ран-

него опухолевого поражения проксимального отдела желудка возможно выполнение проксимальной резекции (ПРЖ) (в англоязычной литературе чаще используется термин «проксимальная гастрэктомия» — ПГ) [1–7].

Показаниями к выполнению ПРЖ при злокачественных новообразованиях являются ранние формы адено-

карциномы кардиального, субкардиального отделов, а также области дна желудка, характеризующиеся экзофитной или же смешанной формой роста [3, 8–10].

С точки зрения лечения злокачественного поражения обе методики — и гастрэктомия, и проксимальная резекция — обладают одинаковой эффективностью, однако ряд авторов на протяжении многих лет полагают, что полное удаление желудка не имеет никаких клинических преимуществ, в то время как ПРЖ сопровождается возможностью частичного сохранения его физиологических функций [1, 11–19].

Рандомизированные исследования и метаанализы показали, что оптимальным объемом вмешательства на желудке и лимфатических коллекторах при раке кардии в настоящее время и в обозримом будущем является гастрэктомия или проксимальная резекция желудка с лимфодиссекцией D2 [20–22].

Н Pohl. и соавт. [23] проксимальную субтотальную резекцию желудка выполняли 7–15% больных раком желудка (РЖ). Показанием являлись небольшие аденокарциномы кардиального и субкардиального отделов и дна желудка (III тип по Siewert) экзофитной или смешанной формы роста. Операция включала удаление всей малой кривизны и верхней трети желудка с пересечением пищевода и формированием анастомоза между пищеводом и культей желудка, что сопровождается потерей пищевода-желудочного сфинктера, однако сохраняется пассаж по двенадцатиперстной кишке (ДПК).

Г.Д. Одишелашвили и соавт. [24] в эксперименте разработали способ проксимальной резекции желудка с использованием серозно-мышечно-подслизистого футляра, обеспечивающего хорошую герметичность эзофагогастроанастомоза, который также моделирует замыкательную функцию кардии, исключает рубцовый стеноз соустья, снижает развитие рефлюкс-эзофагита, обеспечивает надежный гемостаз зоны анастомоза.

И.Н. Лабунец и соавт. [25] по поводу рака кардиального отдела желудка и нижней трети пищевода (кардиоэзофагеальный рак) у 66 пациентов выполнили субтотальную проксимальную резекцию желудка с нижней третью пищевода по Осава–Гэрлоку с гастроэзофагопластикой. По поводу субтотального поражения желудка с переходом на пищевод в 125 случаях выполнялась экстирпация желудка с резекцией нижней трети пищевода по Осава–Гэрлоку с эзофагоэюнопластикой на длинной петле и анастомозом по Брауну или на отключенной петле по Ру.

У. Adachi и соавт. [26] 30 пациентам по поводу ранней стадии проксимального рака желудка выполнили проксимальную резекцию желудка. При реконструкции 16 пациентам из них была выполнена интерпозиция тощей кишки, а 14 — реконструкция желудочной трубкой, которая состояла из прямого анастомоза между пищеводом и остатком трубчатого желудка. Авторами сделан вывод, что раннюю стадию проксимального рака желудка можно успешно лечить с помощью проксимальной гастрэктомии, поскольку реконструкция желудочной трубкой является достаточно простой и безопасной операцией.

А.В. Прохоров и соавт. [27] 329 пациентам с гастроэзофагеальным раком выполнили трансплевральные резекции желудка и пищевода комбинированным лапароторакотомным доступом: 155 — гастрэктомия с резекцией нижней трети пищевода по Гэрлоку, 96 — проксимальную резекцию желудка с нижней третью пищевода по Гэрлоку, 78 — проксимальную резекцию желудка с субтотальной резекцией пищевода по Льюису.

По данным некоторых авторов [28], доля гастрэктомий в структуре реконструктивных операций, выполненных в 19 хирургических центрах Японии при раке проксимальной трети желудка, составляет более двух третей — 76,3%, в то время как на проксимальные резекции со всеми методами реконструкций приходится только 21,8% от общего числа хирургических вмешательств при данной нозологии.

Помимо злокачественных новообразований и язвенной болезни показанием к выполнению проксимальной резекции с реконструкцией может являться рефрактерное течение ГЭРБ, особенно при отсутствии эффекта или развитии осложнений после ранее выполненных хирургических коррекций [29].

Реконструкция пищевода-желудочного тракта после проксимальной резекции желудка и эволюция способов создания функционального пищевода-желудочного анастомоза

Формирование гастроэзофагоанастомоза во многом определяет не только непосредственный исход операции, но и качество жизни (КЖ) пациента [30]. Анастомоз должен обладать герметичностью, антирефлюксными свойствами, отсутствием склонности к стенозированию [31–34].

При выполнении проксимальных резекций кардиального отдела желудка восстановление непрерывности ЖКТ может осуществляться с применением прямого погружного эзофагогастроанастомоза [35]. Г.К. Жерлов и соавт. [36] проксимальную резекцию по поводу неонкологических заболеваний желудка (язва суб- и кардии) выполняли в двух вариантах: при первом в зоне пищевода-желудочного анастомоза формировали инвагинационный клапан из подслизисто-слизистой пищевода и желудка (рис. 1); при втором (рис. 2) с целью предупреждения прорезывания швов анастомоза в отдаленные сроки после операции и профилактики расправления клапана формировали дубликатуру мышечной оболочки на пищеводе.

Г.Ц. Дамбаев и С.А. Антипов [37] разработали в эксперименте и успешно применили в клинике методы формирования арефлюксных свисающих клапанных пищевода-кишечного и пищевода-желудочного анастомозов после операций гастрэктомии и проксимальной резекции желудка у 76 больных местнораспространенным раком желудка III стадии (рис. 3).

По мнению авторов, использование оригинального метода формирования арефлюксных свисающих клапанных анастомозов после гастрэктомии и проксимальной резекции желудка в сравнении с анастомозом двухрядным швом Альберта по стандартной методике

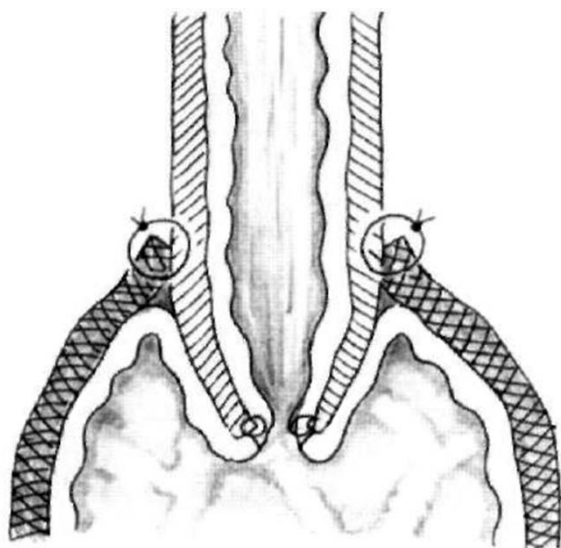


Рис. 1. Схема пищеводно-желудочного анастомоза (первый вариант) (Жерлов Г.К. и соавт., 2001)



Рис. 2. Схема пищеводно-желудочного анастомоза (второй вариант) (Жерлов Г.К. и соавт., 2001)

«конец-в-бок» значительно снижает послеоперационную летальность, улучшает ближайший послеоперационный период за счет уменьшения доли тяжелых осложнений и значительно улучшает отдаленный послеоперационный период.

Мысль о возможности кишечной аутопластики с целью замещения одного отдела пищеварительного тракта другим впервые сформулирована С. Nicoladoni (1887). Он высказал предположение о возможности кишечной пластики желудка [38], т.е. речь фактически шла о гастропластике. В 1919 г. Н. Kōrbl предложил использовать изолированную петлю тонкой кишки для замещения кардии при ее резекции [39]. В 1924 г. П.А. Куприянов [40] опубликовал разработанный им на трупах метод пластического замещения удаляемого при резекции пилорического отдела желудка отрезком тощей кишки на сосудистой ножке, анастомозированным в изоперисталь-

тическом направлении с культей желудка и двенадцатиперстной кишкой.

В 1926 г. этот принцип был использован А. Balog [41] для создания в эксперименте промежуточного резервуара между пищеводом и двенадцатиперстной кишкой при гастрэктомии. Ему принадлежит термин «искусственный желудок».

Внедрению в клиническую практику этих операций способствовали работы Е.И. Захарова, который впервые в 1938 г. применил в клинике гастропластику по методике, разработанной П.А. Куприяновым [42, 43] (рис. 4).

В 1955 г. американские хирурги К.А. Merendino и D.H. Dillard опубликовали результаты экспериментальных операций, выполненных на 30 собаках. Авторы предложили при выполнении проксимальной резекции желудка с иссечением кардиального жома производить интерпозицию изоперистальтического сегмента тощей

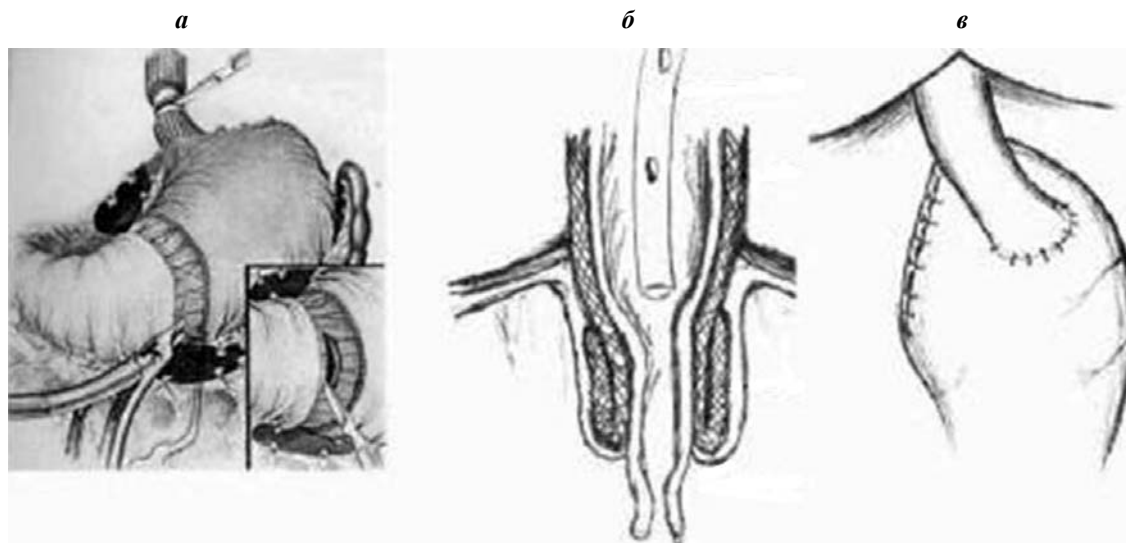


Рис.3. Схема формирования арефлюксного клапанного свисающего пищеводно-желудочного анастомоза:

а — проксимальная резекция желудка; б — схема арефлюксного свисающего клапанного анастомоза; в — общий вид операции (Дамбаев Г.Ц., 2010)

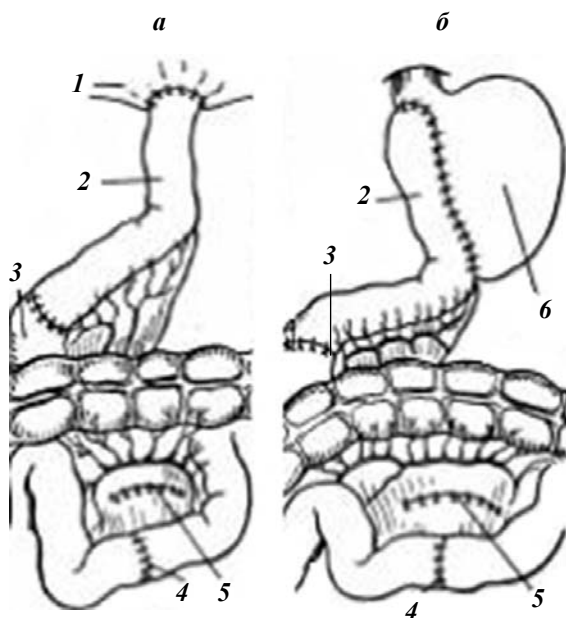


Рис. 4. Схема гастројеюнопластики по Куприянову–Захарову: непрерывность кишки в месте взятого трансплантата восстанавливают анастомозом «конец-в-конец», а мобилизованный сегмент тощей кишки на сосудистой ножке через окно в *mesocolon* перемещают в верхний этаж брюшной полости и в изоперистальтическом направлении анастомозируют при гастрэктомии с пищеводом (а), при резекции желудка с культей желудка (б) и с двенадцатиперстной кишкой «конец-в-конец»:

1 — диафрагма; 2 — трансплантат; 3 — двенадцатиперстная кишка; 4 — линия анастомоза на тонкой кишке после выкраивания трансплантата; 5 — зашитое отверстие брыжейки поперечной ободочной кишки; 6 — культя желудка

кишки с формированием эзофагојеюно- и гастројеюноанастомозов [44] (рис. 5). Авторы сделали вывод, что разработанная ими методика полностью соответствует имевшимся показаниям, обеспечивает восстановление непрерывности ЖКТ в нормальной последовательности, позволяет удалять только пораженные участки, сопровождается небольшой кровопотерей и хорошо переносится даже пациентами старшего возраста.

Эта операция заняла место в арсенале реконструктивных вмешательств на кардиальном отделе желудка и дистальном отделе пищевода [4, 28, 45–49], в том числе и с применением лапароскопической техники [50].

Сложность операции Merendino и Dillard, требующая высокой технической подготовки, и все еще неприемлемая послеоперационная смертность стали сдерживающими факторами и проблемой для многих хирургов. Поэтому рядом исследователей [51] представлено три модификации оригинальной методики без изменения основной концепции операции Merendino. Эти модификации отличались от оригинальной методики тремя основными способами: более длинным изоперистальтическим сегментом тощей кишки, терминолатеральным механическим эзофагојеюноанастомозом и размещением эзофагојеюноанастомоза на задней стенке желудка. Авторы сделали вывод, что операция Merendino, упрощенная этими модификациями, заслуживает более частого применения при лечении рецидивирующих стриктур и других доброкачественных поражений, требующих резекции дистального отдела пищевода и кардии.

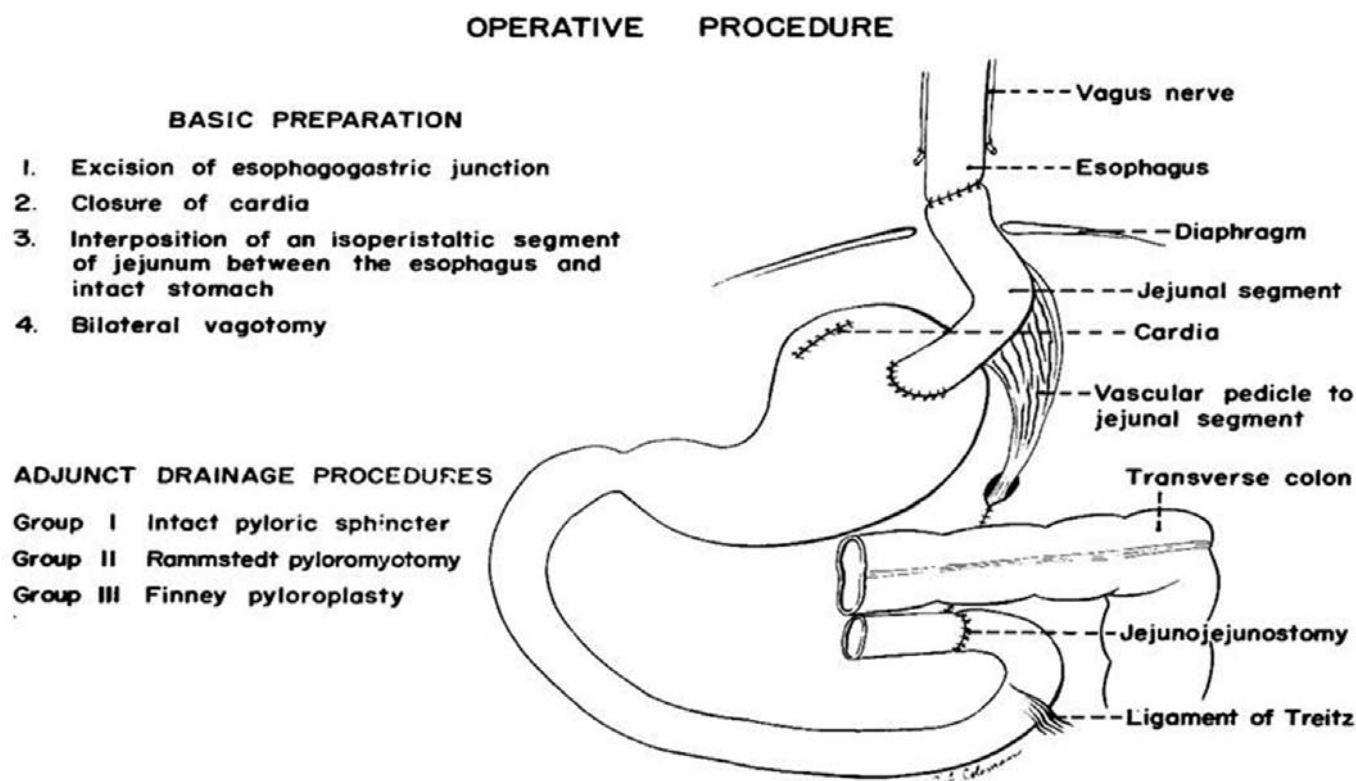


Рис. 5. Интерпозиция изоперистальтического сегмента тощей кишки с формированием эзофагојеюно- и гастројеюноанастомозов (Merendino K.A. et al., 1955)

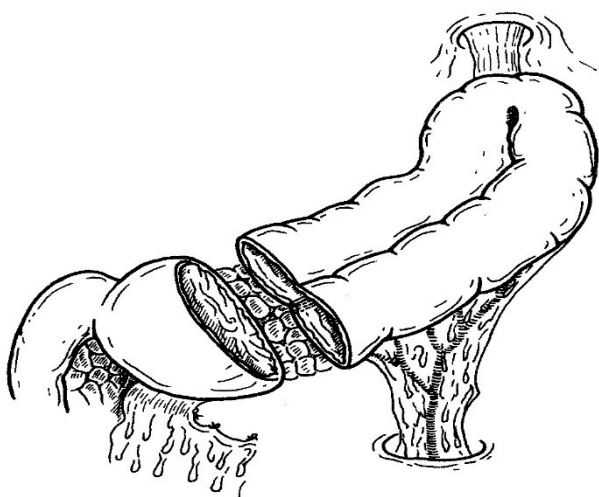


Рис. 6. Схема реконструкции с «еюнальным карманом» (по Takeshita K. et al., 1997)

Ряд авторов продемонстрировал реконструкцию ЖКТ после проксимальной резекции желудка с использованием «двустволки» тощей кишки, или «еюнального кармана» (в англоязычной литературе – jejunal pouch) [52–59] (рис. 6).

Вместе с тем на 10-м конгрессе, посвященном изучению рака желудка (Верона, 2013 г.), были представлены результаты нескольких сравнительных исследований, которые не подтверждают достоверное улучшение функциональных результатов в отдаленном периоде после операции при формировании кишечной вставки [8]. В то же время при интерпозиции кишечного сегмента удлиняется и усложняется операция, повышается риск возникновения послеоперационных осложнений [8].

Представленные литературные данные показывают, что основным фактором, влияющим на послеоперационные функции ЖКТ, являются методы реконструкции. Проксимальная гастрэктомия сохраняет частичный дистальный отдел желудка и его функции, а основными методами реконструкции, используемыми в настоящее время, являются эзофагогастростомия (передняя и задняя стенки желудка) и интерпозиция тощей кишки (одиночный тракт, двойной тракт и интерпозиция с тощей сумкой) [61, 62].

Таким образом, к настоящему времени отсутствуют однозначные доказательства превосходства какого-либо из методов реконструкции пищеводно-желудочного тракта после проксимальной резекции желудка. Для принятия решения о методе выбора хирургического лечения патологий дистального отдела пищевода и проксимального отдела желудка необходимо сравнение профилей эффективности и безопасности указанных методик по многим параметрам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Полоцкий Б.Е., Стилиди И.С., Левицкий А.В., Будурова М.Д., Мочальникова В.В. Результаты хирургии раннего рака желудка. *Вестник московского онкологического общества*. 2008;9:1–4. [Davydov M.I., Turkin I.N., Polotsky B.E., Stilidi I.S., Levitsky A.V., Budurova M.D., Mochalnikova V.V. Results of surgery for early gastric cancer. *Bulletin of Moscow society of clinical Oncology*. 2008;9:1–4. (in Russian)]
2. Adachi Y. Proximal Gastrectomy and Gastric Tube Reconstruction for Early Cancer of the Gastric Cardia / Adachi Y., Katsuta T., Aramaki M., Morimoto A., Shiraishi N., Kitano S. *Dig. Surg.* 1999;16(6):468–470.
3. Amenabar A., Hoppe T., Jobe B.A. Surgical Management of Gastroesophageal Junction Tumors. *Semin. Radiat. Oncol.* 2013; 23(1):16–23.
4. Hiki N., Nunobe S., Kubota T., Jiang X. Function-Preserving Gastrectomy for Early Gastric Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2013;20(8):2683–2692. DOI: 10.1245/S10434-013-2931-8
5. Ichikawa D. Esophagogastronomy reconstruction after limited proximal gastrectomy / Ichikawa D., Ueshima Y., Shirono K., Kan K., Shioaki Y., Lee C.J., Hamashima T., Deguchi E., Ikeda E., Mutoh F., Oka T., Kurioka H. *Hepatogastroenterology*. 2001; 48(42):1797–801
6. Wang S., Lin S., Wang H., Yang J., Yu P., Zhao Q., Li M. Reconstruction methods after radical proximal gastrectomy: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(11):e0121.
7. Zapletal C., Heesen Ch., Origer J., Pauthner R., Pech O., Ell Ch. Quality of Life After Surgical Treatment of Early Barrett's Cancer: A Prospective Comparison of the Ivor-Lewis Resection Versus the Modified Merendino Resection. *World J. Surg.* 2014;38(6):1444–1452.
8. Чайка А.В., Хомяков В.М., Рябов А.Б. Функциональные последствия операций по поводу злокачественных опухолей желудка: профилактика, диагностика и лечение пострезекционных нарушений. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2018;28(3):4–17. [Chaika A.V., Khomyakov V.M., Ryabov A.B. Functional consequences operations for malignant tumors of the stomach: the prevention, diagnosis and treatment of post-resection disorders. *Ros. Sib. of Gastroenterology. Hepatol. Coloproctol.* 2018;28(3):4–17. (in Russian)]
9. Fox M.P., Berkel V. Management of gastroesophageal junction tumors. *Surg. Clin. North Am.* 2012;92;5:1199–1212.
10. Jung D.H. et al. Proximal Gastrectomy for Gastric Cancer. *J. Gastric Cancer*. 2015;15(2):77.
11. Янкин А.В. Современная хирургия рака желудка. *Практическая онкология*. 2009;10(1):12–19. [Yankin A.V. Modern surgery of gastric cancer. *Practical Oncology*. 2009;10(1):12–19. (in Russian)]
12. Isobe T. et al. Reconstruction Methods and Complications in Proximal Gastrectomy for Gastric Cancer, and a Comparison with Total Gastrectomy. *Kurume Med. J.* 2014;61(1.2):23–29.
13. Jung D.H. et al. Proximal Gastrectomy for Gastric Cancer. *J. Gastric Cancer*. 2013;15(2):77.
14. Katai H. et al. Long-term outcome after proximal gastrectomy with jejunal interposition for suspected early cancer in the upper third of the stomach. *Br. J. Surg.* 2010;97(4):558–562.
15. Nomura E., Okajima K. Function-preserving gastrectomy for gastric cancer in Japan. *World J. Gastroenterol.* 2016;22(26):5888–95.
16. Park D.J. et al. Laparoscopic Proximal Gastrectomy as a Surgical Treatment for Upper Third Early Gastric Cancer. *Korean J. Gastroenterol.* 2017;70(3):134.
17. Pu Y.W. et al. Proximal gastrectomy versus total gastrectomy for proximal gastric carcinoma. A meta-analysis on postoperative complications, 5-year survival, and recurrence rate. *Saudi Med. J.* 2013;34(12):1223–8.
18. Saito T. et al. Current status of function-preserving surgery for gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(46):17297.
19. Sato Y. et al. Can proximal Gastrectomy Be Justified for Advanced Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction? *J. Gastric Cancer*. 2018;18(4):339.
20. Degiuli M., Sasako M., Ponti A. Italian Gastric Cancer Study Group. Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer. *Br. J. Surg.* 2010;97 (5):643–9.
21. Sasako M., Sano T., Yamamoto S., Kurokawa Y. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:453–62.
22. Yonemura Y., Wu C.C., Fukushima N., Honda I. et al. East Asia Surgical Oncology Group. Operative morbidity and mortality

- after D2 and D4 extended dissection for advanced gastric cancer: a prospective randomized trial conducted by Asian surgeons. *Hepatogastroenterology*. 2006;53(69):389–94.
23. Pohl H., Sirovich B., Welch H.G. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(6).
24. Одишелашвили Г.Д., Сергеев Д.А. Футлярный эзофагогастроанастомоз при проксимальной резекции желудка. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2007;9(1):58. [Odishelashvili G. D., Sergeev D. A. Case esophagogastric anastomosis in proximal gastric resection. *Journal of scientific articles «Health and Education in the XXI century»*. 2007;9(1):58. (in Russian)]
25. Лабунец И.Н., Прохоров А.В., Шепетько М.Н., Максимчик С.В., Мавричев В.Ю., Жилко А.А. Непосредственные результаты хирургического лечения рака пищевода и гастроэзофагеального рака. *Военная медицина*. Издательство: Белорусский государственный медицинский университет (Минск). 2012;1(22):94–98. [Labunets I.N., Prokhorov A.V., Shepetko M.N., Maksimchik S.V., Mavrichiev V.Yu., Zhilko A.A. Immediate results of surgical treatment of esophageal cancer and gastroesophageal cancer. *Military medicine*. Publishing house: Belarusian State Medical University (Minsk). 2012;1(22):94–98. (in Russian)]
26. Adachi Y., Katsuta T., Aramaki M., Morimoto A., Shiraishi N., Kitano S. Proximal Gastrectomy and Gastric Tube Reconstruction for Early Cancer of the Gastric Cardia. *Dig. Surg.* 1999;16(6):468–470.
27. Прохоров А.В., Лабунец И.Н., Шепетько М.Н., Мавричев В.Ю., Матылевич А.С. Отдаленные результаты лечения гастроэзофагеального рака. *Новости хирургии*. 2016;24(3):269–274. [Prokhorov A.V., Labunets I.N., Shepetko M.N., Mavrichiev V.Yu., Matylevich A.S. Remote results of treatment of gastroesophageal cancer. 2016;24(3):269–274. (in Russian)]
28. Wang S. et al. Reconstruction methods after radical proximal gastrectomy: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(11):e0121.
29. Analatos A., Bonavina L. Evaluation of resection of the gastroesophageal junction and jejunal interposition (Merendino procedure) as a rescue procedure in patients with a failed redo antireflux procedure. A single-center experience. *BMC Surg.* 2018;18(1):70.
30. Ospanov M., Olkhovik Yu., Rustemov D., Utebaev R. Replacement of the esophagus the stomach with forming invaginated antireflux mechanism at the child with VATER association. *J. Clin. Med. Kaz.* 2016;3(41):30–33. DOI: 10.23950/1812-2892-2016-3-30-33.
31. Gupta Devendra K., Sharma S., Agarwal G. et al. Esophageal replacement in the neonatal period in infants with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J. Pediatr. Surg.* 2007;42.9:1471–1477.
32. Hanverdiev R.A., Razumovskij A. Sravnitel'ny jobzor metodo v plastiki pishhevoda u detej s atreziej pishhevoda. *Detskaja hirurgija*, 2012;2:47–50.
33. Pedersen J.C., Klein R.L., Andrews D.A. Gastric tube as the primary procedure for pure esophageal atresia. *J. Pediatr. Surg.* 1996;31(9):1233–1235.
34. Shaw-Smith Charles. Oesophageal atresia, tracheo-oesophageal fistula, and the VACTERL association: review of genetics and epidemiology. *Journal of medical genetics*. 2006;43.7:545–554.
35. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Евдокимов Л.В. Хирургическое лечение рака желудка: непосредственные результаты, закономерности развития рецидивов и метастазов. *Онкология им. П.А. Герцена*. 2013;2(2):4–8. [Berdov B.A., Skoropad V.Yu., Evdokimov L.V. Surgical treatment of gastric cancer: immediate results, patterns of development of relapses and metastases. *Oncology named after P.A. Herzen*. 2013;2(2):4–8. (in Russian)]
36. Жерлов Г.К., Кошель А.П., Ефимов Н.П., Аутлев К.М. Проксимальная резекция при заболеваниях кардиального отдела желудка. *Хирургия*. [Zherlov G.K., Koshel A.P., Efimov N.P., Outlev K.M. Proximal resection in diseases of the cardiac department of the stomach. *Surgery*. 2001;4:17. (in Russian)]
37. Дамбаев Г.Ц., Антипов С.А. Клинические результаты хирургического лечения рака желудка с формированием арефлюксного свисающего клапанного пищеводно-кишечного /пищеводно-желудочного анастомоза. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2010;9(3):44–48. [Dambaev G.Ts., Antipov S.A. Clinical results of surgical treatment of gastric cancer with the formation of areflux hanging valve esophageal-intestinal / esophageal-gastric anastomosis. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2010;9(3):44–48.2010. (in Russian)]
38. Шалимов А.А., Саенко В.Ф. Хирургия желудка и двенадцатиперстной кишки. Киев: *Здоровье*, 1972:218. [Shalimov A.A., Saenko V.F. Surgery of the stomach and duodenum. Kiev: *Zdorovye*, 1972:218. (in Russian)]
39. Волобуев Н.Н., Воронов Н.В., Каминский И.В. и др. Хирургические болезни (под ред. проф. В.В. Жебровского). Симферополь, 2008:133. [Volobuev N.N., Voronov N.V., Kaminsky I.V. et al. Surgical diseases (ed. by prof. V.V. Zhebrovsky). Simferopol, 2008:133. (in Russian)]
40. Куприянов П.А. Пластика пилорической части желудка при помощи тонкой кишки. *Новый хирургический архив*. 1924;6(1):49–54. [Kupriyanov P.A. Plastic surgery of the pyloric part of the stomach with the help of small intestine. *New surgical archive*. 1924;6(1):49–54. (in Russian)]
41. Balog A. Bildung eines Ersatzmagens bei der volligen Magenentfernung. *Zbl. Chir.* 1926:2581.
42. Захаров Е.И. К вопросу о резекции желудка по новой методике. Протоколы хирургического общества Пирогова в Ленинграде 18 декабря 1938 г. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 1939;58(1):75. [Zakharov E.I. On the question of gastric resection by a new method. Protocols of the Pirogov Surgical Society in Leningrad on December 18, 1938. *Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov*. 1939;58(1):75. (in Russian)]
43. Захаров Е.И., Захаров А.Е. Тонкокишечная пластика при гастрэктомии и резекции желудка. М.: Гос. изд. Мед. литературы. 1962:167. [Zakharov E.I., Zakharov A.E. Enteric plastic gastrectomy and resection of the stomach. M.: GOS. ed. melicertus. 1962:167. (in Russian)]
44. Merendino K.A., Dillard D.H. The concept of sphincter substitution by an interposed jejunal segment for anatomic and physiologic abnormalities at the esophagogastric junction; with special reference to reflux esophagitis, cardiospasm and esophageal varices. *Ann. Surg.* 1955;142:486–506.
45. Gutschow C., Schröder W. Vagus-preserving merendino-procedure for early carcinoma of the gastroesophageal junction. *Article in The Chinese-German Journal of Clinical Oncology*. 2004;3(4):226–228. DOI: 10.1007/s10330-004-0331-z
46. Linke G.R., Borovicka J., Tutuian R., Warschkow R. Altered Esophageal Motility and Gastroesophageal Barrier in Patients with Jejunal Interposition After Distal Esophageal Resection for Early Stage Adenocarcinoma. *J. Gastrointestinal Surg.* 2007;11(10):1262–7. DOI: 10.1007/s11605-007-0213-0
47. McCulloch P. The role of surgery in patients with advanced gastric cancer. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2006;20:767–787.
48. Obeidat F.W., Lang R.A., Ohe F.L., Graeb C. et al. Esophageal Leiomyomatosis Combined With Intrathoracic Stomach and Gastric Volvulus. *JSLs*. 2009;13:425–429.
49. Staiger W.I. et al. The Merendino procedure following preoperative imatinib mesylate for locally advanced gastrointestinal stromal tumor of the esophagogastric junction. *World J. Surg. Oncol.* 2008;4(6):37.
50. Pring C., Dexter S.A. laparoscopic vagus-preserving Merendino procedure for early esophageal adenocarcinoma. *Surg. Endosc.* 2010;24(5):1195–9. DOI: 10.1007/s00464-009-0736-4
51. Gerzic Z.B. Modification of the Merendino procedure. *Dis. Esophagus*. 1997;10(4):270–5.
52. Wei Chen, Xumian Jiang, Hui Huang, Zao Ding, Chihua Li, Mianxu Jiang. Jejunal pouch reconstruction after total gastrectomy is associated with better short-term absorption capacity and quality of life in early-stage gastric cancer patients. *BMC Surgery*. 2018;18. DOI:10.1186/s12893-018-0397-0
53. Hoshikawa T. et al. Proximal gastrectomy and jejunal pouch interposition: Evaluation of postoperative symptoms and gastrointestinal hormone secretion. *Oncol. Rep.* 2001;8(6):1293–1299.
54. Nakamura M., Yamaue H. Reconstruction after proximal gastrectomy for gastric cancer in the upper third of the stomach: a review of the literature published from 2000 to 2014. *Surg. Today*. 2016;46(5):517–527.
55. Namikawa T. et al. Impact of jejunal pouch interposition reconstruction after proximal gastrectomy for early gastric cancer on quality of life: short- and long-term consequences. *Am. J. Surg.* 2012;204(2):203–209.
56. Senmaru N., Morita T., Miyasaka Y., Fujita M., Kato H. Comparative studies between jejunal interposition and jejunal pouch interposition after proximal gastrectomy. *The Japanese J. Gastroenterological Surg.* 1999;32(10):2309–2313.
57. Takagawa R. et al. A Pilot Study Comparing Jejunal Pouch and Jejunal Interposition Reconstruction after Proximal Gastrectomy. *Dig. Surg.* 2010;27(6):502–508.

58. Takeshita K. et al. Proximal gastrectomy and jejunal pouch interposition for the treatment of early cancer in the upper third of the stomach: surgical techniques and evaluation of postoperative function. *Surgery*. 1997;121(3):278–86.
59. Takeshita K., Sekita Y., Tani M. Medium- and Long-Term Results of Jejunal Pouch Reconstruction After a Total and Proximal Gastrectomy. *Surg. Today*. 2007;37(9):754–761.
60. Yoo C.H. et al. Proximal Gastrectomy Reconstructed by Jejunal Pouch Interposition for Upper Third Gastric Cancer: Prospective Randomized Study. *World J. Surg.* 2005;29(12):1592–1599.
61. Masuzawa T., Takiguchi S., Hirao M. et al. Comparison of perioperative and long-term outcomes of total and proximal gastrectomy for early gastric cancer: a multi-institutional retrospective study. *World J. Surg.* 2014;38(5):1100–1106.
62. Tao K., Dong J.-H. Phase I Clinical Research of Jejunal Interposition in Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction II/III Proximal Gastrectomy. *Hindawi Publishing Corporation Gastroenterology Research and Practice Volume*. 2016;1639654:6. DOI: 10.1155/2016/1639654

Поступила 24.09.2020

Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Горбачева Е.Е.

ЭКТОПИЧЕСКИЕ ЖИРОВЫЕ ОТЛОЖЕНИЯ КАК ФАКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 400131, Волгоград, Россия

Обзор посвящен оценке влияния эктопических жировых отложений на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). На сегодняшний день НАЖБП — наиболее распространенное хроническое заболевание печени в большинстве стран мира. Ряд исследований подтвердил важную роль НАЖБП в формировании и прогрессировании ССЗ, что проявляется повышением рисков сердечно-сосудистых событий у пациентов с НАЖБП по Фрамингемской шкале. На сегодняшний день все больше подтверждений находит мнение, что НАЖБП должна быть признана в качестве независимого фактора риска развития ССЗ, помимо других метаболических нарушений. Одним из возможных механизмов взаимосвязи НАЖБП и ССЗ является паракринная активность висцеральной жировой ткани; обсуждается возможность наличия локальных эффектов различных эктопических отложений висцерального жира. Не вызывает сомнения тот факт, что в формировании гепатокардиального континуума важную роль играет эпикардальная жировая ткань. Появляется все больше работ, оценивающих влияние и других эктопических депо на развитие ССЗ у пациентов с НАЖБП. В статье приведен анализ публикаций, посвященных вопросам взаимосвязи жировых эктопических депо и рисков ССЗ у пациентов с НАЖБП. Поиск статей осуществлялся в базах данных MedLine и PubMed на английском и русском языках. В обзор вошли статьи, опубликованные с 2000 по 2020 г.

Ключевые слова: обзор; неалкогольная жировая болезнь печени; эпикардальная жировая ткань; периваскулярная жировая ткань; жировые отложения в почках; риск сердечно-сосудистых осложнений.

Для цитирования: Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Горбачева Е.Е. Эктопические жировые отложения как фактор сердечно-сосудистого риска у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Клиническая медицина*. 2020;98(11–12): 759–765. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-759-765>

Для корреспонденции: Туркина Светлана Владимировна — д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней; e-mail: turkina.vlg@gmail.com

Statsenko M.E., Turkina S.V., Tyshchenko I.A., Gorbacheva E.E.

ECTOPIC FAT DEPOTS AS A FACTOR OF CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Volgograd State Medical University
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 400131, Volgograd, Russia

The review represents evaluation of the ectopic fatty depots effect on the development of cardiovascular diseases (CVD) in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Nowadays, NAFLD is the most common cause of chronic liver disease in most countries of the world. A number of studies have confirmed the important role of NAFLD in the formation and progression of CVD, which is manifested by an increased risk of cardiovascular events in patients with NAFLD according to Framingham Risk Score. The statement that NAFLD should be recognized as an independent risk factor for CVD, in addition to other metabolic disorders, is often confirmed. One of the possible mechanisms of interrelation between NAFLD and CVD is the paracrine activity of visceral adipose tissue; the possibility of local effects of various ectopic depots of visceral fat is being discussed. There is no doubt that epicardial adipose tissue plays an important role in the formation of the hepato-cardiac continuum. There are more and more studies evaluating the effect of other ectopic depots on the development of CVD in patients with NAFLD. The article provides an analysis of publications devoted to the interrelation between fatty ectopic depots and CVD risks in patients with NAFLD. MedLine and PubMed databases in English and Russian languages were used for the search. The review includes articles published from 2000 to 2020.

Key words: review; non-alcoholic fatty liver disease; epicardial adipose tissue; perivascular adipose tissue; fatty depots in the kidneys; risk of cardiovascular complications.

For citation: Statsenko M.E., Turkina S.V., Tyshchenko I.A., Gorbacheva E.E. Ectopic fat depots as a factor of cardiovascular risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(11–12):759–765. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-759-765>

For correspondence: Svetlana V. Turkina — MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine; e-mail: turkina.vlg@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Statsenko M.E., <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>
Turkina S.V., <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>
Tyshchenko I.A., <https://orcid.org/0000-0002-3046-7264>
Gorbacheva E.E., <https://orcid.org/0000-0001-7367-7248>

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — наиболее распространенное хроническое заболевание печени как в Европе, так и в Соединенных Штатах. Распространенность НАЖБП приближается к 25–38% [1, 2]. Исследование DIREG 2 показало, что общая распространенность НАЖБП по России составила 37,3% [3].

В основе НАЖБП лежит простой стеатоз, вызванный накоплением триглицеридов (ТГ) в печени, за которым следует неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) с воспалением, фиброзом и повреждением печени, в конечном итоге развивается цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Не вызывает сомнений взаимосвязь НАЖБП с внепеченочными патологиями — сердечно-сосудистыми заболеваниями (наиболее распространенной причиной смерти пациентов с НАЖБП), сахарным диабетом (СД), хронической болезнью почек, синдромом поликистозных яичников, псориазом, синдромом обструктивного апноэ [4]. Тесная связь НАЖБП с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа обусловлена общими патогенетическими механизмами, в основе которых лежит резистентность к инсулину с развитием других метаболическими нарушений.

На сегодняшний день доказана связь между НАЖБП и сердечно-сосудистыми заболеваниями: пациенты с НАЖБП имеют более высокий риск сердечно-сосудистых событий по Фрамингемской шкале — 16,0 и 12,7% у мужчин, 6,7 и 4,6% у женщин [5].

Метаанализ 34 исследований (164 494 участника), опубликованных в период с 1965 по 2015 г., продемонстрировал, что НАЖБП была независимым фактором риска возникновения сердечно-сосудистых событий [6]. Продолжается дискуссия о причинно-следственной связи между НАЖБП и ССЗ, многие исследования показали, что НАЖБП является одной из основных движущих сил для ССЗ и должна быть признана в качестве независимого фактора риска развития ССЗ, помимо других метаболических нарушений. Предполагаются различные механизмы этой взаимосвязи, одним из которых является паракринная активность висцерального жира. Кроме этого, обсуждаются локальные эффекты различных эктопических отложений висцерального жира.

Висцеральная жировая ткань (ВЖТ) — это гормонально активный эндокринный орган, обладающий уникальными биохимическими характеристиками. Он секретирует провоспалительные цитокины, адипокины и гормоны, которые влияют на некоторые нормальные и патологические процессы, включая воспаление и инсулинорезистентность (ИР).

Эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) — особая форма висцерального жира, депонированная вокруг сердца, осуществляющая множество физиологических функций (рис. 1).

Сегодня не вызывает сомнений то, что в формировании гепатокардиального континуума при

НАЖБП (рис. 2, см. на 2-й странице обложки) важную роль играет и ЭЖТ. Доказано, что увеличение толщины ЭЖТ тесно связано с такими факторами сердечно-сосудистого риска, как метаболический синдром (МС) и ИР, что ведет к увеличению риска развития и неблагоприятного прогноза коронарной болезни сердца при НАЖБП [10–12].

Обнаружено, что объем эпикардиального жира является независимым прогностическим фактором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий даже у бессимптомных пациентов, в том числе после учета таких факторов, как показатель уровня коронарного кальция, показатель риска по Фрамингемской шкале и ИМТ [14]. Это может быть связано с тем, что при наличии такого фактора риска ССЗ, как ожирение, жировая ткань характеризуется повышенной инфильтрацией макрофагами, лимфоцитами и тучными клетками. Многие провоспалительные цитокины и адипокины, которые могут действовать непосредственно на кардиомиоцит, активизируются у пациентов при ожирении, способствуя появлению различных осложнений, связанных с основным заболеванием [15, 16]. Кроме этого, показано, что провоспалительные цитокины ЭЖТ запускают механизм сосудистого воспаления, способствуя развитию нестабильности атеросклеротической бляшки и развитию острого коронарного синдрома (ОКС) [17].

Следует отметить, что в ряде исследований установлена связь между НАЖБП и эпикардиальным жиром. Так, по данным исследования G. Iacobellis и соавт. (2014), толщина эпикардиального жира у пациентов с НАЖБП и ожирением была достоверно больше, чем у пациентов без НАЖБП, пропорционально нарастая по мере утяжеления стеатоза печени по данным ультразвуковой оценки [18].

L. Wolff и соавт. оценили 2351 субъекта из популяционного Роттердамского исследования и по-

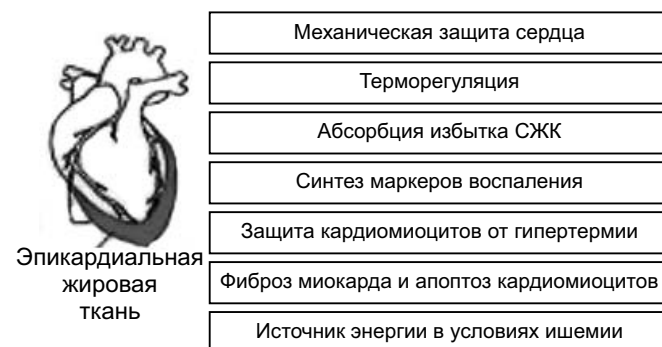


Рис. 1. Роль эпикардиальной жировой ткани в физиологии сердца [7].

Особенности структуры ЭЖТ (больше количество адипоцитов, повышенное содержание насыщенных жирных кислот, высокая экспрессия различных цитокинов, таких как нейротрофический фактор мозга (BDNF), костный морфогенный белок-4, интерлейкины (IL)-1, IL-6, IL-17, моноцитарный хемоаттрактант-белок (MCP)-1, оментин и фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), отличаются от других жировых депо и определяют высокий провоспалительный потенциал ЭЖТ, тесно связанный с дисфункцией висцерального жира [8, 9]

казали, что пропорциональное увеличение объема жира в печени связано с увеличением ЭЖТ, а также кальцификации коронарных артерий независимо от традиционных факторов риска ССЗ [19]. Также есть данные, что существует тесная связь между толщиной эпикардального жира и развитием резистентности к инсулину [20], что позволяет использовать данный показатель как ранний маркер инсулинорезистентности.

Интересны результаты работы A.L. Fracanzani и соавт. (2016), которые продемонстрировали, что у пациентов с НАЖБП (диагноз устанавливался при проведении ультразвукового обследования, по данным биопсии печени) накопление ЭЖТ идет параллельно увеличению жировой ткани печени. Кроме того, отмечено, что субклиническое повреждение сосудов, определяемое как увеличение толщины интима–медиа сонных артерий, коррелирует с выраженностью стеатоза печени. Обращает на себя внимание отмеченные корреляционные связи между выраженностью ЭЖТ и проявлениями тяжести воспалительных изменений в печени у пациентов с НАЖБП, что, по мнению авторов, подтверждает гипотезу о том, что цитокины/адипоцитокينات, секретируемые эпикардальной жировой тканью, действуя как паракринная ткань, способствуют не только местному воспалению в сосуде, но и печени. Проведенный многомерный анализ определил толщину ЭЖТ ≥ 6 мм как пороговую для выявления пациентов с НАЖБП, имеющих более высокий риск тяжелого поражения сосудов и печени. Это значение может представлять собой инструмент как для выявления субъектов, требующих более интенсивного подхода к диагностике состояния печени и сосудов и последующего наблюдения, так и для стратификации сердечно-сосудистого риска в общей популяции [21].

Адипокины ЭЖТ играют важную роль в реализации нормальных электрофизиологических механизмов, влияя на активность оксидазы миокарда NADPH, которая является одним из критических факторов, определяющим развитие атриальной фибрилляции. Фиброзно-жировые инфильтраты ЭЖТ в субэпикарде могут нарушать электромеханические свойства миокарда, вызывая нарушения сердечного ритма [22–25]. Кроме этого, показано, что ЭЖТ содержит большое количество адипокинов с профибротическими эффектами (тромбоспондин-2, фактор роста эндотелия сосудов, активин А, TGF- β 1 и различные изоформы матриксных металлопротеинов), способствующих развитию кардиальной патологии.

Периваскулярная жировая ткань является не менее значимым жировым депо для оценки сердечно-сосудистого риска при ожирении и НАЖБП.

Периваскулярная жировая ткань (ПЖТ) — часть сосудистой стенки, регулирующая эндоваскулярный гомеостаз, работу эндотелия и гладкомышечной

мускулатуры. В состав периваскулярной жировой ткани могут входить как белые, так и бурые адипоциты, их соотношение определяется локализацией сосуда [26]. Помимо адипоцитов, периваскулярная жировая ткань содержит все остальные компоненты стромально-сосудистой фракции, присущие жировой ткани: фибробласты, макрофаги, лимфоциты, мезенхимальные стволовые клетки. Внеклеточный матрикс представлен коллагеном, ламинином и фибронектином. В состав периваскулярной жировой ткани крупных сосудов помимо этого входят *vasa vasorum* и вегетативные нервные окончания [27]. В норме периваскулярная ткань проявляет вазодилататорный и протективный эффекты. Показано, что периваскулярный жир модулирует сосудистую чувствительность к вазоактивным агентам аорты [28] и брыжеечных сосудов [29]. Как и жировая ткань другой локализации, периваскулярная жировая ткань активно секретирует множество адипокинов (рис. 3, см. на 2-й странице обложки).

В периваскулярной жировой ткани идентифицированы висфатин, резистин, лептин, адипонектин, оментин, хемерин, несфатин, васпин, апелин; а также интерлейкины-1, -6, -8, макрофагальный хемотаксический протеин-1, фактор некроза опухоли альфа, пептиды группы ангиотензина, супероксидный радикал, перекись водорода, сероводород. Активные формы кислорода — супероксид, пероксид водорода, вырабатываемые в периваскулярной жировой ткани, участвуют в регуляции тонуса сосудов, оказывая разнонаправленные эффекты: супероксидный радикал способствует сужению сосуда, тогда как перекись водорода совместно с сульфидом водорода и монооксидом азота оказывают вазодилатирующее действие [30]. Периваскулярная жировая ткань секретирует все пептиды группы ангиотензина, входящего в состав ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При этом ангиотензины 1–7 способствуют реализации сосудорасширяющего действия периваскулярной жировой ткани.

При ожирении ПЖТ претерпевает структурные и функциональные изменения. Патологические последствия увеличения периваскулярного жира при ожирении могут быть связаны с локальными и системными эффектами. Продemonstrировано, что избыточное количество ПЖТ вокруг сосудов сопровождается увеличением их жесткости (по данным оценки скорости пульсовой волны), причем как сосудов мелкого и среднего калибра, так и аорты, вне зависимости от возраста [31]. Аналогичные результаты получены при ультразвуковом исследовании жесткости сонных артерий у детей с тяжелым ожирением [32]. В настоящее время НАЖБП позиционируется как индикатор повышенной артериальной жесткости. У больных с НАЖБП нарушаются эластические свойства и податливость

аорты. Наличие и выраженность НАЖБП ассоциированы с увеличением артериальной жесткости даже у лиц без артериальной гипертензии (АГ) и СД [33, 34]. Клинические последствия повышенной артериальной жесткости хорошо известны: независимо от причины, *жесткость (ригидность) артериальной стенки* — один из признанных на сегодняшний день маркеров сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Не вызывает сомнений факт того, что НАЖБП несет в себе повышенный риск развития атеросклероза, в том числе и субклинического [35]. Атеросклеротические бляшки достоверно чаще выявляются у пациентов с НАЖБП, а риск развития каротидного атеросклероза у больных НАЖБП выше в 1,85 раза [36].

По данным проведенных клинических исследований, у детей с НАЖБП и ожирением объем периаортального жирового депо был значимо выше, чем у детей без НАЖБП [37]. В работе отмечено, что при наличии НАЖБП уже в детском возрасте увеличение соотношения интима–медиа достоверно коррелирует с объемом периаортального жирового депо. Сделан вывод о более высоком профиле неблагоприятного сердечно-сосудистого риска, связанного со сходным патогенезом НАЖБП и атеросклероза и потенциальным взаимным влиянием между печенью и кровеносными сосудами («ось печень–сосуд»).

Хроническая болезнь почек (ХБП) выявляется у 20–50% пациентов с НАЖБП, особенно на стадии НАСГ [38], являясь важным компонентом гепатокардиального континуума. Хорошо известно, что ХБП выступает основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, и все стадии ХБП связаны с повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости, преждевременной смертности и снижением качества жизни. В большинстве исследований показано, что НАЖБП является независимым фактором риска ХБП, обсуждается роль метаболического синдрома, СД, АГ, кишечного дисбиоза и т.д. в ее формировании [39]. Активно обсуждается взаимосвязь и потенциальные механизмы, с помощью которых дисфункция висцерального жира может способствовать развитию ХБП у пациента с НАЖБП.

Жировые отложения в почках и вокруг них играют важную роль в поддержании артериального давления и функции почек [40, 41]. Показано, что у лиц среднего возраста с повышенным риском сердечно-сосудистых событий объем жира почечного синуса ассоциировался с высоким кровяным давлением вне зависимости от общепринятых факторов риска для АГ и жировых отложений в брюшной полости [40]. Аналогичны данные были продемонстрированы в исследовании Framingham Heart Study [42]. В исследовании R. Wagner и соавт. [41] продемонстрирована независимая взаимосвязь между микроаль-

буминурией, которая является сильным фактором риска для будущих ССЗ, и жировыми отложениями в почечном синусе у лиц с предиабетом. А расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) была связана с толщиной пара- и периренального жира даже после поправки на ИМТ у пациентов с СД 2-го типа [43]. Эти данные свидетельствуют о том, что накопление жира в почечной пазухе может способствовать развитию ССЗ через тонус сосудов и альбуминурию. Предполагается, что одним из механизмов, опосредующим эту взаимосвязь, являются местные эффекты сжатия почечных вен и мочеточников жировыми отложениями в почечной пазухе [44].

У пациентов с НАЖБП позиционируются и системные механизмы, с помощью которых накопление висцерального жира вызывает хроническое системное воспаление, что рассматривалось выше [45–48]. Помимо этого, у пациентов с НАЖБП обсуждается роль избытка неэстерифицированных жирных кислот (НЖК) в условиях гиперинсулинемии. Отмечено, что увеличение поступления НЖК как проявление избытка и дисфункции висцеральной жировой ткани в печени сопровождается активацией макрофагов в печени, не зависящей от ИМТ [49], нарастанием уровня провоспалительных цитокинов [50], увеличением как печеночной, так и системной инсулинорезистентности [51, 52], повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [53], нарастанием окислительного стресса, опосредованного провоспалительными и профибротическими посредниками [54]. Гепаторенальная связь при НАЖБП также включает нарушение 5'-AMP-активируемой протеинкиназы (АМРК) и ее регуляции фетуином-А и адипонектином, что порождает воспалительные и профибротические каскады, приводящие к повреждению конечных органов. В гепатоцитах и почечных подоцитах АМРК играет ключевую роль в реализации компенсаторных возможностей при потенциальной патологической ситуации [55].

Потенциальные механизмы и факторы гепаторенальной взаимосвязи между дисфункцией висцеральной жировой ткани и формированием ХБП представлены на рис. 4 (см. на 2-й странице обложки).

При этом следует отметить, что наличие НАЖБП само по себе способствует формированию ХБП и влияет на смертность этих пациентов [56]. По данным проведенных исследований, НАЖБП (диагностика проводилась методами визуализации и биопсией печени) в значительной степени связана со клинически значимым снижением рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², высокой альбуминурией или явной протеинурией [57, 58], коррелирующими с выраженностью НАСГ. Обращает на себя внимание, что практически во всех исследованиях у пациентов с подтвержденным биопсией НАСГ гистологическая стадия фиброза печени была связана со сниже-

нием значений рСКФ независимо от возраста, пола, показателей ожирения, АГ, концентрации триглицеридов в плазме и ИР, по данным оценки гомеостатической модели (НОМА) [59–62].

В исследовании Valpolicella Heart Diabetes, включающем 1760 амбулаторных больных с СД 2-го типа с сохранением функции почек на исходном уровне, присутствие НАЖБП при УЗИ было связано с почти 50% увеличением риска возникновения ХБП (скорректированное отношение рисков 1,49; 95% ДИ 1,1–2,2) в течение периода наблюдения, 6,5 года, независимо от возраста, пола, показателей ожирения, артериального давления, курения, продолжительности диабета, уровня гемоглобина А1с, липидов в плазме, базовой рСКФ, альбуминурии и использования гипогликемизирующих, гиполипидемических, гипотензивных или антиагрегантных препаратов [63]. В клиническом плане пациенты с НАЖБП представляют собой группу лиц, которым грозит повышенный риск ХБП и которым необходимо более тщательное наблюдение и лечение для снижения риска развития ХБП, что подтверждено данными нескольких масштабных и комплексных метаанализов [38, 64, 65]. Все это диктует необходимость более активного и систематического поиска ХБП у пациентов с НАЖБП, а также оценки жировых отложений в почках с целью внедрения более раннего и более агрессивного лечения у данной категории пациентов, а также предполагает необходимость включения почечных исходов (таких как временные изменения в рСКФ и альбуминурии или развитие ХБП) в будущих рандомизированных контролируемых исследованиях, направленных на проверку эффективности и безопасности новых методов лечения НАЖБП или НАСГ.

Таким образом, неалкогольная жировая болезнь печени приводит к развитию и прогрессированию ССЗ, увеличивая риски сердечно-сосудистых катастроф посредством различных патогенетических процессов. Активация и дисфункция эктопического жира, тесно связанная с НАЖБП, является одним из ведущих механизмов реализации данных рисков. Понимание места эктопических жировых отложений в гепатокardiaльном континууме, наряду с другими общепризнанными факторами риска ССЗ, позволяет проводить скрининг пациентов с НАЖБП с целью выявления группы более высокого риска для дальнейшего наблюдения и проведения терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73–84.
2. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;15:11–20.
3. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;6:31–41. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):31–41 (in Russian)]
4. Velarde-Ruiz Velasco J.A., García-Jiménez E.S., García-Zermeno K.R. et al. Complicaciones extrahepáticas de la enfermedad por hígado graso no alcohólico: impacto más allá del hígado. *Revista de Gastroenterología de México*. 2019;84:472–481.
5. Motamed N., Rabiee B., Poustchi H. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 10-year risk of cardiovascular diseases. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2017;41:31–38.
6. Wu S., Wu F., Ding Y. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *SciRep*. 2016;16:33386.
7. Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Акбашева О.Е. Эпикардальная жировая ткань: патофизиология и роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(4):254–263. [Uchasova E.G., Gruzdeva O.V., Dyлева Yu.A., Akbasheva O.E. Epicardial adipose tissue: pathophysiology and role in the development of cardiovascular diseases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(4):254–263 (in Russian)]
8. Şengül C., Özveren O. Epicardial adipose tissue: a review of physiology, pathophysiology and clinical applications. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2013;13(3):261–265. DOI: 0.5152/akd.2013.075.
9. Осиков И.А., Беспалова И.Д., Бычков В.А., Рязанцева Н.В., Калужин В.В., Афанасьева С.Д. и др. Нарушения межклеточных взаимодействий в патогенезе воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013;12(6):144–153. [Osikhov I.A., Bespalova I.D., Bychkov V.A., Ryazantseva N.V., Kalyuzhin V.V., Afanasyeva D.S. et al. Disorder of intracellular correlations in pathogenesis of fatty tissue inflammation in metabolic syndrome. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2013;12(6):144–153 (in Russian)]
10. Bhatia L.S., Curzen N.P., Calder P.C., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur. Heart J.* 2012;33:1190–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr453.
11. Treeprasertsuk S., Leverage S., Adams L.A., Lindor K.D., St. Sauver J., Angulo P. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2012;32:945–50. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02753.x
12. Blackett P.R., Sanghera D.K. Genetic determinants of cardiometabolic risk: a proposed model for phenotype association and interaction. *J. Clin. Lipidol.* 2013;7:65–81. DOI: 10.1016/j.jacl.2012.04.079.
13. Ballesstri Stefano. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol.* 2014;20(7):1724–1745.
14. Cheng V.Y., Dey D., Tamarappoo B., Nakazato R., Gransar H., Miranda-Peats R. et al. Pericardial fat burden on ECG-gated noncontrast CT in asymptomatic patients who subsequently experience adverse cardiovascular events. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2010;3:352–60. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.12.013.
15. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Драпкина Ю.С. Эпикардальный жир: нападающий или запасной? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(3):287–291. [Drapkina O.M., Korneeva O.N., Drapkina Yu.S. Epicardial fat: a striker or a spare? *Ration. Pharmacother. Cardiol.* 2013;9(3):287–291. (in Russian)]
16. Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Деева Т.А. Толщина эпикардального жира — «визитная карточка» метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(2):29–34. [Drapkina O.M., Shepel R.N., Deeva T.A. The thickness of the epicardial fat is the «visit card» of metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2018;15(2):29–34. (in Russian)]. DOI: 10.14341/OMET9295.
17. Mazurek T., Zhang L., Zalewski A. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108(20):2460–2466.
18. Gianluca Iacobellis, Giorgio Barbarini, Claudio Letizia and Giuseppe Barbaro. Epicardial Fat Thickness and Nonalcoholic Fatty Liver

- Disease in Obese Subjects. *Obesity*. 2014;22:332–336. DOI:10.1002/oby.20624.
19. Wolff L., Hofman A., Bos D., Krestin G.P., Vernooij M.W., Franco O.H. et al. Liver fat is related to cardiovascular risk factors and subclinical vascular disease: the Rotterdam Study. *Eur. Heart J-Card. Img.* 2016;17:1361–7. DOI: 10.1093/ehjci/jew174
 20. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(4):424–429. [Drapkina O.M., Korneeva O.N. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. *Ration. Pharmacother. Cardiol* 2016;12(4):424–429. (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429.
 21. Fracanzani A.L., Pisano G., Consonni D., Tiraboschi S., Baragetti A., Bertelli C. et al. Epicardial Adipose Tissue (EAT) Thickness Is Associated with Cardiovascular and Liver Damage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS ONE*. 2016;11(9):e0162473. DOI:10.1371/journal.pone.0162473.
 22. Verhagen S.N., Visseren F.L. Perivascular adipose tissue: as a cause of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011;214:3–10. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.034.
 23. Reilly S.N., Jayaram R., Nahar K., Antoniadis C., Verheule S., Channon K.M. et al. Atrial sources of reactive oxygen species vary with the duration and substrate of atrial fibrillation: implications for the antiarrhythmic effect of statins. *Circulation*. 2011;124(10):1107–1117. DOI: 10.1161/CIRCULATION-NAHA.111.029223.
 24. Antoniadis C., Demosthenous M., Reilly S., Margaritis M., Zhang M.H., Antonopoulos A. et al. Myocardial redox state predicts in-hospital clinical outcome after cardiac surgery effects of short-term pre-operative statin treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;59(1):60–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.062.
 25. Verheule S., Tuyls E., Gharaviri A., Hulsmans S., van Hunnik A., Kuiper M. et al. Loss of continuity in the thin epicardial layer because of endomyocardial fibrosis increases the complexity of atrial fibrillatory conduction. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2013;6:202–211. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.975144.
 26. Frontini A., Cinti S. Distribution and Development of Brown Adipocytes in the Murine and Human Adipose Organ. *Cell Metabolism*. 2010;11(4):253–6. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.03.004.
 27. Meijer R.I., Serne E.H., Smulders Y.M. van Hinsbergh V.W.M., Yudkin J.S., Eringa E.C. Perivascular Adipose Tissue and Its Role in Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *Current Diabetes Reports*. 2011;11(3):211–7. DOI: 10.1007/s11892-011-0186-y.
 28. Lohn M., Dubrovskaya G., Lauterbach B., Luft F.C., Gollasch M., Sharma A.M. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *FASEB J*. 2002;16:1057–1063.
 29. Verloren S., Dubrovskaya G., Tsang S.Y., Essin K., Luft F.C., Huang Y. et al. Visceral periaortic adipose tissue regulates arterial tone of mesenteric arteries. *Hypertension*. 2004;44:271–276.
 30. Gao Y., Takemori K., Su L., An W., Lu C., Sharma A. et al. Perivascular adipose tissue promotes vasoconstriction: the role of superoxide anion. *Cardiovascular Research*. 2006;71(2):363–73. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.03.013.
 31. Wildman R.P., Mackey R.H., Bostom A., Thompson T., Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension*. 2003;42:468–473.
 32. Tounian P., Aggoun Y., Dubern B., Varille V., Guy-Grand B., Sidi D. et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*. 2001;358:1400–1404.
 33. Lee Y.J., Shim J.Y., Moon B.S. et al. The relationship between arterial stiffness and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 2012;57:196–203.
 34. Kim B.J., Kim N.H., Kim B.S., Kang J.H. The association between nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and arterial stiffness in nondiabetic, nonhypertensive individuals. *Cardiology*. 2012;123:54–61.
 35. Kim H.C., Kim D.J., Huh K.B. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2009;204:521–525.
 36. Ramilli S., Pretolani S., Muscarel A. et al. Carotid lesions in outpatients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(38):4770–4.
 37. Ekioglu B.S., Atabek M.E., Akyurek N., Alp H. Assessment of Cardiovascular Parameters in Obese Children and Adolescents with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2015;7:222–227.
 38. Musso G., Gambino R., Tabibian J.H., Ekstedt M., Kechagias S., Hamaguchi M. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11:e1001680.
 39. Christopher D. Byrne, Giovanni Targher. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *Journal of Hepatology*. 2020;72:785–801.
 40. Chughtai H.L., Morgan T.M., Rocco M., Stacey B., Brinkley T.E., Ding J. et al. Renal sinus fat and poor blood pressure control in middle-aged and elderly individuals at risk for cardiovascular events. *Hypertension*. 2010;56:901–906.
 41. Wagner R., Machann J., Lehmann R., Rittig K., Schick F., Lenhart J. et al. Exercise-induced albuminuria is associated with perivascular renal sinus fat in individuals at increased risk of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55:2054–2058.
 42. Foster M.C., Hwang S.J., Porter S.A., Massaro J.M., Hoffmann U., Fox C.S. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the framingham heart study. *Hypertension*. 2011;58:784–790.
 43. Lamaccchia O., Nicastro V., Camarcho D., Valente U., Grisorio R., Gesualdo L. et al. Para- and perirenal fat thickness is an independent predictor of chronic kidney disease, increased renal resistance index and hyperuricaemia in type-2 diabetic patients. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2011;26:892–898.
 44. Dwyer T.M., Bigler S.A., Moore N.A., Carroll J.F., Hall J.E. The altered structure of renal papillary outflow tracts in obesity. *Ultrastruct. Pathol.* 2000;24:251–257.
 45. Alexopoulos N., Katritsis D., Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;233:104–112.
 46. Engin A. The pathogenesis of obesity-associated adipose tissue inflammation. *Adv Exp. Med. Biol.* 2017;960:221–245.
 47. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Curr. Opin. Pharmacol.* 2017;37:35–40.
 48. Reilly S.M., Saltiel A.R. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017;13:633–643.
 49. Rosso C., Kazankov K., Younes R., Esmaili S., Marietti M., Sacco M. et al. Crosstalk between adipose tissue insulin resistance and liver macrophages in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2019;71(5):1012–1021.
 50. Soelsson S.E., Herrero L., Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*. 2007;132:2169–2180.
 51. Pawlak M., Lefebvre P., Staels B. Molecular mechanism of PPARalpha action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2015;62:720–733.
 52. Cai D., Yuan M., Frantz D.F., Melendez P.A., Hansen L., Lee J. et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat. Med.* 2005;11:183–190.
 53. Siragy H.M., Carey R.M. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 2010;31:541–550.
 54. Targher G., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2017;13:297–310.
 55. Ix J.H., Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;21:406–412.
 56. Onnerhag K., Dreja K., Nilsson P.M., Lindgren S. Increased mortality in non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease is explained by metabolic comorbidities. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2019;43(5):542–550.
 57. Yilmaz Y., Alahdab Y.O., Yonal O., Kurt R., Kedrah A.E., Celikel C.A. et al. Microalbuminuria in nondiabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis. *Metabolism*. 2010;59:1327–1330.
 58. Targher G., Bertolini L., Rodella S., Lippi G., Zoppini G., Chonchol M. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;5:2166–2171.
 59. Pan L.L., Zhang H.J., Huang Z.F., Sun Q., Chen Z., Li Z.B. et al. Intrahepatic triglyceride content is independently associated with chronic kidney disease in obese adults: a cross-sectional study. *Metabolism*. 2015;64:1077–1085.
 60. Pacifico L., Bonci E., Andreoli G.M., Di Martino M., Gallozzi A., De Luca E. et al. The impact of non-alcoholic fatty liver disease on

- renal function in children with overweight/obesity. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17:E1218.
61. Kang H.R., Kang D., Sinn D.H., Gu S., Cho S.J., Lee J.E. et al. Nonalcoholic fatty liver disease accelerates kidney function decline in patients with chronic kidney disease: a cohort study. *Sci. Rep.* 2018;8:4718.
62. Wilechansky R.M., Pedley A., Massaro J.M., Hoffmann U., Benjamin E.J., Long M.T. Relations of liver fat with prevalent and incident chronic kidney disease in the Framingham heart study: a secondary analysis. *Liver Int.* 2019;39:1535–1544.
63. Targher G., Chonchol M., Bertolini L., Rodella S., Zenari L., Lippi G. et al. Increased risk of CKD among type 2 diabetics with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008;19:1564–1570.
64. Mantovani A., Zaza G., Byrne C.D., Lonardo A., Zoppini G., Bonora E. et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2018;79:64–76.
65. Targher G., Byrne C.D., Lonardo A., Zoppini G., Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J. Hepatol.* 2016;65:589–600.

Поступила 20.10.2020

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Шевченко Ю.Л., Зайниддинов Ф.А., Борщев Г.Г., Ульбашев Д.С., Мусаев И.А.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА КОМБИНАЦИЕЙ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В СОЧЕТАНИИ С МЕТОДИКОЙ ЭКСТРАКАРДИАЛЬНОЙ ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Клиника грудной и сердечно-сосудистой хирургии имени Святого Георгия ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 105203, Москва, Россия

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из основных причин заболеваемости, ранней инвалидизации и смертности взрослого населения, несмотря на значительные достижения в вопросах диагностики и коррекции нарушений коронарного кровотока. Совершенствование хирургических методов лечения и медикаментозной терапии в последние десятилетия позволило значительно снизить смертность и улучшить качество жизни пациентов с ИБС. Однако при всех настоящих достижениях существует довольно большая группа больных, для которых консервативные методы оказались безрезультативными, а хирургическая реваскуляризация в полном объеме технически невыполнима: диффузное поражение коронарных артерий, дистальная окклюзия, малый диаметр, а также пациенты с возвратной, прогрессирующей стенокардией, у которых повторная операция невозможна. Разработанная нами методика комбинированного лечения ИБС путем прямой реваскуляризации миокарда — коронарное шунтирование (КШ), дополненное методикой Юр.Леон III, — позволяет улучшить результаты в данной группе больных. **Цель.** Сравнение ближайших и отдаленных результатов изолированной прямой реваскуляризации миокарда с комбинированной операцией: коронарное шунтирование, дополненное субтотальной перикардэктомией с липокардиоэксцизией (Юр.Леон III). **Материал и методы.** В исследование включено 730 пациентов с диагнозом ИБС, стенокардия напряжения III, IV ФК, которым в НМХЦ им. Н.И. Пирогова проведена хирургическая реваскуляризация миокарда. Из них 445 мужчин (60,96%) и 285 (39,04%) женщин в возрасте от 50 до 73 лет. 580 пациентам выполнено КШ, 150 пациентам КШ дополнено методикой непрямого реваскуляризации миокарда Юр.Леон III (КШ + Юр.Леон III). Пациентам проводились синхро-ОФЭКТ, ЭхоКГ, КТ, оценка качества жизни с помощью опросника SF-36. **Результаты.** На интраоперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде отсутствовали значимые различия по показателям осложнений между двумя группами ($p > 0,05$). Через 1 год после операции отмечены статистически значимые отличия фракции выброса (ФВ): $55,10 \pm 5,98\%$ (после КШ + Юр.Леон III), $50,07 \pm 6,54\%$ (после КШ) ($p < 0,05$); дефекта перфузии (restextent): $18,56 \pm 9,56\%$ (после КШ) и $8,38 \pm 5,79\%$ (после КШ + Юр.Леон III) ($p < 0,05$). Качество жизни: увеличение показателей PF, BP, RE на 39, 64 и 30 баллов после КШ + Юр.Леон III соответственно; на 30, 29 и 26 баллов после КШ ($p < 0,05$). **Заключение.** Коронарное шунтирование, дополненное методикой Юр.Леон III, является эффективным и безопасным методом хирургического лечения пациентов с ИБС, особенно с диффузным поражением коронарного русла, и позволяет обеспечить дополнительное кровоснабжение миокарда.

Ключевые слова: ИБС; неогенез; непрямо реваскуляризация; коронарное шунтирование; Юр.Леон III.

Для цитирования: Шевченко Ю.Л., Зайниддинов Ф.А., Борщев Г.Г., Ульбашев Д.С., Мусаев И.А. Результаты хирургического лечения пациентов с ишемической болезнью сердца комбинацией коронарного шунтирования в сочетании с методикой экстракардиальной васкуляризации миокарда. *Клиническая медицина*. 2020;98(11–12):766–771.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-766-771>

Для корреспонденции: Зайниддинов Феруз Абдухакимович — канд. мед. наук, доцент кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии, кардиохирург отделения сердечно-сосудистой хирургии; e-mail: feruz73@gmail.com

Shevchenko Yu.L., Zainiddinov F.A., Borshchev G.G., Ulbashev D.S., Musaev I.A.

THE RESULTS OF COMPLEX SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

St. George Clinic of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Pirogov National Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of the Russia, 105203, Moscow, Russia

Coronary heart disease (CHD) remains one of the main causes of morbidity, early disability and mortality in the adult population, despite significant achievements in the diagnosis and correction of coronary blood flow disorders. An undoubted achievement at the present stage is the improvement of conservative and X-ray endovascular methods of treatment, but it has led to an increase in the number of patients with diffuse coronary disorders. We have developed a method of combined treatment of coronary heart disease through direct myocardial revascularization (CABG) in combination with the program YurLeon III, which allows to improve the results in this group of patients. **Aim.** To compare the immediate and end results of combined surgery (CABG + YurLeon III) with isolated direct myocardial revascularization. **Material and methods.** The study included 730 patients diagnosed with coronary heart disease, exertional angina pectoris (stages III, IV), who underwent surgical revascularization of the myocardium in Pirogov National Medical and Surgical Center, Russian Federation. There were 445 men (60.96%) and 285 (39.04%) women, aged 50 to 73. 580 patients underwent coronary bypass surgery (CABG). 150 patients underwent coronary bypass surgery supplemented with indirect revascularization of YurLeon III (CABG + YurLeon III). Patients underwent gated-SPECT, echocardiography, computer tomography, and quality of life evaluation with

the use of SF-36 questionnaire. **Results.** At the intraoperative stage in the early postoperative period, there were no significant differences in complication rates between two groups ($p > 0.05$). 1 year after surgery, statistically significant differences in EF were noted: $55.10 \pm 5.98\%$ (after CABG + YurLeon III), $50.07 \pm 6.54\%$ (after CABG) ($p < 0.05$); perfusion defect: $18.56 \pm 9.56\%$ (after CABG) and $8.38 \pm 5.79\%$ (after CABG + YurLeon III) ($p < 0.05$); quality of life: increased in PF, BP, and RE indicators — by 39, 64, and 30 points (after CABG + YurLeon III); by 30, 29, and 26 points (after CABG) ($p < 0.05$). **Conclusion.** Coronary bypass surgery, supplemented with YurLeon III, is an effective and safe method of surgical treatment of patients with coronary heart disease, especially with diffuse disorders of the coronary arteries. It allows to additionally supply myocardium with the blood.

Key words: ischemic heart disease; angiogenesis; indirect revascularization; coronary bypass surgery; YurLeon III.

For citation: Shevchenko Yu.L., Zainiddinov F.A., Borshchev G.G., Ulbashev D.S., Musaev I.A. The results of complex surgical treatment of patients with coronary heart disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(11–12):766–771.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-766-771>

For correspondence: Feruz A. Zainiddinov — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Cardiac surgeon of the Department of Cardiovascular Surgery; e-mail: ferzay73@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Shevchenko Yuriy L., <https://orcid.org/0000-0001-7473-7572>

Zainiddinov Feruz A., <https://orcid.org/0000-0002-4693-4074>

Borshchev Gleb G., <https://orcid.org/0000-0002-8332-7521>

Ulbashev Daniil S., <https://orcid.org/0000-0003-3288-8414>

Musaev Ikram A., <https://orcid.org/0000-0003-4800-3764>

Received 08.10.2020

Несмотря на современное развитие методов профилактики и лечения ишемической болезни сердца (ИБС), эта патология занимает главенствующее место среди причин заболеваемости и смертности [1–3]. Совершенствование медикаментозной терапии в последние десятилетия позволило значительно снизить смертность и улучшить качество жизни пациентов с ИБС. Ведущую роль в лечении этой патологии занимает хирургический метод. [1]. Однако при всех настоящих достижениях существует довольно большая группа больных, для которых консервативные методы оказались безрезультативными, а хирургическая реваскуляризация в полном объеме технически невыполнима: диффузное поражение коронарных артерий, дистальная окклюзия, малый диаметр, а также пациенты с возвратной, прогрессирующей стенокардией, у которых повторная операция невозможна [4–6].

Академиком Ю.Л. Шевченко в 2007 г. развиты ранее высказанные идеи непрямой реваскуляризации, предложена новаторская методика по стимуляции экстракардиального неангиогенеза — ЮрЛеон [1, 4–6]. Этот метод показал свою клиническую эффективность и безопасность в лечении больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла [8, 9].

Существуют различные модификации данной методики: ЮрЛеон I, ЮрЛеон II. В 2017 г. разработана следующая модификация — ЮрЛеон III. Таким образом, проблема поиска новых современных методов лечения пациентов с диффузным поражением коронарного русла является актуальной на современном этапе развития медицины и представляет большую социальную значимость.

Материал и методы

В исследование включено 730 пациентов с диагнозом ИБС, стенокардия напряжения III, IV ФК, которым в НМХЦ им. Н.И. Пирогова проведена хирургическая ре-

васкуляризация миокарда. Из них 445 мужчин (60,96%) и 285 (39,04%) женщин, возраст от 50 до 73 лет. 580 пациентам выполнено коронарное шунтирование (КШ). 150 пациентам КШ дополнено методикой непрямой реваскуляризации миокарда ЮрЛеон III (КШ + ЮрЛеон III).

Методика ЮрЛеон III состоит из следующих этапов.

Проводится коронарное шунтирование. Перед окончанием операции выполняется механическая обработка эпикарда и перикарда с помощью стерильной абразивной перчатки (рис. 1, см. на 3-й странице обложки).

Наносятся поверхностные экскорации на эпикардальную и перикардальную поверхности с помощью скальпеля (рис. 2, см. на 3-й странице обложки).

Проводится частичная перикардэктомия над передней и боковой стенкой левого желудочка (рис. 3, см. на 3-й странице обложки).

Сердце окутывается перикардальным жиром (рис. 4, см. на 3-й странице обложки).

Устанавливается отдельный тонкий перикардальный дренаж, который подключается к стерильному резервуару, системе активной аспирации (рис. 5, см. на 3-й странице обложки).

На вторые сутки полученное дренажное отделяемое центрифугируется для отделения разрушившихся форменных элементов крови и их фрагментов [10].

После удаления установленных для контроля гемостаза дренажей вводится полученный раствор через заранее подготовленный дренаж с последующим удалением его и герметизацией дренажного отверстия (рис. 6, см. на 3-й странице обложки).

На дооперационном этапе проводилось клиническое обследование пациентов с анализом жалоб, анамнеза заболевания, объективных методов исследования, получено согласие на включение в исследование и обработку данных.

Синхро-ОФЭКТ выполнялось по полному стандартному клиническому протоколу. Использовался радиофармпрепарат (РФП) ^{99m}Tc -технетрил. Регистрацию скинтиграфических изображений проводили на гибридной установке ОФЭКТ/КТ «Discovery NM CT 670». Проводилась синхронизация перфузионных изображений с ЭКГ по R-зубцу. При наличии противопоказаний к выполнению нагрузочных проб (фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 35%, значимый стеноз ствола левой коронарной артерии или эквивалент стеноза и т.д.) синхро-ОФЭКТ до операции выполняли только в покое. По данным синхро-ОФЭКТ определялись следующие показатели: rest extent of defect (%) — размер дефекта, который выражается в процентах от площади полярной карты ЛЖ; severity of defect — тяжесть дефекта, выражающаяся в стандартных отклонениях от нормальных значений.

ЭхоКГ выполняли на аппарате «GeneralElectric-Vivid 7» с использованием трансторакальных датчиков. Исследование проводили до операции, ежедневно при нахождении больного в ОРИТ, 1 раз в 4 суток при пребывании пациента в отделении и перед выпиской. Учитывали следующие показатели: размер и объем левого предсердия (ЛП), размер правого желудочка (ПЖ). Состояние ЛЖ оценивали по КДО, КСО, УО, КДР, КСР, толщине межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ. Исследовали функцию клапанного аппарата сердца. Систolicкую функцию ЛЖ измеряли по формуле Simpson.

Компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки выполняли в послеоперационном периоде с целью оценки расположения перикардального жира на поверхности сердца.

Для исследования качества жизни использовали опросник SF-36, состоящий из 36 пунктов. Количественно оценены следующие показатели (от 0 до 100): физическое функционирование (Physical Functioning — PF) — степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning — RP) — влияние физического состояния на повседневную деятельность; боль (Bodily pain — BP) — оценивает интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью; общее состояние здоровья (General Health — GH) — оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения; жизненная активность (Vitality — VT) — оценивает самооценку пациентом своих сил и энергии; социальное

функционирование (Social Functioning — SF) — степень ограничения физическим или эмоциональным состоянием социальной активности; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional — RE) — степень влияния эмоционального состояния на выполнение работы или другой деятельности; психическое здоровье (Mental Health — MH) — общий показатель настроения, наличия депрессии, тревоги или положительных эмоций. Шкалы группируются в два показателя: «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья». Исследование качества жизни проводили до операции и в отдаленном периоде при контрольном осмотре и обследовании. При невозможности контрольного осмотра после выписки анкетирование осуществляли по телефону.

Для статистического анализа полученных результатов использованы следующие методы: параметрический критерий Стьюдента (t-критерий), парный критерий Стьюдента, непараметрический критерий для зависимых выборок Уилкоксона, для независимых выборок — Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Показатели описательной статистики включали определение следующих величин: число наблюдений (n), среднее значение (M), стандартное отклонение (δ), количественные результаты записывались в виде $M \pm \delta$.

Результаты

На интраоперационном этапе, во время выполнения КШ, дополненного методикой ЮрЛеон III, не зарегистрировано ни одного случая осложнений, связанных с самой методикой. При сравнении группы пациентов после проведенного изолированного шунтирования коронарных артерий и группы КШ + ЮрЛеон III в раннем послеоперационном периоде (длительностью до 10 суток) отсутствовали значимые различия по показателям осложнений (геморрагическим, кардиальным, неврологическим, дыхательным) ($p > 0,05$, критерий Стьюдента).

Следующим этапом оценивалось изменение ФВ с течением времени у этих групп пациентов. В группе пациентов после КШ происходило увеличение ФВ после реваскуляризации: $49,75 \pm 10,01\%$ (до операции), $54,09 \pm 8,52\%$ (после операции) ($p < 0,05$, критерий Уилкоксона) (рис. 7).

У пациентов после КШ + ЮрЛеон III ФВ до 6 мес. изменялась подобно предыдущей группе с $47,54 \pm 10,12\%$ до $56,22 \pm 7,89\%$ после операции ($p < 0,05$, критерий Уилкоксона) (рис. 8).

Таблица 1

Изменение дефекта перфузии с течением времени (%)

Группа	До операции	После операции	Через 6 месяцев	Через 1 год
КШ	$28,07 \pm 13,26^*$	$15,46 \pm 10,86^*$	$16,14 \pm 10,75$	$18,56 \pm 9,56$
КШ + ЮрЛеон III	$30,10 \pm 14,06^*$	$16,38 \pm 11,79^*$	$15,12 \pm 8,74$	$8,38 \pm 5,79^*$

Примечание. * статистически значимые различия согласно критерию Уилкоксона, при $p < 0,05$.

Фракция выброса ЛЖ, %

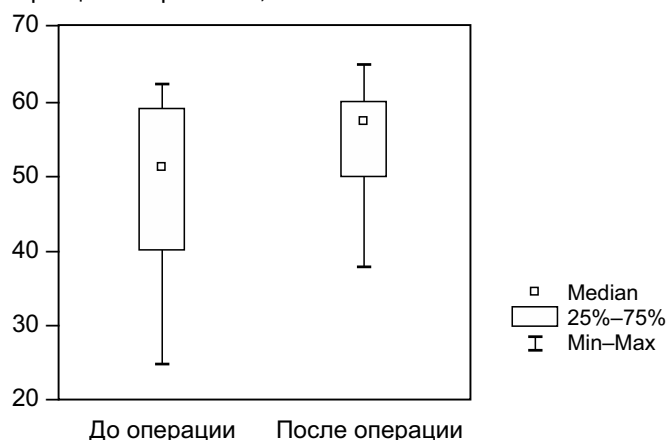


Рис. 7. Ящичные диаграммы, отражающие изменение ФВ у пациентов до и после КШ (статистически значимые различия согласно критерию Уилкоксона, при $p < 0,05$)

Изменения ФВ в ближайшее время после операции (до 6 мес.) в группах сравнения не имели различий. Однако через 1 год ФВ статистически значимо отличалась: $55,10 \pm 5,98\%$ (после КШ + ЮрЛеон III), $50,07 \pm 6,54\%$ (после КШ) ($p < 0,05$, критерий Манна–Уитни).

Подобная динамика отмечалась при оценке изменения дефекта перфузии после операции с помощью синхро-ОФЭКТ (табл. 1).

Дефект перфузии (rest extent) статистически значимо отличался в группах через 1 год после операции: $18,56 \pm 9,56\%$ (после КШ) и $8,38 \pm 5,79\%$ (после КШ + ЮрЛеон III) ($p < 0,05$, критерий Манна–Уитни) (рис. 9; 10, см. на 3-й странице обложки).

Интраоперационно после субтотальной перикардэктомии над левым желудочком перикардиальный жир фиксируется к сердцу для предотвращения его дислокации нитью Prolene 7-0. В послеоперационном периоде у пациентов с КШ + ЮрЛеон III выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки: смещения фиксированного перикардиального жира обнаружено не было (рис. 11).

Оценка качества жизни с использованием опросника SF-36 проводилась в динамике: до операции, через 6 мес., через 12 мес.

Через 6 мес. во всех группах статистически значимо улучшился показатель качества жизни: RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием) — средний прирост значения показателя через 6 мес. в группе пациентов после КШ составил 20, во второй группе (КШ + ЮрЛеон III) — 19,5 ($p < 0,05$, критерий Манна–Уитни), а также PF (физическое функционирование): КШ — 29, КШ + ЮрЛеон III — 30,5 ($p < 0,05$, критерий Манна–Уитни). До 6 мес. не получено существенных различий между сравниваемыми группами ($p > 0,05$, критерий Манна–Уитни). Показатели GH (общее состояние здоровья), MH (психическое здоровье), VT (жизненная активность), SF (социальное функционирование), RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием), BP (показатель снижения

Фракция выброса ЛЖ, %



Рис. 8. Ящичные диаграммы, отражающие изменение ФВ у пациентов до и после КШ + ЮрЛеон III (статистически значимые различия согласно критерию Уилкоксона, при $p < 0,05$)

Дефект перфузии, %

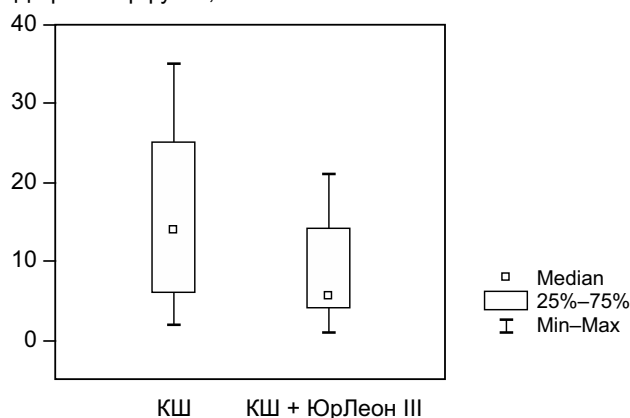


Рис. 9. Ящичные диаграммы, отражающие статистически значимые различия дефектов перфузии спустя 1 год после операции в группах исследуемых пациентов после КШ и КШ + ЮрЛеон III (статистически значимые различия согласно критерию Уилкоксона, при $p < 0,05$)

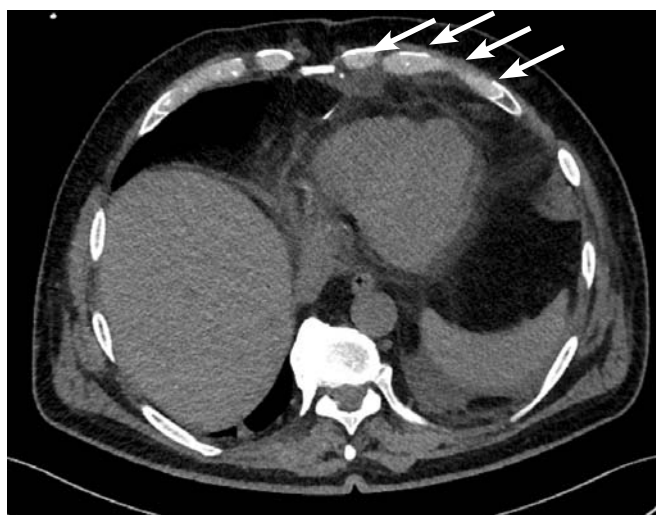


Рис. 11. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента Р., 67 лет, после КШ + ЮрЛеон III, стрелками указан фиксированный на сердце перикардиальный жир

интенсивности боли) в абсолютном выражении увеличились в исследуемых группах через 6 мес. наблюдений. Улучшение происходило в основном за счет уменьшения болевой составляющей. Через 12 мес. наблюдений по сравнению с исходным состоянием улучшаются показатели качества жизни по всем группам, однако более существенная динамика отмечена в группе КШ + ЮрЛеон III: показатели PF, BP, RE на 39, 64 и 30 баллов ($p < 0,05$, критерий Манна–Уитни) соответственно. В группе пациентов после изолированного выполнения КШ отмечается незначительный рост этих показателей: 30, 29 и 26 баллов ($p < 0,05$, критерий Манна–Уитни) соответственно. Остальные показатели не претерпели значительных изменений по отношению к их росту в течение первого года.

Обсуждение

По сей день остается актуальным вопрос лечения больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла. Существуют различные методы, позволяющие решить данную проблему: хирургические (трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация, введение интрамиокардиально стволовых клеток) и консервативные (ударно-волновая терапия). Дальнейшие поиски привели к разработке и развитию методик ЮрЛеон. В 2017 г. академиком Ю.Л. Шевченко разработана модификация ЮрЛеон III. В нашей статье освещены некоторые клинические аспекты лечения пациентов с диффузным поражением коронарного русла, которым КШ дополнено методикой ЮрЛеон III.

В послеоперационном периоде при оценке сократимости отмечается увеличение ФВ как сразу после операции, так и через 6 мес. в обеих группах пациентов (КШ и КШ + ЮрЛеон III). Значимые различия между двумя группами проявляются в отдаленном периоде. У пациентов с изолированным КШ отмечается незначительное снижение систолической функции миокарда с $54,09 \pm 8,52\%$ через 6 мес. до $50,07 \pm 6,54\%$ через 1 год. А в группе больных, которым выполнялось КШ + ЮрЛеон III, достоверного снижения ФВ не отмечалось (через 6 мес. — $56,22 \pm 7,89$, через 1 год — $55,10 \pm 5,98$). Увеличение сократительной способности миокарда в послеоперационном периоде и через 6 мес. после операции обусловлено прямым улучшением перфузии миокарда. Дальнейшее изменение ФВ после КШ + ЮрЛеон III обусловлено стимуляцией экстракардиального неоангиогенеза, что дает возможность дополнительному кровоснабжению участкам миокарда, где шунтирование венечного русла было невыполнимо по разным причинам (диффузное поражение коронарных артерий, дистальная их окклюзия, малый диаметр венечных сосудов).

Разнородность данных по восстановлению показателей перфузии миокарда позволяет говорить о зависимости его от метода коррекции коронарного кровообращения.

У пациентов после КШ улучшение показателя перфузии происходило сразу после операции, и положительная динамика отмечалась в течение 6 мес. Ранние послеоперационные изменения связаны с зоной шунтируемых

артерий. Изменения до 6 мес. происходили благодаря открытию ранее существовавших, но не функционирующих коллатералей. В дальнейшем существенной динамики в перфузии миокарда не отмечается.

Изменения перфузии миокарда у пациентов после КШ + ЮрЛеон III происходили как в ближайший послеоперационный, так и в отдаленный периоды, не прекращаясь и через 6 мес. после реваскуляризации. Это говорит о значимости не прямой реваскуляризации для дальнейшего восстановления миокарда, особенно при диффузном поражении коронарных артерий.

Улучшение качества жизни после операции происходило в обеих группах пациентов и существенной разницы между ними в раннем послеоперационном периоде не отмечалось. Однако в группе больных, перенесших КШ + ЮрЛеон III, через 1 год отмечается улучшение основных показателей качества жизни: физического, ролевого и социального функционирования. В группе больных, перенесших изолированное КШ, эти показатели изменились незначительно.

Конечно, нельзя исключить развитие неоангиогенеза у пациентов, перенесших изолированное КШ. У некоторых пациентов при повторных операциях отмечаются явные признаки экстракардиальной васкуляризации. Этому способствуют перикардотомия, манипуляции хирургов во время операции, воздействие на эпикард и перикард салфеток, тупферов и т.д., особенно у больных, перенесших раневые осложнения (медиастинит, остеомиелит). Однако именно процедура ЮрЛеон III целенаправленно способствует значительной стимуляции неоангиогенеза в послеоперационном периоде.

Заключение

Методика, включающая интраоперационное выполнение скарификации, десквамации эпикарда и перикарда, частичной перикардэктомии, липокардиопексии, не сопровождалась развитием кровотечений, гемодинамически значимых нарушений ритма сердца и проводимости, ишемических изменений и позволила улучшить результаты лечения в отдаленном периоде у пациентов с диффузным поражением коронарного русла. Стимуляция экстракардиального неоангиогенеза в отдаленные сроки увеличивает перфузию и сократимость миокарда, повышает качество жизни.

Коронарное шунтирование, дополненное методикой ЮрЛеон III, является эффективным и безопасным методом хирургического лечения пациентов с ИБС, особенно с диффузным поражением коронарного русла, и позволяет обеспечить дополнительное кровоснабжение миокарда в отдаленные сроки после операции. Полученные результаты позволяют продолжить нашу работу по разработке применения методики ЮрЛеон III с использованием миниинвазивных методов у больных ИБС, которым невозможно выполнить коронарное шунтирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шевченко Ю.Л., Симоненко В.Б., Борщев Г.Г. Экстракардиальная реваскуляризация миокарда при диффузном поражении коронарного русла, как компонент комплексного лечения больных ИБС. *Клиническая медицина*. 2018;96(11):10–18. [Shevchenko Yu.L., Simonenko V.B., Borshchev G.G. Extracardial revascularization of the myocardium in diffuse lesions of the coronary bed, as a component of complex treatment of patients with coronary heart disease. *Klinicheskaya medicina. (Clinical medicine)*. 2018;96(11):10–18. (in Russian)]
2. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Скопин А.И. Сердечно-сосудистая хирургия. Искусственное кровообращение в Российской Федерации. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;61(4):255–264. [Bokeriya L.A., Milievskaya E.B., Skopin A.I. Cardiovascular surgery. Artificial blood circulation in the Russian Federation. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. (Thoracic and cardiovascular surgery)*. 2019;61(4):255–264. (in Russian)]. DOI: 10.24022/0236-2791-2019-61-4-255-264
3. Бойцов С.А., Проваторов С.И. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации: основные составляющие смертности и направления профилактики. *Вестник Росздравнадзора*. 2018;5:12–18. [Bojcov S.A., Provatorov S.I. Cardiovascular diseases in Russia Russian Federation: main components of mortality and directions of prevention. *Vestnik Roszdravnadzora (Bulletin Of Roszdravnadzor)*. 2018;5:12–18. (in Russian)]
4. Beck C.S. The development of a new blood supply to the heart by operation. *Ann. Surg. Nov.* 1935;102(5):801–13.
5. Beck C. Revascularization of the heart. *Ann. Surg.* 1948;4:854–864.
6. Мыш Г.Д., Непомнящих Л.М. Ишемия миокарда и реваскуляризация сердца. Новосибирск: Наука. 1980;292. [Mysh G.D., Nepomnyashchih L.M. Myocardial ischemia and revascularization of the heart. Novosibirsk: Nauka. 1980;292. (in Russian)]
7. Шевченко Ю.Л., Виллер А.Г. Экстракардиальная реваскуляризация у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования — существующий фактор кровоснабжения миокарда. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2007;2(2):9–14. [Shevchenko Yu.L., Viller A.G. Extracardial revascularization in patients with coronary heart disease after coronary bypass surgery is an existing factor of myocardial blood supply. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova (Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center)*. 2007;2(2):9–14. (in Russian)]
8. Шевченко Ю.Л., Виллер А.Г., Борщев Г.Г., Литвинов А.А. Роль экстра- и интракардиального коллатерального кровообращения у пациентов с хронической формой ИБС. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2018;13(4):10–18. [Shevchenko Yu.L., Viller A.G., Borshchev G.G., Litvinov A.A. The role of extra- and intracardial collateral circulation in patients with chronic form of IHD. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova. (Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center)*. 2018;13(4):10–18. (in Russian)]. DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.77.39.002
9. Борщев Г.Г. Экстравазальная реваскуляризация миокарда в комплексном лечении пациентов с ИБС: исторические предпосылки и современные реалии. *Медицинский вестник Юга России*. 2015;2:4–8. [Borshchev G.G. Extravascular myocardial revascularization in complex treatment of patients with coronary artery disease: historical background and current realities. *Medicinskij vestnik Yuga Rossii. (Medical Bulletin of the South of Russia.)* 2015;2:4–8. (in Russian)]. DOI: 10.21886/2219-8075-2015-2-4-8
10. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Фомина В.С., Ким К.Ф. Исследование фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с ИБС, которым выполняется операция коронарного шунтирования. *Гены и клетки*. 2019;9(1):10–18. [Shevchenko Yu.L., Borshchev G.G., Fomina V.S., Kim K.F. Investigation of vascular endothelial growth factor in patients with coronary heart disease undergoing coronary bypass surgery. *Geny i kletki. (Genes and cells)*. 2019;9(1):10–18. (in Russian)]. DOI:10.23868/201903009

Поступила 08.10.2020

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Собченко С.А.¹, Евтюшкина С.Н.¹, Харитонов М.А.², Казанцев В.А.², Бутко Д.Ю.³,
Черкашин Д.В.², Гришаев С.Л.²

СТРАТЕГИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ДОЛГОСРОЧНОМУ КОНТРОЛЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, Россия

Рассматривается один из подходов формирования приверженности к долгосрочному лечению больных бронхиальной астмой, основой которого является введение фактора обучения в их терапевтический комплекс. Познавательная стратегия индивидуального, затем группового обучения пациентов в условиях астма-школы способствует пробуждению активности больного на уровне компетентности в отношении ведения своей болезни, партнерства с лечащим врачом. Пациент последовательно приобретает необходимые знания, полезные навыки и уверенность в важности личного участия в лечении своего заболевания, переходя от compliance к осознанной приверженности лечению. Показаны существенные преимущества долгосрочного лечения бронхиальной астмы, в котором участвуют обученные пациенты.

Ключевые слова: бронхиальная астма; уровни контроля; приверженность лечению; обучение пациентов.

Для цитирования: Собченко С.А., Евтюшкина С.Н., Харитонов М.А., Казанцев В.А., Бутко Д.Ю., Черкашин Д.В., Гришаев С.Л. Стратегия формирования приверженности к долгосрочному контролю бронхиальной астмы. *Клиническая медицина*. 2020;98(11–12):772–780. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-772-780>

Для корреспонденции: Гришаев Сергей Леонидович — д-р мед. наук, профессор, заместитель начальника кафедры военно-морской терапии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», e-mail: grishaev_med@mail.ru

Sobchenko S.A.¹, Evtyushkina S.N.¹, Kharitonov M.A.², Kazantsev V.A.², Butko D.Yu.³,
Cherkashin D.V.², Grishaev S.L.²

STRATEGY OF ADHERENCE TO LONG-TERM BRONCHIAL ASTHMA CONTROL FORMATION

¹North-Western State Medical University named after Mechnikov I.I. of the Ministry of Health of the Russian Federation, 191015, Saint Petersburg, Russia

²Military Medical Academy named after Kirov S.M. of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 194044, Saint Petersburg, Russia

³Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 194100, Saint Petersburg, Russia

One of the approaches to the formation of adherence to long-term treatment of patients with bronchial asthma, the basis of which is the introduction of a learning factor into their therapeutic complex, is considered. The cognitive strategy of individual and group education of patients in the Asthma School environment helps to awaken the patient's activity at the level of competence in the management of the illness, and cooperation with the attending physician. The patient consistently acquires the necessary knowledge, useful skills and confidence in the importance of personal participation in the treatment of this disease, moving from compliance to informed adherence to treatment. The significant advantages of long-term treatment of bronchial asthma, in which trained patients are involved, are shown.

Key words: bronchial asthma; control levels; adherence to treatment; patient education.

For citation: Sobchenko S.A., Evtyushkina S.N., Kharitonov M.A., Kazantsev V.A., Butko D.Yu., Cherkashin D.V., Grishaev S.L. Strategy of adherence to long-term bronchial asthma control formation. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(11–12):772–780. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-772-780>

For correspondence: Sergei L. Grishaev — MD, professor, deputy head of Department of Naval Therapy of Military Medical Academy named after S.M. Kirov, e-mail: grishaev_med@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Sobchenko S.A., <http://orcid.org/0000-0002-5582-9735>

Evtyushkina S.N., <http://orcid.org/0000-0001-5829-8696>

Kharitonov M.A., <http://orcid.org/0000-0002-6521-7986>

Kazantsev V.A. <http://orcid.org/0000-0002-1258-3261>

Butko D.Yu., <http://orcid.org/0000-0001-6284-0943>

Cherkashin D.V., <http://orcid.org/0000-0003-1363-6860>

Grishaev S.L., <http://orcid.org/0000-0002-4830-5220>

На рубеже XX–XXI столетий низкая приверженность пациентов к терапии стала декларироваться как одна из самых актуальных проблем современной медицины и общества. В определенной мере это объясняется тем, что последствием отсутствия приверженности к лечению являются снижение выраженности лечебного эффекта на амбулаторно-поликлиническом этапе, существенное повышение вероятности развития осложнений основного заболевания, снижение качества жизни (КЖ) больных и увеличение финансовых затрат на лечение [1–3].

Нельзя не согласиться с исследователями психологии личности Л. Хьеллом и Д. Зинглером [4], которые, размышляя о современном состоянии общества, отметили, что «куда не посмотришь, везде видишь мир, меняющийся с невероятной быстротой, и человеческие привычки, традиции и ценности меняются вместе с ним. Действительно, одна из главных проблем сегодняшнего дня — неуверенность в том, во что верить и как жить». Видимо, это кризисное состояние общества в определенной мере способствует увеличению числа пациентов с низкой приверженностью к лечению. Особенно при хронических заболеваниях, к числу которых относятся и бронхиальная астма (БА), проблема недостаточной приверженности пациентов к лечению имеет особую актуальность, поскольку, по оценкам специалистов, долгосрочная приверженность к любому лечению, независимо от заболевания, не превышает 50% [3].

Несмотря на то что в последние два десятилетия существенно изменились подходы к диагностике, фармакотерапии и ведению пациентов с БА, что нашло отражение в международных и отечественных руководствах по клинической практике, основанных на принципах доказательной медицины, долгосрочное лечение БА остается сложной и до конца не решенной проблемой.

Известно, что БА — это гетерогенное заболевание. В реальной клинической практике используется этиологический принцип оценки заболевания: аллергическая, неаллергическая, смешанная, неуточненная астма (Международная классификация болезней X пересмотра, ВОЗ, 1992 г.). Однако в свете персонифицированного подхода к ее лечению идет активный поиск клинических фенотипов заболевания [5–8]. Независимо от клинико-этиологической формы или фенотипа БА характеризуется: хроническим воспалительным процессом в дыхательных путях, наличием гиперреактивности (универсальный признак БА) и вариабельной обратимой обструкцией бронхов [9]. Благодаря особенностям патогенеза, БА отличается своим непостоянством, поскольку персистирующее воспаление воздухоносных путей в разные периоды течения заболевания формирует распространенные, разной степени выраженности обструктивные нарушения, ответственные за ее клинические проявления. БА, являясь хроническим заболеванием, требует не только длительного, в ряде случаев пожизненного приема лекарственных препаратов, но и соблюдения целого ряда врачебных рекомендаций.

На сегодняшний день основной целью терапии признано не излечение БА с учетом особенностей ее патогене-

за, а достижение и поддержание длительного клинического контроля заболевания на реабилитационном этапе [6, 9, 10].

Для достижения контроля БА разработаны и продолжают совершенствоваться фармакологические препараты для базисной и симптоматической терапии, ступенчатая стратегия противовоспалительного медикаментозного лечения, основное место в которой отводится глюкокортикостероидам (ГКС), комбинациям ингаляционных ГКС с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА), а также лейкотриеновым препаратам и бронхолитикам короткого действия (в качестве неотложной терапии).

Современная оценка БА помимо контроля над симптомами заболевания также включает контроль факторов риска развития неблагоприятных исходов (рисков обострений, нежелательных побочных эффектов терапии, развития фиксированной обструкции), поскольку риски неблагоприятных исходов могут сохраняться даже при достижении контроля над симптомами [5, 6].

Контроль симптомов астмы в настоящее время определяется совокупностью отдельных клинически значимых показателей, отражающих эффективность лечения (за последние 4 недели): астматические симптомы в дневное время (более двух раз в неделю), пробуждения в ночное время по причине астмы, применение препаратов неотложной помощи (более двух раз в неделю), ограничение активности по причине астмы. Эксперты GINA (Global Initiative for Asthma) для своевременного принятия решений об изменении текущей терапии, опираясь на выраженность клинической симптоматики, выделяют три уровня контроля БА: контролируемая, частично контролируемая астма, неконтролируемая астма [6, 9].

Неконтролируемая астма предусматривает обязательное увеличение объема базисной терапии для обеспечения текущего контроля. При этом согласно определению неконтролируемое течение астмы в течение недели рассматривается как обострение и требует терапевтических мероприятий для лечения обострения астмы.

Частично контролируемая астма отличается наличием ограниченного числа клинико-функциональных проявлений в течение недели. Терапевтическая тактика при этом уровне контроля не столь категорична. Усиление медикаментозной терапии, как правило, требуется после того, как врач убедился, что ранее назначенное лечение проводилось правильно и в полном объеме.

Контролируемая астма позволяет снижать объем проводимой терапии до минимальных лекарственных доз, а в случае стабильного состояния пациента в течение года сделать попытку полной отмены базисной терапии на какой-либо срок.

В научной медицине и клинической практике применяются специальные валидизированные вопросники, позволяющие определить количественно разные уровни контроля БА. Среди них такие инструменты, как тест по контролю над БА (АСТ) и вопросник по контролю БА (АСQ). Оба вопросника, как свидетельствует клини-

ческий опыт, способны помочь врачу в своевременном определении уровня контроля БА пациента [7, 9].

Итак, казалось бы, сегодня для лечения БА мы имеем арсенал серьезных противоастматических препаратов, возможности клинически и количественно оценивать эффективность проводимой терапии, однако, как свидетельствуют крупные зарубежные и отечественные эпидемиологические исследования, неконтролируемая БА в повседневной клинической практике наблюдается достаточно часто.

В этом контексте интересны опубликованные в 2014 г. результаты опроса около 8 тыс. пациентов из 11 европейских стран (исследования РЕАЛАЙЗ). Оказалось, что в реальной практике около 45% пациентов имели неконтролируемую БА согласно определению GINA [11]. Важно то, что большинство из них (75%) считали свою болезнь несерьезной проблемой, имея в анамнезе за прошедший год обращения за неотложной помощью, необходимость использования пероральных стероидов, ежедневную потребность в бронхолитиках короткого действия, что свидетельствовало о том, что пациенты не были знакомы с понятием «контроль БА». Аналогичная ситуация наблюдается и в нашей стране [12]. Более того, неконтролируемая БА продолжает оставаться причиной смерти. В Великобритании, опираясь на данные исследования NRAD (National Review of Asthma Death), профессор М. Леви проанализировал смертельные исходы от БА с 02.2012 по 01.2013 г. у 195 человек в возрасте от 4 до 97 лет (средний возраст 58 лет). Им установлены причины, способствующие летальному исходу. Среди них наряду с несвоевременным оказанием помощи, неадекватным назначением врачами лекарственных препаратов, неудовлетворительной оценкой контроля симптомов БА как со стороны врачей, так и больных значимое место занимала недостаточная приверженность лечению (46% умерших пациентов не следовали рекомендациям врача) [13].

По мнению экспертов Международной группы по оказанию помощи при респираторных заболеваниях в первичном звене, неудовлетворительный контроль БА объясняется целым рядом причин, но ведущее место среди них отводится низкой приверженности пациентов к лечению [14]. Важный и нередко скрытый вклад в формирование низкой приверженности вносят проблемы с использованием ингалятора [10, 15–17].

Причины низкой приверженности, связанные с пациентом, делят на преднамеренные и непреднамеренные [18–23].

Намеренная «разумная» неприверженность означает, что пациент самовольно принимает решение не следовать рекомендациям врача, прекращает применение препаратов (что связано с гормонофобией, стоимостью препарата, ощущением отсутствия эффекта от лекарства, и, как результат, избыточным использованием препаратов неотложной помощи — бронхолитиков).

Непреднамеренная неприверженность происходит, когда пациент искренне хочет следовать назначенному лечению, но не может сделать этого из-за барьеров, та-

ких как забывчивость, недопонимание назначений врача, сложность дозирования ингаляционных препаратов. Безусловно, разные варианты низкой приверженности могут сочетаться у одного пациента.

Неприверженность пациента с БА к проводимой терапии имеет тесную связь с частотой и тяжестью обострений, госпитализациями по поводу заболевания, обращениями за неотложной помощью, частотой и длительностью приема глюкокортикостероидов [1, 2].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) дает следующее определение: «Приверженность — степень поведения человека — принятие лечения, соблюдение диеты и/или выполнение изменений образа жизни, соответствующее согласованному с ним врачебным рекомендациям», призывая при этом разграничивать понятия «приверженность» и «комплаентность» [3]. Дать четкое определение этим понятиям очень сложно, поскольку термины близки по своему содержанию, в связи с чем часто подменяют друг друга в медицине, несмотря на существенные различия [22–24].

Понятие «комплаентность» (англ. patient compliance) означает степень соблюдения больным режима и схемы, как правило, медикаментозного лечения. Отношения врача и пациента по типу «комплаенс» предусматривают простое (пассивное) выполнение пациентом врачебных инструкций.

Однако диапазон вмешательств, используемых при лечении хронических заболеваний, в частности БА, значительно шире предписанных фармацевтических препаратов. Понятие приверженность (adherence), требует не только согласия пациента с врачебными рекомендациями, но и активного его участия в контроле течения заболевания, в частности БА, а также в принятии самостоятельных медицинских решений в ходе его лечения.

Основное различие этих понятий в том, что приверженность требует согласия пациента с рекомендациями врача и процесс лечения рассматривается как сотрудничество и партнерство врача и пациента.

Целью такого сотрудничества является достижение управляемого самоведения БА, то есть контроля самим пациентом собственного состояния под руководством лечащего врача [5, 6, 25]. Необходимым элементом для развития партнерских отношений пациента и врача является обучение пациента [26]. Оно обязательно включает в себя обсуждение всех терапевтических аспектов, как медикаментозных, так и касающихся возможностей самостоятельного контроля эффективности лечения БА, затруднений, возникающих в процессе его, способствуя формированию приверженности к долгосрочному лечению.

Одним из таких подходов к долгосрочному лечению БА является лечение с фактором обучения в условиях нашей школы для больных бронхиальной астмой (астма-школа), которая была организована в 1986 г. при кафедре пульмонологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова для лечения «трудных» больных БА. Одна из главных целей такого подхода — участие пациента в лечебном процессе и активное привлечение его к самостоятельному принятию

медицинских грамотных решений, то есть переход обученного пациента от комплаентности к осознанной приверженности лечению.

Оригинальная методика лечения в условиях астма-школы имеет два взаимосвязанных уровня обучения на фоне долгосрочного наблюдения пациентов. Первый уровень — это индивидуальное «пошаговое» обучение пациента базисным знаниям, полезным навыкам и умениям, которые позволят ему контролировать течение своей астмы и в тесном сотрудничестве с лечащим врачом своевременно проводить коррекцию лечения, приобретая уверенность в важности личного участия в лечении своего заболевания. Эта методика постоянно совершенствуется по мере появления новых представлений о БА, методов диагностики, лечения и контроля заболевания.

Программа первого уровня обучения ограничена временными рамками: шесть амбулаторных индивидуальных приемов/занятий с частотой один прием в неделю. Однако в зависимости от тяжести БА, особенностей ее течения, индивидуально-личностных особенностей пациента количество приемов или длительность интервалов между терапевтическими приемами могут пересматриваться.

Второй уровень — долгосрочное групповое обучение — направлен на приобретение нашими пациентами, прошедшими индивидуальный курс обучения, опыта лечения своей астмы, совершенствование ими навыков самоконтроля, умений рационально использовать не только медикаментозную терапию, но и общеоздоровительные методики (лечебную физкультуру, массаж и др.). Групповое обучение в отличие от индивидуального курса не ограничено временными рамками, проводится с частотой один амбулаторный прием/занятие в 3–6 мес.

Таким образом, данная программа долгосрочного лечения пациентов БА предусматривает преемственность индивидуального, а затем группового обучения больных.

При проведении индивидуального лечебно-образовательного курса верификация врачом диагноза БА и подбор адекватного терапевтического комплекса для пациента начинают одновременно с его обучением.

Врачу при обучении пациента необходимо:

- придерживаться последовательности в получении пациентом полезных знаний и умений (пошаговое обучение);
- неоднократно возвращаться к трудным, проблематичным для пациента вопросам;
- постоянно контролировать приобретенные пациентом навыки.

Хотелось бы остановиться на нескольких инструментах, без которых данная образовательная программа не может быть реализована. В первую очередь это астма-дневник — рабочая книга (план лечения/обучения) пациента.

Врач на первом приеме заносит в графы следующие данные: суточную потребность (количество доз) пациента в симпатомиметиках короткого действия, назначенные им лекарственные средства, опираясь на жалобы

при опросе, ведущие астматические симптомы конкретного пациента, факторы риска (триггеры) развития заболевания, выявленные у него при сборе анамнеза, данные пикфлоуметрии (рис. 1).

Пациент в дальнейшем самостоятельно должен ежедневно заполнять эти графы, чтобы освоить навыки ведения своей астмы и почувствовать необходимость своего участия в процессе лечения.

Астма-дневник также содержит письменные инструкции по правильному пользованию ингалятором с дозированным аэрозолем и сухим порошком, технике пикфлоуметрии, системе цветových зон.

Отдавая должное клиническому обследованию в возможности выявления бронхиальной обструкции, необходимо помнить, что порой субъективная клиническая оценка может быть неточной, а недооценка тяжести заболевания как врачом, так и больным астмой зачастую является основным барьером, обуславливающим задержку начала адекватного лечения. Как свидетельствует опыт зарубежных исследователей [27–29] и наш многолетний опыт наблюдения больных БА в условиях астма-школы, регулярное применение пикфлоуметрии является ключевым моментом в обучении пациентов самостоятельному ведению своего заболевания под управлением лечащего врача [23, 26]. Целью обучения пациента пикфлоуметрии является расширение возможностей контроля течения его астмы (самоконтроля) и стимуляция его усилий к приверженности лечению. В настоящее время общепризнанно, что регулярное применение пикфлоуметрии особенно информативно при диагностике и лечении заболеваний, связанных с обратимой обструкцией дыхательных путей и, прежде всего, БА [30].

Наличие у пациента единственно доступной объективной оценки функции легких с помощью домашнего пикфлоумониторинга чрезвычайно повышает эффективность лечения БА [29]. Кроме того, введение в комплекс самоконтроля больных домашнего пикфлоумониторинга дает возможность больным убедиться в том, что базисная глюкокортикостероидная терапия позволяет не только достичь более высокого уровня контроля его астмы, уменьшения потребления лекарств, но и избегать тяжелых обострений. Тем самым убирая у них один из распространенных факторов низкой приверженности к лечению — гормонофобию.

Высокие суточные колебания пиковой скорости форсированного выдоха (ПСФВ) (утро–вечер) являются косвенным показателем гиперреактивности бронхиального дерева. Индекс суточной вариабельности, не превышающий 20%, свидетельствует о хорошем контроле заболевания. Увеличение индекса суточной вариабельности до 30% и выше свидетельствует о повышенном риске тяжелых астматических приступов [30].

Безусловно, пикфлоуметрия не заменяет периодического глубокого исследования легочной функции, но остается не просто полезной, а незаменимой в оценке и мониторинге изменений в дыхательных путях как в домашних условиях, так и в стационаре.

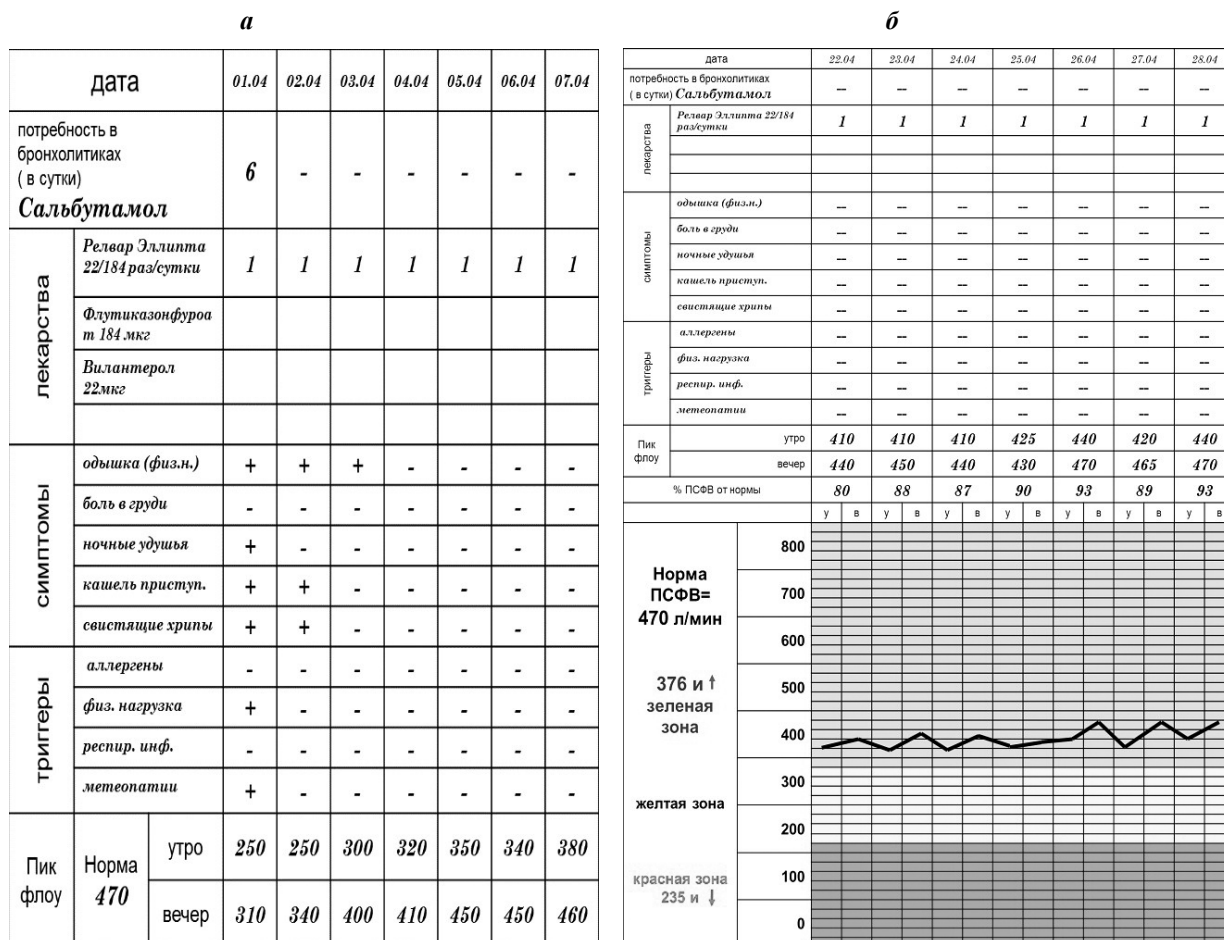


Рис. 1. Пример ведения астма-дневника (а — первая неделя обучения; б — шестая неделя обучения)

Однако в реальной клинической практике пикфлоуметрия имеет ограниченное распространение, что трудно объяснить в свете современных рекомендаций по ведению пациентов с БА.

При обучении пациентов самостоятельной оценке уровня контроля БА особое место отводится зональной оценке, которая в соответствии с международными рекомендациями представлена [31] цветами светофора: зеленым — «астма под контролем», желтым — «внимание», красным — «тревога» (табл. 1).

Внимание больного обращается на то, что определение зоны светофора (зеленой, желтой, красной) должно

вестись с учетом комплекса клинико-функциональных признаков наступающего ухудшения или улучшения течения его БА, а именно выраженности астматических симптомов, суточной потребности в препаратах неотложной помощи, влиянии заболевания на снижении активности пациента и данных пикфлоуметрии. И по мере перехода пациента из одной зоны в другую должна меняться базисная медикаментозная терапия (объем, форма применения, режим), однако снижение объема базисного лечения возможно только в случае сохранения положительных результатов в течение нескольких дней, недель, а иногда и месяцев.

Таблица 1

Оценка тяжести течения БА пациента по цветовым зонам

Зоны светофора (уровни контроля)	Признаки
Зеленая (астма контролируемая)	Астма под контролем. ПСФВ* 80–100%, суточный размах не более 20%. Базисная терапия минимальная поддерживающая или отсутствует, эпизодически профилактическая терапия
Желтая (частично контролируемая астма)	Внимание: астма вышла из-под контроля. ПСФВ 80–60%, суточный размах ПСФВ 20–30%. Базисная терапия выше минимальной поддерживающей дозы. Возможно увеличение терапии для достижения контроля астмы
Красная (неконтролируемая астма)	Тревога: астма не контролируется. ПСФВ 60% и меньше, суточный размах ПСФВ 20–30%. Максимальная базисная терапия (основной противовоспалительный препарат из аптечки скорой помощи)

*ПСФВ — пиковая скорость форсированного выдоха, полученная методом пикфлоуметрии.

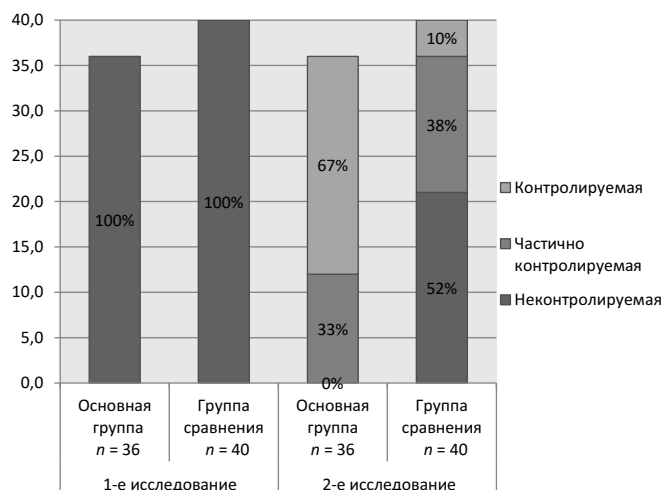


Рис. 2. Уровень контроля БА пациентов основной и сравнительной групп (динамическое наблюдение)

По мере накопления пациентами опыта самостоятельной зональной оценки своего состояния оказалось, что чаще пациенты находились в переходных между «зонами» состояниях. Знание пациентом зон «светофора» позволяет оптимизировать его общение с врачом и другими пациентами на групповых занятиях.

Совместный с врачом анализ астматической симптоматики, данных пикфлоуметрии, зональной оценки на фоне проводимой терапии позволяет пациенту лучше понять особенности своей астмы, оценить необходимость медикаментозного лечения. Такое сотрудничество усиливает приверженность пациентов к рекомендациям лечащего врача. Пациенты приобретают не только опыт регулярного контроля заболевания, но и умение гибко пользоваться своим терапевтическим комплексом.

Следует отметить, что по результатам опросов пациентов, прошедших курс индивидуального обучения, наибольшее сопротивление в предложенном врачом лечении вызывали такие факторы, влияющие на приверженность, как необходимость приема ингаляционных ГКС (44%), ведение астма-дневника (36%), необходимость изменений в быту (24%).

Только после прохождения индивидуального курса обучения пациенту предлагается принять участие в групповом лечении. При этом он информируется о праве посещать группу в зависимости от имеющихся у него возможностей и необходимости.

По своей сути долгосрочное групповое лечение является реабилитационно-диспансерным, поскольку оно направлено на приобретение пациентами опыта лечения своей астмы (ориентированного на достижение контроля заболевания), развитие у них навыков самостоятельного наблюдения за течением заболевания, получение информации о новых лекарственных препаратах, о современных устройствах доставки лекарственных средств, умение рационально использовать общеоздоровительные методики, обеспечение регулярного врачебного контроля, включая тестирование (АСТ), при необходимости — физикальное обследование, спирометрию.

Групповые занятия являются обязательными в данной методике лечения пациентов с БА для формирования осознанной приверженности к лечению, чему, безусловно, способствует групповой опыт.

Рекомендуется проведение групповых занятий врачом, наблюдавшим этих пациентов на индивидуальных приемах. Это повышает ответственность врача за проводимую программу лечения и, конечно, значительно экономит его время, поскольку он знает особенности БА пациентов, а также трудности, имевшие место с ними на индивидуальных занятиях.

Пациенты называли групповые занятия «круглым столом», поскольку за время занятия каждый из них обязательно вовлекается в терапевтический процесс. Поочередно пациенты сообщают о течении своей БА за прошедшее время, проводят совместно с врачом анализ графиков домашней пикфлоуметрии или данных контрольной карточки, делятся проблемами, возникшими в процессе самоконтроля за течением астмы, демонстрируют те или другие навыки (технику ингаляций, расчеты данных пикфлоуметрии, элементы дыхательной гимнастики, зональную оценку своего состояния). Остальные члены группы наблюдают за терапевтическим процессом и задают вопросы «работающему» больному, комментируя различные аспекты его самолечения. Таким образом, все участники занятий вовлекаются в групповую работу.

Потенциальное преимущество условий группы — это возможность получения обратной связи и поддержки от людей, имеющих общие проблемы или переживания с конкретным участником группы [26].

Групповые занятия предоставляют нашим пациентам возможность общаться со своими «собратьями по несчастью», обсуждать проблемы, связанные с астмой, по мере возможности решать их с помощью врача и друг друга, что недостижимо на индивидуальных приемах/занятиях. Все это приводит к существенному улучшению КЖ пациента.

Задачей лечащего врача на групповых занятиях является обеспечение надежной продуктивной атмосферы, благоприятствующей «раскрытию» пациентов. Врачу приходится на протяжении всего времени работы с группами варьировать свой стиль руководства в соответствии с ситуацией и групповыми нуждами. Ему необходимо постоянно оценивать состав, знания и умения группы, возникающие проблемы больных. Таким образом, активное участие и содействие врача помогает пациентам почувствовать уважение и заботу и, безусловно, способствует росту профессионализма самого врача.

Результаты собственного исследования

С целью оценки эффективности долгосрочного лечения с разными подходами к его организации нами было проведено проспективное когортное исследование [32]. В нем участвовали 76 пациентов с неконтролируемой БА (51 женщина, 25 мужчин), средний возраст которых составил $51,1 \pm 1,7$ года. Из них в основную группу вошли 36 пациентов, давших согласие на лечение в условиях астма-школы. Группу сравнения составили 40 пациен-

тов, которые отказались от лечения с обучением и в дальнейшем получали лечение в условиях поликлиник (наблюдались участковыми терапевтами и пульмонологами по месту жительства). Группы не имели отличий по полу, возрасту пациентов на момент обследования, возрасту начала заболевания и длительности течения БА. Основные клиничко-этиологические формы БА наблюдались в обеих группах пациентов с одинаковой частотой: БА с ведущим аллергическим механизмом 50 и 67,5%, неаллергическая 50 и 32,5% соответственно.

Всем 76 пациентам было проведено динамическое комплексное клиническое, функциональное обследование (спирометрия с бронхолитической пробой, пикфлоуметрия), изучение показателей КЖ с помощью специализированного вопросника Святого Георгия (SGRQ), первое — на момент включения их в исследование, повторное — после полутора лет (78 нед.) наблюдения. Пациенты в течение этого периода наблюдения получали одинаковую стандартную терапию согласно современным отечественным и международным рекомендациям.

К началу первого исследования все пациенты имели неконтролируемую астму. Сравнительный динамический анализ показал, что на заключительном этапе исследования (через 1,5 года) наблюдалось достоверное различие в структуре уровней контроля пациентов основной и сравнительной групп.

Как видно на рис. 2, к моменту второго исследования через 78 нед. у 67% ($n = 24$) пациентов основной группы отмечалось контролируемое и у 33% ($n = 12$) — частично контролируемое течение БА. Важно отметить, что случаев неконтролируемого течения в этой группе не наблюдалось. Иная картина отмечалась у пациентов группы сравнения: в 52% случаев ($n = 21$) регистрировалось неконтролируемое течение, у 38% пациентов ($n = 15$) — частично контролируемая БА и только 10% больных ($n = 4$) достигли контроля над заболеванием. Имелась тесная прямая корреляционная связь между фактором обучения с уровнем контроля БА ($r = 0,92, p < 0,05$)

Таким образом, долгосрочное лечение с применением образовательных программ позволило пациентам основной группы существенно увеличить уровень контроля БА (2/3 обследуемых достигли контроля БА) по сравнению с пациентами, наблюдавшимися у врачей в амбулаторной сети, что подчеркивает эффективность приобретенных знаний, навыков и умений пациентов в астма-школе.

Несомненный интерес представляют результаты динамического исследования КЖ у обследуемых пациентов. Оценку КЖ согласно вопроснику SGRQ проводили по 100-балльной шкале (чем выше значение показателя, тем сильнее влияние болезни). Опросу подлежали две группы респондентов общей численностью 76 человек.

В стартовом исследовании у пациентов обеих групп обнаружен низкий уровень КЖ (высокие показатели всех шкал опросника) (табл. 2).

Достоверные групповые различия ($47,2 \pm 3,0$ баллов против $38,6 \pm 2,8$ баллов, $p < 0,05$) найдены только в показателях шкалы «Влияние». Поскольку эта шкала отра-

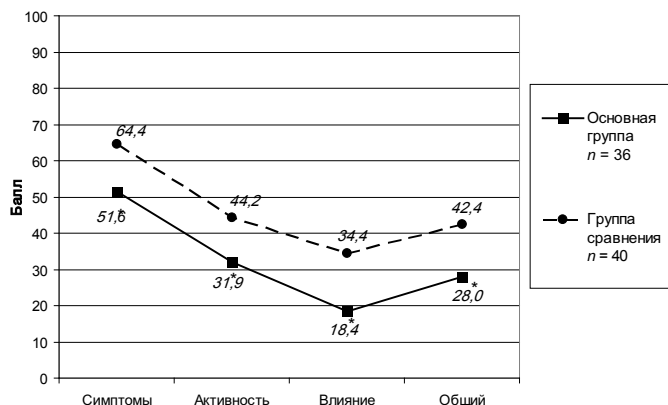


Рис. 3. Оценка качества жизни пациентов с бронхиальной астмой основной и сравнительной групп на момент второго исследования ($M \pm m$):

* — различия достоверны между показателями КЖ пациентов основной и сравнительной групп при втором исследовании по U-критерию Вилкоксона–Манна–Уитни, $p < 0,05$

жает не только влияние болезни на повседневную жизнь пациента, социальное функционирование, но и оценку пациентом собственного лечения, то более высокие показатели этой шкалы у пациентов основной группы в определенной мере могут объяснить их желание наблюдаться в условиях астма-школы.

Сравнительный межгрупповой анализ данных повторного исследования представлен графически (рис. 3). Он обнаружил достоверные различия между показателями респондентов исследуемых групп по всем шкалам опросника.

Полученные данные свидетельствуют о том, что образованные пациенты (основная группа), овладевшие навыками самоведения своей астмы, легче переносят свое заболевание, чем пациенты сравнительной группы, получающие современное медикаментозное лечение без обучения. Показатели КЖ этой группы существенно не изменились по сравнению с исходными, хотя и отмечалась тенденция к их снижению. Эти данные согласуются с результатами, полученными другими исследователями [4, 18], отмечающими, что среди обученных пациентов с БА резко повышается уровень медико-со-

Таблица 2

Оценка качества жизни пациентов с бронхиальной астмой основной и сравнительной групп (первое исследование) ($M \pm m$)

Показатель	1-е исследование	
	основная группа, $n = 36$	группа сравнения, $n = 40$
Симптомы, балл	$79,7 \pm 3,0$	$71,5 \pm 3,3$
Активность, балл	$54,8 \pm 3,2$	$49,5 \pm 3,6$
Влияние, балл	$47,2 \pm 3,0$	$38,6 \pm 2,8^{p1}$
Общий показатель, балл	$54,8 \pm 2,7$	$47,3 \pm 2,8$

Примечание: p^1 различия достоверны между основной и сравнительной группами при первом исследовании по U-критерию Вилкоксона–Манна–Уитни, $p < 0,05$.

циальной активности, уменьшается число и объем функциональных ограничений профессиональной и бытовой деятельности.

Анализ анамнестических данных и данных использования ресурсов здравоохранения (за период наблюдения) пациентами сравниваемых групп обнаружил существенные преимущества долгосрочного лечения, в котором наряду с врачом активное участие принимали обученные им пациенты.

Пациентов основной группы отличало от пациентов сравнительной группы резкое сокращение (на одного пациента) частоты обострений, требующих усиления терапии, в 2,1 раза; обращений за неотложной помощью — в 45 раз, потребности в госпитализации — в 14 раз, а также отсутствие необходимости в интенсивной терапии.

В определенной мере результаты данного исследования свидетельствуют не только о клинической, но и об экономической эффективности долгосрочного лечения астмы в условиях астма-школы. И, что особенно важно, оценка изменений вышеуказанных параметров эффективности лечения свидетельствует о результативности воздействия на приверженность к лечению у пациентов астма-школы. Когнитивная (познавательная) стратегия лечения пациента в условиях астма-школы позволяет перейти от комплаентности пациента к его осознанной приверженности терапии, и в результате — к повышению его качества жизни.

Заключение

Опыт многолетней работы школы для больных бронхиальной астмой показал, что формирование у пациентов приверженности к долгосрочному соблюдению врачебных рекомендаций возможно только при клинико-образовательном подходе к их ведению. Приобретенные знания о своей астме, навыки и умения, необходимые для самостоятельного контроля БА, помогают пациенту с помощью врача преодолеть целый ряд барьеров, являющихся препятствием для их приверженности к терапии. К настоящему времени существует множество исследований, посвященных изучению вмешательств, направленных на повышение приверженности пациентов к лечению [33, 34], большинство из них направлено на усиление комплаентности, то есть уступчивости пациента и простое выполнение им врачебных рекомендаций. Результаты их очень полезны для совершенствования индивидуального курса нашей программы лечения, поскольку комплаентность является на данном начальном этапе лечения ведущим фактором в достижении контроля БА пациента. Первые ростки приверженности к лечению у пациентов мы наблюдаем только к концу курса индивидуального обучения, когда привлечение пациентов к медицинским задачам, связанным с их непосредственным лечением, приводит к пониманию и, как следствие, приверженности к выполнению врачебных рекомендаций. В дальнейшем, когда уменьшается доминирующая роль врача в лечении и пациент самостоятельно наблюдает за динамикой клинических симптомов, регулируя свое лечение, его встречи с врачом огра-

ниваются групповыми занятиями, мы можем говорить об осознанной приверженности, включающей активное участие больного в лечебном процессе. Однако, как свидетельствуют данные нашего исследования и результаты наблюдений других исследователей, предпочтения пациентов по данному вопросу имеют существенные различия [24, 35, 36].

Безусловно, использование лечебно-образовательного комплекса, конечной точкой которого является формирование приверженности к долгосрочной терапии БА, в настоящее время не имеет широкого внедрения в реальную клиническую практику. Одним из барьеров успешного лечения сегодня по-прежнему остается недостаточная приверженность самих врачей к существующим клиническим рекомендациям наряду с факторами, связанными с организацией системы здравоохранения [26, 33, 35, 36]. Это в определенной мере объясняет сегодня низкий уровень контроля над бронхиальной астмой и требует модификации методологических подходов лечения, а также специальной подготовки врачей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Engelkes M. et al. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2015;45(2):396–407. DOI: 10.1183/09031936.00075614
- Williams L.K., Pladevall M., Xi H., Peterson E.L. et al. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004;114(6):1288–1293. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.09.028
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Geneva, Switzerland. 2003. [Electronic resource]. URL: www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf.
- Хьелл Л., Зинглер Д. *Теория личности* (пер. с англ.). СПб.: Питер, 1997;6:271–303. [Hjelle L., D.Ziegler D. *Personality Theories*. SPb.: Piter, 3th ed.: McGraw-Hill, 1997;6:271–303. (in Russian)]
- Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2011 г. Под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012:108. [*Global strategy for asthma management and prevention*. Revised 2011. Pod red. A.S. Belevskogo. Moscow: Rossiyskoye respiratornoye obshchestvo, 2012:108. (in Russian)]
- Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2014 г. Под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2015:150. [*Global strategy for asthma management and prevention*. Revised 2015 y. Ed. A.S. Belevskogo. Moscow: Rossiyskoye respiratornoye obshchestvo, 2015:150. (in Russian)]
- Ненашева Н.М. *Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018:82–83. [Nenashева N.M. *Bronchial asthma. Modern view of the problem*. Moscow: GEOTAR-Media, 2018:82–83. (in Russian)]
- Трофимов В.И., Федосеев Г.Б. Лечение и профилактика бронхиальной астмы. В кн.: *Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика*. Под ред. Г.Б. Федосеева, В.И. Трофимова, М.А. Петровой. СПб.: Норммедиздат, 2011;12:320–332. [Trofimov V.I., Fedoseyev G.B. Treatment and prevention of bronchial asthma. In book: *The many faces of asthma, diagnosis, treatment and prevention*. Pod red. G.B. Fedoseyeva, V.I. Trofimova, M.A. Petrovov. Saint-Petersburg: Nordmedizdat, 2011;12:320–332. (in Russian)]
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. М.: Российское респираторное общество, 2016:55. [Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po

- diagnostike i lecheniyu bronkhial'noy astmy. Moscow: Rossiyskoye respiratornoye obshchestvo, 2016:55. (in Russian)]
10. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Amer. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2004;170:836–844. DOI: 10.1164/rccm.200401-033OC
 11. Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014;24:14009. DOI: 10.1038/nppcr.2014.9
 12. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология.* 2011; (6):87–93. [Arkhipov V.V., Grigorieva E.V., Gavrishina E.V. Control of bronchial asthma in Russia: results of a multicenter observational study by NIKA. *Pul'monologiya.* 2011;(6):87–93. (in Russian)] DOI.org/10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93
 13. Why asthma still kills: the National Review of Asthma Deaths (NRAD) Confidential Enquiry report. *Royal College of Physicians.* London; 2014.
 14. Haughney J., Price D., Kaplan A. et al. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control. *Respir. Med.* 2008;102(12):1681–1693. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.08.003
 15. Clatworthy J. et al. The value of self-report assessment of adherence, rhinitis and smoking in relation to asthma control. *Prim. Care Respir. J.* 2009;18(4):300–305. DOI: 10.4104/pcrj.2009.00037
 16. Melani A.S., Bonavia M., Cilenti V. et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir. Med.* 2011;105:930–938. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.01.005
 17. Virchow J.C., Crompton G.K., Dal Negro R. Importance of inhaler devices in the management of airway disease. *Respir. Med.* 2008;102(1):10–19. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.07.031
 18. Clatworthy J. et al. The value of self-report assessment of adherence, rhinitis and smoking in relation to asthma control. *Prim. Care Respir. J.* 2009;18(4):300–305. DOI: 10.4104/pcrj.2009.00037
 19. Di Matteo M.R. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med. Care.* 2004;42(3):200–209. DOI: 10.1097/01.mlr.0000114908.90348.f9
 20. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest.* 2006;130:65–72. [Electronic resource]. URL: https://www.eu-patient.eu/globalassets/policy/adherence-compliance-concordance/adherence-paper-final-rev_external.pdf.
 21. van Boven J.F., Trappenburg J.C., van der Molen T., Chavannes N.H. Towards tailored and targeted adherence assessment to optimise asthma management. *NPJ Prim. Care Resp. Med.* 2015;25:15046. DOI: 10.1038/nppcr.2015.46
 22. Ненасева Н.М. Как повысить приверженность лечения и улучшить контроль при бронхиальной астме, или невозможное возможно. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(15):18–23. [Nenasheva N.M. how to increase adherence to treatment and improve control for bronchial asthma, or the impossible is possible. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2019;15(15):18–23. (in Russian)]. DOI.org/10.33978/2307-3586-2019-15-15-18-23
 23. Шварц Ю.Г., Наумова Е.А. Приверженность пациентов к лечению с позиций доказательной медицины. *Международный медицинский журнал.* 2005;3:120–125. [Schwartz Yu.G., Naumova E.A. Patients' Commitment to treatment from the standpoint of evidence-based medicine. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal.* 2005;3:120–125. (in Russian)]
 24. Jin J., Sklar G.E., Min Sen Oh V., Chuen Li S. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008;4(1):269–286. DOI: 10.2147/tcrm.s1458
 25. Pedersen, S. Determinants of response to fluticasone propionate and salmeterol/ fluticasone propionate combination in the Gaining Optimal Asthma Control Study. S. Pedersen [et al.]. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007;120(5):1036–1042. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.07.016
 26. Собченко С.А. Особенности течения и организация длительного лечения поздней астмы. Диссертация... док. мед. наук. СПб, 1997:302. [Sobchenko S.A. *Features of the course and organization of long-term treatment of late asthma.* Dissertatsiya... dok. med. nauk. SPb, 1997:302. (in Russian)]
 27. Ignacio-Garcia J.M., Gonsales-Santos P. Asthma self-management education program by me monitoring of peak expiratory flow. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995;151:353–359. DOI: 10.1164/ajrcm.151.2.7842191
 28. Partridge M.R. Patient education and delivery of care. *Asthma. European respiratory monograph.* 2003;8:449–453.
 29. Reddel H.K. Peak flow monitoring in clinical practice and clinical asthma trials. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006;12(1):75–81. DOI: 10.1097/01.mcp.0000198065.65704.08
 30. Цой А.Н., Архипов В.В. Бронхиальная астма: новые решения. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007:38–46. [Tsoy A.N., Arkhipov V.V. *Bronchial asthma: new solutions.* Moscow: ООО «Медитсинское информатсионное agentstvo», 2007:38–46. (in Russian)]
 31. International consensus report on diagnosis and management of asthma. Bethesda, Maryland, USA: National Heart, Lung and Blood Institutes of Health. Bethesda, 1992. *Eur. Respir. J.* Publication no. 92-3091. 1992;(5):601–641.
 32. Поспелова С.Н. Клинико-лабораторные данные и показатели качества жизни в контроле течения бронхиальной астмы (по данным долгосрочного лечения пациентов «Астма-школы»). Диссертация ... канд. мед. наук. СПб., 2012:203. [Pospelova S.N. *Clinical and laboratory data and indicators of quality of life in the control of the course of bronchial asthma (according to long-term treatment of patients «Asthma-school»).* Dissertatsiya ... kand. med. nauk. SPb., 2012:203. (in Russian)]
 33. Chrystyn H., Price D. Not all asthma inhalers are the same: factors to consider when prescribing an inhaler. *Prim. Care Respir. J.* 2009;18(4):243–249. DOI: 10.4104/pcrj.2009.00029
 34. Haynes R.B., McDonald H., Garg A.X., Montague P.R. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medication (Cochrane review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002;(2):CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011
 35. McKinstry B. Do patients wish to be involved in decisionmaking in the consultation? A cross sectional survey with video vignettes. *BMJ.* 2000;321:867–871 DOI: 10.1136/bmj.321.7265.867
 36. Worsley S, Snowise N., Halpin D.M.G. Clinical effectiveness of once-daily fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in usual practice: the COPD INTREPID study design. *ERJ Open Research.* 2019;(5):00061-2019; DOI: 10.1183/23120541.00061-2019

Поступила 30.06.2020

Андронников Е.А., Михалкина Н.Г., Алексеева Т.В., Гоголина Н.В.

ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПРИ СКОЛИОТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России,
428000, Чебоксары, Россия

Большое количество исследований посвящено изучению этиологии и патогенеза сколиотической болезни позвоночника, так как она является наиболее распространенным заболеванием среди патологий опорно-двигательной системы. Сколиоз в большей мере встречается у пациентов в возрасте от 4 до 17 лет. Его частота во взрослой популяции достигает 18,2 случаев на 1000 населения. Разработанные и применяемые консервативные методы лечения средней прогрессирующей и тяжелой степени данного заболевания не всегда приводят к положительным результатам. На сегодняшний день успешно используются различные оперативные методы лечения сколиоза. Современные типы фиксирующих металлоконструкций, среди которых в практике чаще всего применяются двухстержневые растущие системы, позволяют одновременно произвести коррекцию сколиотической деформации позвоночника в трех плоскостях и надежно стабилизировать позвоночный столб в положении, наиболее приближенном к физиологическому. Поскольку при сколиозе страдает большинство органов и систем организма, для успешного хирургического лечения и эффективной послеоперационной реабилитации необходимо учитывать особенности коморбидного фона пациентов. Сопутствующая патология формирует особые требования к хирургической и реабилитационной тактике для достижения биомеханически правильного монтажа конструкции и ее стабильной фиксации на опорных костных структурах. **Цель исследования** — выявить наиболее часто встречающуюся сопутствующую патологию у поступивших на оперативное лечение больных сколиозом, выделить особенности оперативного лечения и реабилитации данных групп пациентов. **Материал и методы.** Изучены 118 историй болезни пациентов, поступивших на оперативное лечение сколиоза в ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России (г. Чебоксары), с мониторингом особенностей периодов лечения и реабилитации пациентов после хирургической коррекции деформации позвоночника. **Результаты.** В качестве сопутствующих сколиозу заболеваний с наибольшей частотой отмечались дегенеративные заболевания позвоночника, аномалии развития сердечно-сосудистой системы, болезни желудочно-кишечного тракта. Обобщены особенности хирургической тактики при коррекции сколиотической деформации в зависимости от выявленной сопутствующей патологии. **Выводы.** Выявленная структура сопутствующей патологии свидетельствует о принципиальной общности этиологии сколиоза и данных заболеваний, а также о патогенетической роли деформаций позвоночника в развитии ряда заболеваний. Данный факт необходимо учитывать при планировании тактики, объема оперативного вмешательства и индивидуальной программы реабилитации в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: сколиоз; сколиотическая болезнь; этиология сколиоза; сопутствующая патология при сколиозе.

Для цитирования: Андронников Е.А., Михалкина Н.Г., Алексеева Т.В., Гоголина Н.В. Об особенностях оперативного лечения пациентов с сопутствующей патологией при сколиотической болезни. *Клиническая медицина*. 2020;98(11–12):781–787.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-781-787>

Для корреспонденции: Андронников Евгений Александрович — врач-рентгенолог, заведующий отделением лучевой диагностики; e-mail: andronnikovevgenij@mail.ru

Andronnikov E.A., Mikhalkina N.G., Alekseeva T.V., Gogulina N.V.

CHARACTERISTICS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH COMORBIDITIES IN SCOLIOTIC DISEASE

Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthesis of Ministry of Health of the Russian Federation, 428020, Cheboksary, Russia

A large number of studies deal with the study of the etiology and pathogenesis of scoliotic disease, since it is the most common disease among all the pathologies of the supporting-motor system. Scoliosis is more common in patients aged 4 to 17. Its frequency in the adult population reaches 18.2 cases per 1000 of population. The developed and widely applicable non-surgical therapy of moderate, progressive, and severe extent of disease do not always lead to positive outcomes. A variety of surgical methods for treating scoliosis is successfully used nowadays. Modern types of fixing hardware, including two-leg growing systems, most often used in practice, allow simultaneous correction of vertebral deformity in three planes and reliably stabilize the spinal column in a position closest to the physiological one. Since most organs and systems of the body are affected by scoliosis, it is necessary to take into account the characteristics of the comorbid background of patients for successful surgical treatment and effective postoperative rehabilitation. Comorbidity creates special requirements for surgical and rehabilitation approach to achieve biomechanically correct fitting of the structure and its rigid fixation on the supporting osseous structures. **The aim** of the study was to identify the most common comorbidities in patients with scoliosis admitted for surgical treatment, to highlight the features of surgical treatment and rehabilitation of these groups of patients. **Material and methods.** We studied 118 case histories of patients admitted for surgical treatment of scoliosis, monitoring characteristics of the periods of treatment and rehabilitation after surgical correction of vertebral deformity. **Results.** Degenerative vertebral diseases, cardiovascular development abnormalities and diseases of the gastrointestinal tract were noted with the highest frequency as diseases associated with scoliosis. The characteristics of surgical approach in the correction of vertebral deformity depending on the identified comorbidity are generalized. **Conclusions.** The revealed comorbidity pattern indicates the fundamental generality of the etiology of scoliosis and these diseases, as well as the pathogenetic role of vertebral deformities in the development of a number of diseases. This fact must be taken into account when planning approaches to surgical interference and individual rehabilitation program in the early postoperative period.

Key words: scoliosis; scoliotic disease; etiology of scoliosis; scoliosis comorbidities.

For citation: Andronnikov E.A., Mikhalkina N.G., Alekseeva T.V., Gogulina N.V. Characteristics of surgical treatment of patients with comorbidities in scoliotic disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(11–12):781–787.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-781-787>

For correspondence: Evgeniy A. Andronnikov — radiologist, head of the Department of Radiation Diagnostics;
e-mail: andronnikovevgenij@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Andronnikov E.A., <https://orcid.org/0000-0002-3151-4368>

Mikhalkina N.G., <https://orcid.org/0000-0001-7065-1480>

Alekseeva T.V., <https://orcid.org/0000-0002-1993-5290>

Gogulina N.V., <https://orcid.org/0000-0001-8198-7406>

Received 30.07.2020

Сколиотическая болезнь относится к числу наиболее сложных проблем ортопедии, неврологии и нейрохирургии, что определяется высокой частотой ее проявления и прогрессирующим течением. По распространенности сколиоз занимает одно из первых мест среди заболеваний опорно-двигательной системы. Обращаемость составляет 0,01 на 1000 среди мужчин и 0,06 на 1000 среди женщин (в среднем 0,04 на 1000 населения). По данным медицинских осмотров, частота сколиозов достигает 14,5 у мужчин и 21,1 у женщин, в среднем по обоим полам — до 18,2 на 1000 населения [1]. У детей и подростков сколиотическая болезнь встречается довольно часто: по данным различных авторов, ее распространенность колеблется от 4,6 до 20% [2].

Причины развития сколиоза недостаточно изучены и, несмотря на постоянный их поиск и широкое представление теоретических аспектов возникновения заболевания в отечественной и зарубежной литературе, врачам в 80% случаев приходится иметь дело с деформациями позвоночника, природа которых не установлена [3].

Сколиоз — дизонтогенетический процесс, проявляющийся полиорганный недостаточностью. По одной из основных версий этиологии сколиоза, с позиций клинической анатомии, в основе развития заболевания лежит различная степень поражения основного сосудисто-нервного пучка тела человека, представленного аортой, симпатической нервной системой, полыми венами и грудным лимфатическим протоком. Анатомически позвоночник связывает сосудисто-нервные пучки различных систем организма с основным сосудисто-нервным пучком. Доминирующее поражение грудного и поясничного отделов позвоночника, как правило, нарушает функции центральной нервной системы, сосудов, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, тазового отдела и нижних конечностей. Эти поражения в клинике диагностируются как сегментарные.

Сопутствующие пороки обычно локализуются в тех органах, которые развиваются из сомитов, одновременно дающих начало аномально развитым позвонкам. Если же пораженный пороком орган развивается не из сомита, то между этим органом и вертебральным пороком можно установить сегментарную иннервационную связь. Сомитная, или сегментарная, связь выявлена в 83% всех ас-

социаций пороков позвоночника с аномалиями развития других органов и тканей [1].

Управление функциями отдельных внутренних органов осуществляется сегментарными вегетативными центрами, а именно — симпатическим стволом, который располагается по обеим сторонам позвоночного столба. Трехплоскостная деформация позвоночного столба влечет за собой нарушение сегментарной иннервации внутренних органов, что может проявляться нарушениями в регуляции деятельности сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, нарушением функции внешнего дыхания [4].

Риск формирования сколиоза увеличивается при наличии у ребенка фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани, в частности малых аномалий развития сердца. Термином «малые аномалии сердца» в последнее время обозначают нарушения развития анатомических образований сердца, такие как дополнительные хорды, пролапсы клапанов и др. [5].

Особого внимания заслуживает наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов со сколиозом. Оперативное лечение само по себе стресс для организма, усиливающийся прямым воздействием на слизистую ЖКТ назначаемых в послеоперационном периоде лекарственных препаратов. Частота стрессовых язв оценивается в литературе неоднозначно и при нейрохирургических операциях колеблется от 14 до 75%. Приведенные различия нередко связаны с бессимптомным течением таких поражений, когда они манифестируют своими осложнениями или распознаются лишь на вскрытии. Из осложнений чаще всего встречаются кровотечения — 15–78%, реже перфорации — 6–14%. Летальность при острых язвенных кровотечениях у больных может достигать 64%, при перфорации — 6–14% [6].

Разнообразные нарушения нервной системы при сколиотической деформации проявляются настолько явно, что позволяют выделить в классификации группу нейрогенных сколиозов. К ним относят сколиозы при детском церебральном параличе, сколиозы у пациентов со спинномозговыми грыжами, при спинальных нарушениях и т.д. Сколиоз возникает у пациентов с аномалией Арнольда–Киари 1, по разным данным, от 35 до 60%. Для пациентов с данными заболеваниями характерны

приступы головной боли разной частоты и интенсивности, носовые кровотечения, периодические головокружения, обусловленные гемодинамическими нарушениями в виде расширения позвоночного венозного сплетения в проекции краниовертебрального перехода с образованием коллатералей и спазм интракраниального сегмента позвоночной артерии. При выраженных нарушениях (Арнольда–Киари 2) показано проведение оперативной декомпрессии задней черепной ямки [3].

Дегенеративные процессы в позвоночнике при сколиотической деформации неизбежны. Неравномерное распределение нагрузки на разные отделы межпозвонкового диска и тела позвонка приводит к дистрофическим изменениям в них. Рентгенологически это проявляется в виде клиновидной деформации тел позвонков, изменения формы и высоты межпозвонковых дисков.

Сочетание сколиоза и истмического спондилолистеза у одного пациента всегда является случаем эксклюзивным, требующим особого внимания и подхода. Истмический спондилолистез и сколиоз необходимо воспринимать как разные патологии. При отсутствии убедительных данных о том, что спондилолистез послужил причиной формирования сколиоза, показания к оперативному лечению следует рассматривать как для отдельно взятых патологий. В течение 9 лет после коррекции сколиотической деформации у подростков не происходит усиления дегенерации межпозвонковых дисков, соответственно, риск прогрессирования спондилолистеза будет невысоким [7].

Хирургическое лечение сколиозов представляет собой сложную, трудоемкую задачу, при этом послеоперационный прогноз зачастую зависит от соматического состояния пациента. Выявление сопутствующей патологии влияет на тактику лечения пациента, так как у этой категории больных увеличивается риск осложнений при проведении операции и анестезии.

Анатомо-функциональные изменения жизненно важных органов и систем, прежде всего, дыхательной и сердечно-сосудистой, являются теми факторами, которые должны учитываться в определении степени хирургической дозволённости и которые наряду с обширностью хирургического вмешательства могут существенно влиять на течение общей анестезии, операционного и послеоперационного периодов [4].

При выраженных кифосколиотических деформациях позвоночника, особенно если вершина кифоза локализуется в шейно-грудном или верхнегрудном отделах позвоночника, наблюдается грубое деформационное смещение трахеи, что может вызвать значительные затруднения при выполнении интубации трахеи, а в ряде случаев делает эту манипуляцию классическим способом вообще невозможной [4].

По данным А.Б. Кралина и др. [8], дыхательная недостаточность II–III степени наблюдалась у 85,3% оперированных больных с тяжелой степенью сколиоза.

Операции с целью коррекции сколиотической деформации позвоночника с применением переднего хирургического доступа являются достаточно травматичными,

так как в ходе такого вмешательства у пациента удаляется одно ребро, а разрез делается вдоль ребер (сбоку). В ряде случаев для исключения травматизации ткани легкого проводится его коллабирование путем временной обтурации бронхов (временной эндобронхиальной окклюзии) [9]. В такой ситуации крайне важно учитывать наличие сопутствующей бронхолегочной патологии, поскольку врач должен быть уверен в способности контралатерального легкого полноценно выполнять компенсаторную функцию, для чего в предоперационном периоде проводится ряд диагностических исследований для оценки состояния и функции легких.

Поскольку в патогенезе сколиозов огромную роль играют диспластические изменения костно-мышечной ткани, наряду с хирургическим лечением большое значение в восстановлении таких больных имеет активная коррекция тонуса мышечно-связочного аппарата позвоночника в послеоперационном периоде [10].

Всем пациентам с деформациями позвоночника в послеоперационном периоде необходим комплекс реабилитационного лечения, варианты которого зависят от конкретного случая, подбираются индивидуально и направлены на закрепление результата операции (коррекция сагиттального профиля и нормализация баланса тела), улучшение дыхательной функции, быстрое восстановление двигательной активности (в целях профилактики гипостатических и тромбозомболических осложнений), повышение самооценки и удовлетворенности пациента результатами операции. Индивидуальная программа реабилитации определяется и особенностями сопутствующей патологии в том числе [10].

Цель исследования — выявить наиболее часто встречающуюся сопутствующую патологию у больных сколиозом, поступивших на оперативное лечение в ФГБУ «ФЦТОЭ» г. Чебоксары, оценить ее влияние на объем оперативного вмешательства и проведение реабилитации.

Материал и методы

Нами проанализированы истории болезней 118 пациентов в возрасте от 2 до 35 лет, поступивших на оперативное лечение в ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России (г. Чебоксары) в 2017–2018 гг. Оценивались половозрастные характеристики пациентов, тип и вид сколиоза, степень сколиотической деформации по Коббу (в градусах) и ее форма.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее сбор анамнеза, клинический осмотр. В отделении лучевой диагностики выполнялись рентгенография позвоночника, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) позвоночника и органов грудной клетки, магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника и головного мозга, при наличии показаний — ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца, органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

МРТ-исследование выполнялось на аппарате Siemens Magnetom Avanto 1.5T, в стандартных режимах (T2 tse,

Pd tse, Pd tse fs, T1 se — в трех плоскостях). МСКТ проводили с помощью компьютерного томографа Somatom Scope 32 (Siemens), УЗИ-исследование — на ультразвуковых сканерах Acuson-V10 (Корея), Acuson 512 и Siemens G 60 (США) линейными датчиками.

Результаты и обсуждение

По возрасту пациенты распределились следующим образом: от 2 лет до 10 лет — 17 (14,4%) человек, от 11 до 20 лет — 95 (80,5%), старше 20 лет — 6 (5,1%). Средний возраст пациентов составил $16,2 \pm 1,57$ года (от 2 до 35 лет). Из них лиц мужского пола было 32 (27,1%), женского — 86 (72,9%).

По этиологическому фактору (рис. 1) преобладали пациенты с идиопатическим сколиозом — 81, врожденный сколиоз выявлен у 26, нейромышечный — у 8, миопатический — у 2.

Сколиоз 3-й степени (угол Кобба 40–60°) выявлен у 45 (38,1%) пациентов, 4-й степени (угол Кобба более 60°) — у 73 (61,9%).

По виду деформаций позвоночника (рис. 2) пациенты распределились следующим образом: С-образный правосторонний сколиоз — 69 человек, С-образный левосторонний — 24 человека, S-образный сколиоз — 25 человек.

В ходе исследования у большинства пациентов выявлена множественная сопутствующая патология (табл.).

Ведущими сопутствующими заболеваниями (более половины случаев) явились дегенеративные изменения позвоночника. Спондилолистез выявлен у 4 человек. Пациентам с незначительным смещением позвонка хирургическое лечение спондилолистеза не проводилось. Одному из двух пациентов со 2-й степенью спондилолистеза проведена операция по восстановлению дуги позвонка с установкой крючково-винтовой системы, другому — оперативная коррекция сколиоза с последующей реконструкцией дуги смещенного позвонка.

У трети пациентов выявлены различные заболевания нервной системы.

Аномалии анатомических образований сердца в структуре сопутствующей патологии выявлены в четверти исследований (третья позиция в рейтинге). При этом ведущей патологией явилась дополнительная хорда левого желудочка. Врожденные пороки сердца (ВПС) обнаружены в 6,8% случаев. Регистрация синдрома дисплазии соединительной ткани сердца диктовала необходимость тщательного наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы у детей со сколиозом как в дооперационном, так и в послеоперационном периодах.

Выявленные изменения указывали на сочетание диспластических изменений хрящевой и костной ткани позвоночника с соединительнотканными дисплазиями в сердце и потребовали при проведении хирургического вмешательства, с учетом индивидуальных рекомендаций кардиолога, особого внимания к коррекции гемодинамики, контролю давления крови в малом круге кровообращения, показателям газообмена и кислотно-основного состояния (КОС) крови. Учитывалось, что при наличии

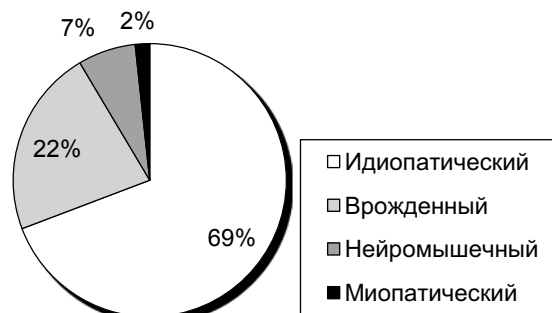


Рис. 1. Структура пациентов по этиологическому фактору

соединительнотканых дисплазий в сердце возможны нарушения сосудистого тонуса конечностей. Поэтому нашим пациентам, имеющим ВПС, в послеоперационном периоде рекомендовалось наблюдение у кардиолога.

Выявленные у 26,3% пациентов заболевания ЖКТ (как инфекционного, так и неинфекционного генеза) обуславливали в послеоперационном периоде высокий риск пареза кишечника и такого тяжелого осложнения, как стресс-язва. У данной группы пациентов применялась интраоперационная установка встречных эпидуральных катетеров с целью уменьшения боли и предотвращения послеоперационного пареза кишечника.

Лечение проводили согласно разработанному в ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России (г. Чебоксары) «Порядку оказания медицинской помощи по профилактике осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта после операций на позвоночнике», который дополнил уже имеющуюся схему ведения пациентов. В первые 1–2 суток после операции особую актуальность приобретала профилактика и коррекция язвенных поражений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, пареза кишечника. В течение 3–5 суток после операции пациентам назначались парентеральные формы ингибиторов протонной помпы или H_2 -блокаторов (фамотидин — 2 мг/кг в сутки). При наличии симптомов гастростаза и эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки желудка лечение назначалось на более длительный период.

Для своевременной диагностики осложнений, оценки эффективности и коррекции терапии проводили после-

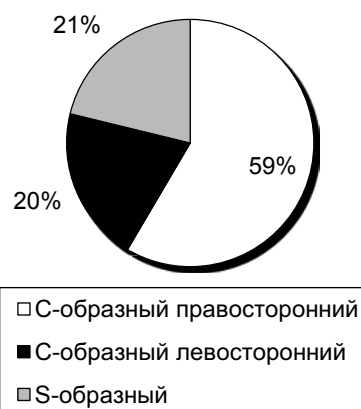


Рис. 2. Структура пациентов по виду деформаций позвоночника

операционный ультразвуковой и эндоскопический мониторинг.

Четверть пациентов исследуемой группы имели заболевания органов дыхания (пятое место по частоте регистрации). На фоне выявленной у пациентов патологии

дыхательной системы в ходе прогрессирования сколиотической деформации ухудшается вентиляция легких, образуются участки эмфиземы и ателектазов, что, в свою очередь, ухудшает функциональную способность легочной ткани и может вызвать застойную пневмонию.

Таблица

Сопутствующие заболевания, выявленные у пациентов, поступивших на оперативное лечение по поводу сколиоза

	Абс. число случаев	Удельный вес, %
Болезни опорно-двигательной системы		
Остеохондроз	63	53,4
<i>Spina bifida, Hiatus sacralis</i>	11	9,3
Спондилолистез, сакрализация, люмбализация	По 4	По 3,4
Врожденный вывих бедра	2	1,7
Врожденный синостоз костей предплечья; эквинуварусная деформация стопы; юношеский полиартрит; синдактилия II–III пальцев стоп; гипоплазия латеральной массы крестца; синдром Клиппеля–Фейля; болезнь Шпренгеля	По 1	По 0,8
Болезни нервной системы		
Гидромиелия, сирингомиелия	8	6,8
Аффективно-респираторные пароксизмы, резидуальная энцефалопатия, синдром двигательных нарушений	8	6,8
Врожденные аномалии краниовертебрального перехода: аномалия Арнольда–Киари, базиллярная импрессия	7	5,9
Врожденные пороки головного мозга: вариант Денди–Уокера, гипоплазия полушария мозга, вентрикуломегалия, гидроцефалия	6	5
Детский церебральный паралич	5	4,2
Ретроцеребеллярная арахноидальная киста	3	2,5
Нейрофиброматоз 1 типа, эпилепсия	По 2	По 1,7
Болезни органов кровообращения		
Малые аномалии развития сердца (дополнительная хорда левого желудочка, открытое овальное окно, дилатация корня аорты)	29	24,6
Нейроциркуляторная дистония	10	8,5
Пороки сердца: пролапс трикуспидального клапана, пролапс митрального клапана	8	6,8
Наследственная патология соединительной ткани: синдром Элерса–Данлоса, синдром Марфана	3	2,5
Нарушение ритма сердца (суправентрикулярная экстрасистолия)	1	0,8
Заболевания желудочно-кишечного тракта		
Инфекционные, воспалительные (хронический гастроуденит, хронический колит)	26	22,0
Неинфекционные (дисфункция билиарного тракта на фоне деформации желчного пузыря)	5	4,2
Заболевания органов дыхания		
Инфекционные, воспалительные (хронический тонзиллит, рецидивирующий бронхит)	10	8,5
Неинфекционные (аденоиды 1-й ст., бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма, аллергический сезонный ринит, ателектаз легкого, ограниченный пневмофиброз, гидроторакс, поликистоз легких)	19	16,1
Болезни обмена веществ		
Задержка физического развития конституциональная, дефицит массы тела, гипотиреоз, эндемический зоб	16	13,6
Болезни органов зрения, слуха		
Миопия слабой степени, амблиопия, артифакция, глухота	14	11,9
Болезни мочеполовой системы		
Неинфекционные (нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гипомоторному типу, мультикистоз почки)	4	3,3
Инфекционные, воспалительные (хронический пиелонефрит, инфекция мочевыводящих путей)	3	2,5

Безусловным показанием к выполнению корригирующих операций на позвоночнике, обеспечивающих прерывание патологического процесса, мы считали наличие дыхательной недостаточности I–II степени. Регистрация дыхательной недостаточности III степени являлась относительным противопоказанием к хирургическому вмешательству вследствие истощения резервов адаптации к операционной травме и компенсаторных возможностей после операции. Врожденные изменения органов дыхания и сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации со снижением показателей ФВД более 70% от возрастной нормы являются противопоказанием к оперативному лечению сколиоза.

Наличие в структуре сопутствующей патологии заболеваний обмена веществ (задержка физического развития конституциональная, дефицит массы тела, гипотиреоз, эндемический зоб) подтверждает их вклад в этиологию сколиоза.

Выявленные сопутствующие болезни органов зрения и слуха (11,9%) потребовали со стороны медицинского персонала усиленной коммуникативной работы в отношении данной группы пациентов и более внимательного отношения к их психологическому состоянию.

В незначительной части случаев наблюдались инфекционные, воспалительные заболевания мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, инфекция мочевыводящих путей). Наибольшие вторичные изменения почек и почечных артерий были выявлены при тяжелых формах деформации с локализацией вершины деформации в поясничном и груднопоясничном отделах позвоночника.

Всем пациентам с деформациями позвоночника в послеоперационном периоде проводили комплекс реабилитационного лечения, варианты которого зависели от конкретного случая, подбирались индивидуально с целью закрепления результата операции (коррекция сагиттального профиля и нормализация баланса тела). Ношение корсета или других ортопедических средств назначалось в зависимости от вида оперативного вмешательства и способа фиксации позвоночника.

Задачами раннего (в первые 14 дней) послеоперационного периода являлись профилактика послеоперационных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, улучшение дыхательной функции, предупреждение трофических расстройств (пролежней), уменьшение отека мягких тканей, создание оптимальных анатомо-физиологических условий для заживления травмированных во время операции тканей. Перевод больного в вертикальное положение был необходим для быстрого восстановления двигательной активности (профилактика гипостатических и тромбозомболических осложнений).

Реабилитационная программа в раннем послеоперационном периоде включала соблюдение рационального режима дня, лечебного питания, ортопедического режима, применение лечебной гимнастики и физических факторов. Для профилактики респираторных осложнений проводили активные и пассивные движения, дыхатель-

ную гимнастику, занятия на дыхательном тренажере, массаж, воздействие низкоинтенсивным лазером на область послеоперационной раны, электромиостимуляцию мочевого пузыря и ЖКТ, ультразвуковые ингаляции.

Заключение

Оптимальному планированию хирургического лечения сколиотической деформации и «ведения» пациента в раннем послеоперационном периоде может способствовать выявление конкретной сопутствующей патологии у пациента, что становится возможным при использовании различных методов лучевой диагностики.

Анализ результатов диагностических обследований, проведенных в ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России (г. Чебоксары), показал наличие сопутствующей патологии у всех без исключения пациентов со сколиотическими деформациями позвоночника, причем в большинстве случаев она носила множественный характер.

В структуре коморбидного фона превалировала патология опорно-двигательной системы, нервной системы и так называемые «малые аномалии» сердца. Полученные данные о сопутствующей патологии свидетельствуют в пользу теории о взаимосвязи нарушений сегментарной иннервации внутренних органов и развития сколиотической деформации позвоночного столба.

Особенности коморбидного фона были учтены врачами отделений анестезиологии и реанимации, травматологии, медицинской реабилитации при планировании объема хирургического вмешательства, техники его проведения. Всем пациентам с деформациями позвоночника в послеоперационном периоде с учетом индивидуальных особенностей проведен комплекс реабилитационного лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю. *Хирургическое лечение пороков развития позвоночника у детей*. СПб.: ЭЛБИ, 2007:104. [Ul'rikh E.V., Mushkin A.Yu. *Khirurgicheskoe lechenie porokov razvitiya pozvonochnika u detey*. SPb.: ELBI, 2007:104. (in Russian)]
2. Ибрагимова Я.Х., Ибрагимова М.Я., Ибрагимова Л.Я., Сабирова Л.Я. Сколиотическая болезнь. *Практическая медицина*. 2010;2(41):63–67. [Ibragimov Ya.Kh., Ibragimova M.Ya., Ibragimova L.Ya., Sabirova L.Ya. *Skolioticheskaya bolezn'*. *Prakticheskaya meditsina*. 2010;2(41):63–67. (in Russian)]
3. Глаголев Н., Козлитина Т. Сколиоз и аномалии краниовертебрального перехода: взаимосвязь или сочетание? *Журнал новых медицинских технологий (электронный журнал)*. 2014;1:1–4. DOI: 10.12737/4795 [Glagolev N., Kozlitina T. *Scoliosis and anomalies of the craniovertebral transition: correlation or combination?* *Journal of New Medical Technologies. eJournal*. 2014;1:1–4. (in Russian)] (Date of access 09.07.2020).
4. Умарходжаев Ф.Р., Искандаров М.М., Гулямов С.С., Азизов Б.Б. Особенности комплексной предоперационной подготовки и оперативного лечения сколиотической болезни у детей. *Евразийский Союз Ученых*. 2015;3(12):155–157. [Umarkhodzhaev F.R., Iskandarov M.M., Gulyamov S.S., Azizov B.B. *Osobennosti kompleksnoy predoperatsionnoy podgotovki i operativnogo lecheniya skolioticheskoy bolezni u detey*. *Evrasiyskiy Soyuz Uchenykh*. 2015;3(12):155–157. (in Russian)]
5. Макарова В.И., Черноземов В.Г., Ефимова Н.В., Краева Н.В. Соединительнотканые дисплазии сердца и сосудистый тонус

- при сколиозах начальных степеней у детей школьного возраста. *Экология человека*. 2013;09:40–43. [Makarova V.I., Chernozemov V.G., Efimova N.V., Kraeva N.V. Soedinitel'notkannyye displazii serdtsa i sosudisty tonus pri skoliozakh nachal'nykh stepeney u detey shkol'nogo vozrasta. *Ekologiya cheloveka*. 2013;09:40–43. (in Russian)]
6. Виссарионов С.В., Корсун Е.Н., Сяндюков А.Р., Яковлева С.К., Орлова А.В., Григорьев И.В. Анализ осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов после корригирующих операций на позвоночнике. *Хирургия позвоночника*. 2015;12(2):25–32. [Vissarionov S.V., Korsun E.N., Syundyukov A.R., Yakovleva S.K., Orlova A.V., Grigoriev I.V. Analysis of gastrointestinal complications after spinal deformity surgery. *Khirurgiya pozvonochnika*. 2015;12(2):25–32. (in Russian)]. DOI: 10.14531/ss2015.2.25-32
7. Михайловский М.В., Белозеров В.В. Сколиоз и спондилолистез: вариант решения проблемы. *Хирургия позвоночника*. 2018;15(1):18–25. [Mikhaylovskiy M.V., Belozеров V.V. Skolios i spondilolistez: variant resheniya problem. *Khirurgiya pozvonochnika*. 2018;15(1):18–25. (in Russian)]. DOI: 10.14531/ss2018.1.18-25
8. Кралин А.Б., Ветрилэ С.Т., Аржакова Н.И. Анестезиологическое обеспечение корригирующих операций на позвоночнике с применением инструментария Котреля Дюбуссе при тяжелых формах сколиоза: Пособие для врачей. М., 2002:15. [Kralin A.B., Vetrile S.T., Arzhakova N.I. *Anesteziologicheskoe obespechenie korrigiruyushchikh operatsiy na pozvonochnike s primeneniem instrumentariya Kotrelya Dyubusse pri tyazhelykh formakh skolioza: Posobie dlya vrachev*. M., 2002:15. (in Russian)]
9. Матвеев В.Ю., Хасанов Р.М., Бондарев А.В., Кулагина Л.Ю. Метод временной окклюзии бронхов и его эффективность у больных эмпиемой плевры с бронхоплевральными свищами. *Практическая медицина*. 2015;4(89):123–128. [Matveev V. Yu., Khasanov R. M., Bondarev A.V., Kulagina L. Yu. The method of temporary bronchial occlusion and its effectiveness in patients with pleural empyema with bronchopleural fistulas. *The practice of medicine*. 2015;4(89):123–128. (in Russian)]
10. Николаев Н.С., Петрова Р.В., Сяндюков А.Р., Корняков П.В., Яковлева С.К., Кузьмина В.А. Реабилитация пациентов с ранними сколиозами после этапных коррекций деформаций позвоночника растущими системами. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2019;4:11–19. [Nikolaev N.S., Petrova R.V., Syundyukov A.R., Korniyakov P.V., Yakovleva S.K., Kuz'mina V.A. Reabilitatsiya patsientov s rannimi skoliozami posle etapnykh korrektsiy deformatsiy pozvonochnika rastushchimi sistemami. *Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina, meditsinskaya reabilitatsiya*. 2019;4:11–19. (in Russian)]. DOI: 10.36425/2658–6843–2019–3-12–17

Поступила 30.07.2020

В помощь практическому врачу

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Горбачев В.И.¹, Нетесин Е.С.¹, Горбачева С.М.¹, Сумин С.А.², Хамидулин М.В.¹, Уткин Н.Н.¹

АНАЛИЗ ПЕРСОНАЛЬНОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ВРАЧЕЙ ХИРУРГИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ ЗА НЕНАДЛЕЖАЩЕЕ ОКАЗАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 664049, Иркутск, Россия

²ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305041, Курск, Россия

В настоящее время наблюдается серьезный рост жалоб граждан в Следственный комитет Российской Федерации. Соответственно отмечается и нарастание возбужденных уголовных дел против медицинских работников. К группе специалистов максимального риска относятся в первую очередь врачи хирургических специальностей: хирурги; анестезиологи-реаниматологи; акушеры-гинекологи. **Цель исследования.** Провести анализ уголовных дел в отношении врачей-хирургов, возбужденных по второй части статьи 109 Уголовного кодекса Российской Федерации. **Материал и методы.** Поиск уголовных дел был выполнен в следующих электронных базах данных: судебные решения РФ (<https://судебные.решения.рф>) и государственная автоматизированная система Российской Федерации «Правосудие» (<https://bsr.sudrf.ru/bigs/portal.html>), глубина поиска составила 5 последних лет. **Результаты.** Найдены 235 вынесенных судебных решений по делам, открытым по части 2 статьи 109 УК РФ. Проведена оценка территориальных и гендерных особенностей. Представлены выявленные судами дефекты оказания медицинской помощи, инкриминируемые врачам. Представлено отношение врачей хирургических специальностей к предъявленным обвинениям и примененные сроки основных видов наказания: ограничение свободы и лишение права заниматься медицинской деятельностью. Обращено внимание на отягчающие и смягчающие вину подсудимого обстоятельства, использованные судами.

Ключевые слова: хирург; анестезиолог-реаниматолог; акушер-гинеколог; судебные решения; дефекты оказания медицинской помощи; ограничение свободы; признание вины.

Для цитирования: Горбачев В.И., Нетесин Е.С., Горбачева С.М., Сумин С.А., Хамидулин М.В., Уткин Н.Н. Анализ персональной ответственности врачей хирургических специальностей за ненадлежащее оказание медицинской помощи. *Клиническая медицина*. 2020;98(11–12):788–793. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12>

Для корреспонденции: Горбачев Владимир Ильич — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии; e-mail: gorbachevvi@ya.ru

Gorbachev V.I.¹, Netesin E.S.¹, Gorbacheva S.M.¹, Sumin S.A.², Khamidulin M.V.¹, Utkin N.N.¹

ANALYSIS OF SURGICAL DISCIPLINES INVOLVED DOCTORS' PERSONAL RESPONSIBILITY FOR IMPROPER DELIVERY OF HEALTH CARE

¹Irkutsk State Medical Academy of Continuous Professional Education — the branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 664049, Irkutsk, Russia

²Kursk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 305041, Kursk, Russia

Currently, there is a serious increase in citizens' complaints to the Investigative Committee of the Russian Federation. Accordingly, there has been an increase in criminal cases initiated against health professionals. The group of specialists of maximum risk includes, first of all, doctors of surgical specialties: surgeons; anesthesiologists-resuscitators; obstetricians-gynecologists. **Purpose of the study.** To analyze the criminal cases against surgeons initiated under the second part of Article 109 of the Criminal Code of the Russian Federation. **Material and methods.** The search for criminal cases was carried out in the following electronic databases: Court decisions of the Russian Federation (<https://court.decisions.rf>) and the state automated system of the Russian Federation "Justice" (<https://bsr.sudrf.ru/bigs/portal.html>); the search covers the last 5 years period. **Results.** 235 court decisions in cases open under Part 2. Art. 109 of the Criminal Code of the Russian Federation have been found. The evaluation of territorial and gender characteristics has been carried out. Defects in the delivery of health care identified by the courts and incriminated to doctors are presented. The attitude of surgical specialties doctors to the charges brought, and the applied terms of the main types of punishment are presented: supervised release and denial of the right to practice. Attention is drawn to the aggravating and mitigating circumstances used by the courts.

Keywords: surgeon; anesthesiologist-resuscitator; obstetrician-gynecologist; court decisions; defects in the delivery of health care; supervised release; admission of guilt.

For citation: Gorbachev V.I., Netesin E.S., Gorbacheva S.M., Sumin S.A., Khamidulin M.V., Utkin N.N. Analysis of surgical disciplines involved doctors' personal responsibility for improper delivery of health care. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(11–12):788–793. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12>

For correspondence: Vladimir I. Gorbachev — MD, DSc, professor, head of the department of anesthesiology and reanimatology; e-mail: gorbachevvi@ya.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Gorbachev V.I., <https://orcid.org/0000-0001-6278-9332>

Netesin E.S., <https://orcid.org/0000-0002-4100-5516>

Gorbacheva S.M., <https://orcid.org/0000-0003-3235-0374>

Sumin S.A., <https://orcid.org/0000-0002-7053-2278>

Khamidulin M.V., <https://orcid.org/0000-0003-1196-8933>

Utkin N.N., <https://orcid.org/0000-0003-3180-918X>

Received 16.10.2020

Уголовная ответственность для медицинского работника наступает в основном вследствие совокупности трех следующих факторов: оказание медицинской помощи ненадлежащим образом, то есть медпомощь была оказана некачественно или не оказана; ухудшение состояния здоровья пациента — это тот фактор, по которому будет определяться классификация правонарушения, и причинение вреда здоровью. Нам интересны данные, которые привел заместитель руководителя главного управления криминалистики Следственного комитета (СК), руководитель межведомственной группы СК и Национальной медицинской палаты А.И. Сазонов в своем докладе «Персональная ответственность медицинских работников за преступления, связанные с оказанием медицинской помощи и медицинских услуг» в рамках цикла «Правовые этюды в медицине» [1]. Количество обращений граждан РФ в СК в 2015 г. составило 3775, в 2016 г. — 4947, в 2017 г. — 6050 и в 2018 г. — 6623. Количество возбужденных уголовных было равно: 2015 г. — 881; 2016 г. — 878; 2017 г. — 1791; 2018 г. — 2229; 2019 г. (первое полугодие) — 1227. Такую же тенденцию имеет количество дел, направленных в суд: 2015 г. — 103; 2016 г. — 176; 2017 г. — 198; 2018 г. — 265; первое полугодие 2019 г. — 158. Из вышеприведенного числа обвиняемых было оправдано в 2015 г. — 10 человек; в 2016 г. — 3 человека; в 2017 г. — 8 человек; в 2018 г. — 21 и в первом полугодии 2019 г. — 12.

В феврале 2019 г. главе Министерства здравоохранения РФ В.И. Скворцовой было направлено письмо за подписью председателя Следственного комитета РФ А.И. Бастрыкина, в котором отмечено, что одним из приоритетных направлений деятельности Следственного комитета РФ является расследование преступлений о ненадлежащем оказании гражданам медицинской помощи и «профилактика таких общественно опасных деяний». Это письмо было растиражировано в сети Интернет. В Главном управлении криминалистики Следственного комитета были проанализированы материалы 143 уголовных дел, которые находились в производстве в 2016–2017 гг. Ведомство изучило «медицинские преступления», приведшие к смерти 123 человек, и в 20 случаях нанесен тяжкий вред здоровью. Чаще всего причинами врачебных ошибок названы неправильный диагноз и неверное проведение обследования. Большинство из уголовных дел были возбуждены против медицинских работников по статье 109 Уголовного кодекса (УК), части 2 («Причинение смерти по неосторожности»). К письму прикреплен аналитический обзор

результатов исследования криминалистических особенностей преступлений, связанных с ненадлежащим оказанием медицинской помощи. Выявлено, что большинство этих преступлений совершаются следующими специалистами: врачами-хирургами (27%), акушерами-гинекологами (17%) и анестезиологами-реаниматологами (13%). При этом большая часть врачей, совершивших их (58%), являлись мужчинами [2].

Цель исследования. Выполнить анализ уголовных дел в отношении врачей разных хирургических специальностей, возбужденных по 2-й части статьи 109 Уголовного кодекса Российской Федерации.

Материал и методы

В качестве источников информации послужили завершенные уголовные дела с участием врачей хирургических специальностей, внесенные в электронные ресурсы двух баз судебных решений: государственная автоматизированная система РФ «Правосудие» (<https://bsr.sudrf.ru/bigs/portal.html>) и судебные решения РФ (<https://судебные.решения.рф>). Глубина поиска составила 5 лет: с 01.01.2015 г. по 01.01.2020 г. Следует отметить, что на данных сайтах выставляются завершенные уголовные дела [3, 4].

Результаты и обсуждение

В соответствии с проведенным нами поиском на сайте <http://stat.api-пресс.пф/stats/ug/t/14/s/17> (судебная статистика РФ) [доступ 05.10.2020 г.] были найдены следующие данные по 2-й части вышеназванной статьи 109 УК РФ, которые представлены в календарном порядке в табл. 1 [5].

Анализ, выполненный СК РФ, возможно, и представляет некоторый интерес для определенного круга, но для работающего врача полученные данные малоинформативны. Это и привело нас к мысли провести анализ уголовных дел, возбужденных и завершенных против врачей хирургических специальностей. В результате проведенного поиска по врачам хирургических специальностей (хирурги, акушеры-гинекологи, анестезиологи-реаниматологи) за указанный период было найдено 235 вынесенных судебных решений. Из них 135 — по врачам-хирургам, 49 — по врачам — акушерам-гинекологам и 51 уголовное дело по врачам — анестезиологам-реаниматологам [6, 7].

География уголовных дел достаточно обширна. Территориальные субъекты РФ, в которых за последнее пятилетие зафиксированы уголовные дела по части 2 ста-

ты 109 УК против врачей различных хирургических специальностей, представлены в табл. 2.

В выявленных нами 235 судебных решениях обвинялось 247 медицинских работников: женщин 68 (27,53%), мужчин 179 (72,47%). Среди 136 обвиняемых хирургов было 11(8,1%) женщин и 125 мужчин (91,9%). Среди 59 акушеров-гинекологов — 44 (75%) женщины и 15 (25%) мужчин. Из анестезиологов-реаниматологов женщины составили 25% (13 человек), а мужчины — 75% (39 человек) (рис. 1).

Из 135 рассмотренных уголовных дел против врачей-хирургов было лишь одно дело, в котором признаны виновными сразу два врача-хирурга. Разделы хирургической деятельности, в которых практиковали специалисты, распределились следующим образом: абдоминальная хирургия — 84; торакальная и кардиохирургия — 19; нейрохирургия — 7; травматология и ортопедия — 2; пластическая хирургия — 1 врач. Специализация 22 врачей в проанализированных уголовных делах приведена не была. Следует отметить, что против двух врачей-хирургов заведены дела в совершении преступления против несовершеннолетних.

Из 49 рассмотренных уголовных дел против врачей — акушеров-гинекологов в 9 признаны виновными сразу два врача — акушера-гинеколога, и в одном случае врач — акушер-гинеколог и врач — анестезиолог-реаниматолог. В остальных делах обвиняемым был один врач — акушер-гинеколог. 38 уголовных дел против акушеров-гинекологов были связаны с родоразрешением, из которых 21 роды протекали через естественные родовые пути, а у 17 рожениц выполнено кесарево сечение. Кроме этого, дополнительно выделены и дела, в которых специалисты обвинялись в смерти младенца — 23 случая из 38 родоразрешений.

По 51 уголовному делу против врачей — анестезиологов-реаниматологов проходят 52 врача-специалиста и одна медицинская сестра — анестезист (по одному делу два врача — анестезиолога-реаниматолога и одна медицинская сестра — анестезист), кроме того, в двух уголовных делах кроме анестезиологов-реаниматологов обвинения предъявлены врачу — акушеру-гинекологу и врачу-оториноларингологу.

Средний срок ограничения свободы у врачей всех хирургических специальностей составил $20,62 \pm 5,96$ мес. и лишение права заниматься медицинской деятельностью, у лиц, к которым данный вид наказания был применен, — $22,81 \pm 7,59$ мес. У врачей-хирургов ограничение

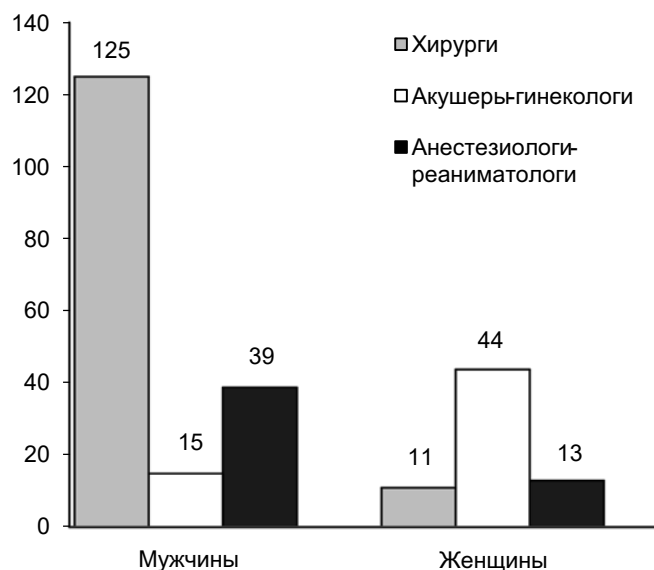


Рис. 1. Распределение обвиненных врачей по полу

свободы достигло $20,09 \pm 5,27$ мес., и лишения права заниматься медицинской деятельностью — $20,22 \pm 6,73$ мес.

Признали вину 54 (39,7%) человека, но 82 (60,3%) себя виновными не признали. В группе признавших свою вину средние сроки наказаний составили: $18,08 \pm 4,19$ мес. ограничения свободы и $18,36 \pm 5,71$ мес. лишения права заниматься медицинской деятельностью. При непризнании вины средние сроки наказаний были равны $20,82 \pm 5,48$ мес. ограничения свободы и $21,25 \pm 7,16$ мес. лишения права заниматься медицинской деятельностью.

Наказание для акушеров-гинекологов выглядело следующим образом: ограничение свободы — $20,08 \pm 5,27$ мес., а лишение права заниматься медицинской деятельностью — $20,22 \pm 6,73$ мес. У врачей — акушеров-гинекологов во время следствия признали свою вину 14 (23,7%) врачей, а 44 (74,6%) не признали, и одно уголовное дело было прекращено в связи со смертью обвиняемого (1,7%). Для акушеров-гинекологов, признавших свою вину, средние сроки наказаний составили $18,0 \pm 5,37$ мес. ограничения свободы и $25,2 \pm 7,91$ мес. лишения права заниматься медицинской деятельностью. У врачей, не признавших свою вину, средние сроки наказаний составили $22,2 \pm 4,94$ мес. ограничения свободы и $26 \pm 7,41$ мес. лишения права заниматься медицинской деятельностью.

Таблица 1

Судебная статистика по части 2 статьи 109 УК РФ за 2016–2019 гг.

Год	Осуждено	Оправдано	Лишение свободы	Условное лишение свободы	Ограничение свободы	Штраф	Исправительные работы	Обязательные работы
2019	143	20	2	1	99	3	0	0
2018	151	13	0	2	115	2	3	0
2017	146	7	2	3	107	0	0	1
2016	128	9	0	3	76	2	1	0

Таблица 2

Количество уголовных дел против врачей хирургических специальностей в субъектах Российской Федерации за последние 5 лет

Кол-во уголовных дел	Хирурги	Анестезиологи-реаниматологи	Акушеры-гинекологи
	Регионы РФ		
1	Республики Кабардино-Балкария, Тыва, Марий Эл, Северная Осетия-Алания, Бурятия, Мордовия, Ингушетия, Калмыкия, Кировская, Брянская, Ивановская, Челябинская, Кировская, Иркутская, Курская, Калининградская, Омская, Псковская, Сахалинская, Рязанская, Оренбургская, Новосибирская, Челябинская, Томская, Тульская области	Республики Бурятия, Татарстан, Дагестан, Марий Эл, Крым, Архангельская, Владимирская, Курская, Московская, Новгородская, Нижегородская, Тверская, Томская, Тюменская области, Камчатский, Пермский края, Ханты-Мансийский автономный округ	Республики Бурятия, Удмуртия, Коми, Кабардино-Балкарская, Марий Эл, Амурская, Белгородская, Воронежская, Иркутская, Костромская, Нижегородская, Рязанская, Свердловская, Тамбовская, Томская, Тульская, Челябинская области, Краснодарский, Приморский края, Ханты-Мансийский автономный округ
2	Республики Чувашия, Коми, Волгоградская, Кемеровская, Костромская, Нижегородская, Пензенская, Ростовская, Свердловская, Смоленская, Удмуртская, Ярославская области, Ставропольский, Приморский края, Ханты-Мансийский автономный округ	Республика Чувашия, Астраханская, Белгородская, Волгоградская, Костромская, Свердловская, Тульская области, Алтайский край	Республики Башкортостан, Крым, Татарстан, Хакасия, Саха-Якутия, Ленинградская, Тверская, Ульяновская, Новгородская области, Алтайский, Приморский, Забайкальский края
3	Республики Саха-Якутия, Крым, Карелия, Красноярский край, Саратовская, Тверская, Ленинградская области	Красноярский, Ставропольский края	
4	Республика Башкортостан, Белгородская, Ульяновская, Томская области	Воронежская, Самарская области, Краснодарский край	
5	Архангельская область		
6	Республика Татарстан, Тюменская область, Забайкальский край		
7	Москва и Московская область		
9	Краснодарский край		

Ограничение свободы анестезиологам-реаниматологам соответствовало $21,96 \pm 6,77$ мес., а лишение права заниматься медицинской деятельностью — $23,5 \pm 6,5$ мес. Вину признали 18 человек (34,6%), не признали вину — 34 человека (65,4%). При этом в группе признавших свою вину средние сроки наказаний составили $22,8 \pm 8,07$ мес. ограничения свободы и $24 \pm 9,19$ мес. лишения права заниматься медицинской деятельностью (в трех случаях). У лиц, не признавших свою вину, средние сроки

наказаний соответственно составили $21,4 \pm 5,99$ мес. ограничения свободы и $22,67 \pm 5,83$ мес. лишения права заниматься медицинской деятельностью (рис. 2, 3).

От уголовной ответственности освободили в соответствии с пунктом «а» 1-й части статьи 78 УК РФ в связи с истечением срока давности уголовного преследования 35 врачей-хирургов. Штраф как мера наказания был применен к 23 хирургам. Ограничение свободы в соответствии с 3-й частью статьи 47 УК РФ с лишением пра-

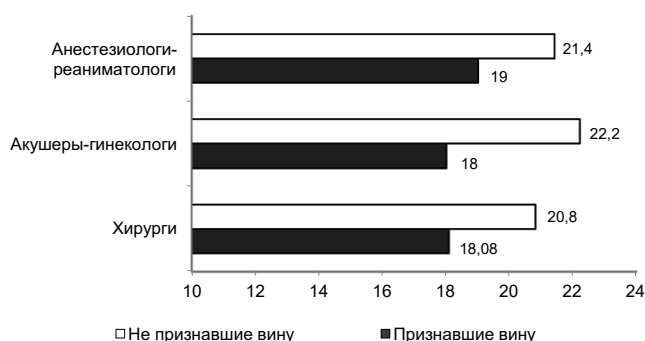


Рис. 2. Ограничение свободы у признавших и не признавших свою вину врачей (месяцы)

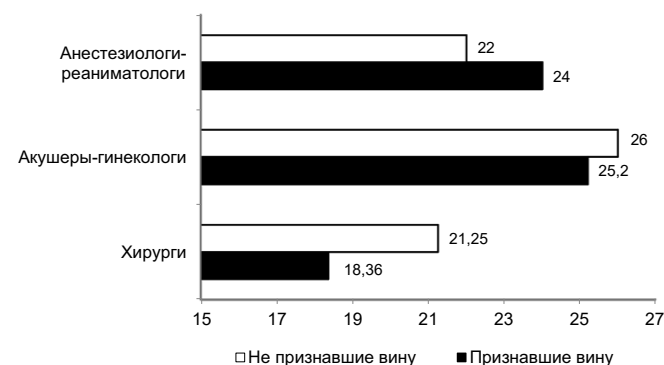


Рис. 3. Лишение права заниматься медицинской деятельностью у признавших и не признавших свою вину врачей (месяцы)

ва заниматься врачебной и иной медицинской деятельностью, связанной с оказанием хирургической помощи пациентам, было применено 30 хирургам. Подписка о невыезде назначена 24 врачам. Наказание с применением статьи 64 УК РФ в виде обязательных работ назначено одному врачу.

Прекращены уголовные дела о совершении преступления, предусмотренного частью 2 статьи 109 УК РФ, в порядке статьи 25 уголовно-процессуального кодекса (УПК) РФ на основании статьи 76 УК РФ, в связи с примирением с потерпевшей стороной против восьми врачей.

Прекращено уголовное преследование в отношении обвиняемых в совершении преступления, предусмотренного частью 2 статьи 109 УК РФ, на основании п.п. 1 п. 6 Постановления Государственной Думы РФ «Об объявлении амнистии в связи с 70-летием Победы в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» от 24.04.2015 г. №6576-6 ГД — вследствие акта амнистии в отношении трех врачей. Уголовные дела, предусмотренные рассматриваемой статьей УК РФ, прекращены в связи с отказом государственного обвинителя от обвинения на основании п. 2 первой части статьи 24 УПК РФ за отсутствием в деянии состава преступления в отношении семи врачей. Уголовные дела в отношении четырех врачей были возвращены на доследование руководителю по расследованию особо важных дел (о преступлениях прошлых лет) следственного управления.

Основные претензии, которые предъявляли правоохранительные органы врачам-хирургам. Отсутствие адекватного динамического наблюдения — 10 случаев. Неверная постановка диагноза, приведшая к ошибкам в ходе дальнейшего лечения, — 63 случая. Невыполнение необходимой инструментальной и лабораторной диагностики, в частности рентгенографии, мультиспиральной компьютерной томографии, общего анализа крови, биохимического анализа крови и др., — 34 случая. Несвоевременная постановка диагноза и как следствие задержка оперативного лечения — 19 случаев. Ошибки при выполнении оперативного вмешательства — 35 случаев.

Из уголовных дел, возбужденных против врачей — акушеров-гинекологов, дополнительно выявлены следующие факты. От назначенного наказания в связи с истечением сроков давности освобождены четыре врача, ограничение свободы на срок один год назначено трем врачам, на полтора года — четверем врачам. Наказание в виде полтора лет лишения свободы с запретом заниматься врачебной деятельностью в сфере акушерства и гинекологии на срок один год получил один врач. Ограничение свободы на срок два года и дополнительно к статье 109 УК РФ статьи 47 УК РФ лишением права заниматься врачебной и иной медицинской деятельностью, связанной с оказанием акушерско-гинекологической помощи женщинам в период беременности, родов, в послеродовом периоде, на полтора года наказано восемь врачей. Ограничение свободы на срок два с половиной года назначено одному специалисту. Прекращены уголовные дела в порядке статьи 25 Уголовно-процессуального кодекса (УПК) РФ и на основании статьи 76 УК

РФ в связи с примирением с потерпевшей стороной против пяти врачей. Прекращены уголовные преследования в отношении обвиняемых на основании п.п. 1 п. 6 Постановления Государственной Думы (ГД) РФ «Об объявлении амнистии в связи с 70-летием Победы в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» от 24.04.2015 г. № 6576-6 ГД — вследствие акта амнистии в отношении пяти врачей. Уголовное дело в отношении одного врача, обвиняемого в совершении преступления по части 2 статьи 109 УК РФ, было возвращено руководителю по расследованию особо важных дел (о преступлениях прошлых лет) следственного управления. В отношении девяти врачей уголовные дела были прекращены в связи с отказом государственного обвинителя от обвинения на основании п. 2 части 1 статьи 24 УПК РФ за отсутствием в деянии состава преступления и одно уголовное дело прекращено в связи со смертью врача — акушера-гинеколога. От уголовной ответственности освободили в соответствии с п. «а» части 1 статьи 78 УК РФ в связи с истечением срока давности уголовного преследования 11 врачей. Из 49 уголовных дел 38 были связаны с родоразрешением, из них 21 роды протекали через естественные родовые пути, а у 17 рожениц выполнено кесарево сечение. Кроме этого, нами дополнительно выделены и уголовные дела, связанные со смертью младенца — это 23 случая из 38 родоразрешений.

Из судебной практики дел против врачей — анестезиологов-реаниматологов было выяснено, что всего в результате судебных разбирательств были оправданы три врача — анестезиолога-реаниматолога, что составляет 5,7% и соответствует общероссийским показателям за последние годы у всей когорты врачей (4–10%). В связи с истечением срока давности или по амнистии были освобождены от наказания 19 человек (36,5%), в отношении остальных 33 врачей приговоры вступили в законную силу.

Основные дефекты оказания анестезиолого-реанимационной помощи, по мнению органов дознания и суда, были следующие: неадекватное обеспечение проходимости дыхательных путей и проведения искусственной вентиляции легких — 18 случаев; повреждения сосудов и плевры в результате проведения катетеризации магистральных вен — 8 случаев; дефекты наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде с развитием острой дыхательной недостаточности — 4 случая; нарушения при проведении эпидуральной и спинальной анестезии — 3 случая; дефекты, связанные с проведением анестезиологического пособия, — 5; дефекты проведения интенсивной терапии и оказания неотложной помощи — 10 и нарушения при выполнении дополнительно возложенных функций в качестве дежурного врача — 3 случая.

Из обзора всех уголовных дел по данной статье 109 УК РФ против врачей хирургических специальностей нами были выделены отягощающие и смягчающие вину подсудимого врача обстоятельства. К обстоятельствам, смягчающим вину, были отнесены следующие: впервые совершенное преступление небольшой тяжести (согласно части 1 статьи 61 УК РФ — «совершение впервые

преступления небольшой или средней тяжести вследствие случайного стечения обстоятельств»), наличие малолетних детей; положительная характеристика с места жительства; положительная характеристика с места работы; совершение деяния по неосторожности; наличие постоянного места работы; признание своей вины в предъявляемом обвинении; раскаяние в совершенном; возмещение материального ущерба; то, что обвиняемый не состоит на учете у врача-нарколога и психиатра; положительная характеристика от участкового уполномоченного по месту жительства; наличие поощрений за образцовое выполнение должностных обязанностей; многолетний и добросовестный труд в области здравоохранения. К отягчающим обстоятельствам при рассмотрении уголовных дел относились: преступление против несовершеннолетнего и отрицательная характеристика с места учебы, работы.

При избрании судом меры наказания на основании статьи 53 УК РФ в рамках ограничения свободы суд устанавливал следующие дополнительные ограничительные меры: запрет на изменение постоянного места жительства без согласия государственного профильного органа, осуществляющего контроль за отбыванием осужденными наказания в виде ограничения свободы; запрет на уход из места своего постоянного пребывания в определенный период времени; запрет на выезд за пределы муниципального образования без согласия указанного органа; обязанность являться в специализированный государственный орган, осуществляющий контрольные функции за отбыванием осужденными наказания, для регистрации.

Несмотря на явную сомнительность некоторых обвинений, надо признать, что все эти заключения основаны на судебно-медицинской экспертизе, которая, к большому сожалению, еще далека от совершенства и порой полностью необъективна — когда правовая оценка действий врача основывается на субъективных (личностных) критериях и собственном опыте без учета существующих клинических рекомендаций и нормативных документов. Когда в распоряжении следователей и судей имеются несколько полностью противоположных по заключениям и выводам судебно-медицинских заключений, а единственным аргументированным доводом в жалобе родственников является: «врачи, что-то сделали не так...» — все это ставит суды в «правовой тупик», и, вынося решение, им зачастую приходится опираться исключительно на «внутреннюю убежденность» и определенную судебную практику, которая представлена в данном обзоре.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сазонов А.И. «Персональная ответственность медицинских работников за преступления, связанные с оказанием медицинской помощи и медицинских услуг» в рамках цикла «Правовые этюды в медицине» [Электронный ресурс] URL: <https://nacmedpalata.ru/?action=show&id=28510> (дата доступа 05.10.2020). [Sazonov A.I. «Personal responsibility of medical workers for crimes related to the provision of medical care and medical services» within the cycle «Legal studies in medicine» [Electronic resource] URL: <https://nacmedpalata.ru/?action=show&id=28510> (Accessed October 5 2020). (in Russian)]
2. Письмо председателя Следственного комитета РФ от 01.02.2019. № исх. СК 226/1-3267-19/84. Криминалистическая характеристика преступлений, связанных с ненадлежащим оказанием медицинской помощи [Электронный ресурс] URL: <http://kgv-crb.ru/index.php/25-sotrudniku/187-kriminalisticheskaya-kharakteristika-prestuplenij-svyazannykh-s-nenadlezhashchim-okazaniem-meditsinskoj-pomoshchi-i-meditsinskikh-uslug> (дата доступа 23.01.2020). [Letter of the Chairman of the Investigative Committee of the Russian Federation 01.02.2019 №. Ref. sc 226/1-3267-19/84. Forensic characteristics of crimes associated with inappropriate medical care [Electronic resource] URL: <http://kgv-crb.ru/index.php/25-sotrudniku/187-kriminalisticheskaya-kharakteristika-prestuplenij-svyazannykh-s-nenadlezhashchim-okazaniem-meditsinskoj-pomoshchi-i-meditsinskikh-uslug> (Accessed January 23 2020). (in Russian)]
3. Государственная автоматизированная система Российской Федерации «Правосудие» [Электронный ресурс] URL: <https://bsr.sudrf.ru/bigs/portal.html> (дата доступа 14.08.2020). [State automated system of the Russian Federation «Justice». [Electronic resource] URL: <https://bsr.sudrf.ru/bigs/portal.html> (Accessed August 14 2020). (in Russian)]
4. Судебные решения РФ [Электронный ресурс] URL: <http://судебные.решения.рф> (дата доступа 14.08.2020). [Court decisions of the Russian Federation. [Electronic resource] URL: <http://courtdecisions.rf> (Accessed August 14 2020). (in Russian)]
5. Судебная статистика РФ [Электронный ресурс] URL: <http://stat.апи-пресс.рф/stats/ug/t/14/s/17> (дата доступа 05.10.2020). [Judicial statistics of the Russian Federation [Electronic resource] URL: <http://stat.apipress.rf/stats/ug/t/14/s/17> (Accessed October 10 2020). (in Russian)]
6. Нетесин Е.С., Горбачев В.И. Некоторые аспекты участия анестезиологов-реаниматологов в судебно-медицинских экспертизах. *Медицинское право*. 2019;5:33–43. [Netesin E.S., Gorbachev V.I. Some aspects of participation of anesthesiologists-resuscitators in forensic medical examinations. *Meditsinskoye pravo*. 2019;5:33–43. (in Russian)]
7. Горбачев В.И., Нетесин Е.С., Козлов А.И., Сумин С.А., Горбачева С.М. Аналитический обзор по уголовным делам против врачей анестезиологов-реаниматологов за последние пять лет. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020;1:19–24. [Gorbachev V.I., Netesin E.S., Kozlov A.I., Sumin S.A., Gorbacheva S.M. Analytical review on criminal cases against doctors anesthesiologists-resuscitators for the last five year. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova*. 2020;1:19–24. (In Russian)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-1-19-24.

Поступила 16.10.2020

© НИЗАМОВ Ф.Х., 2020

Низамов Ф.Х.**ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОЗДОРОВЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ
С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, 625023, Тюмень, Россия

Представлены материалы по диспансеризации и диспансерному наблюдению больных с хирургической патологией, обозначены группы наблюдения, кратность осмотров, рекомендации по лечению, рассмотрены вопросы эффективности диспансерного наблюдения.

Ключевые слова: диспансеризация; диспансерное наблюдение; хирургическая патология; группы учета; эффективность диспансерного наблюдения.

Для цитирования: Низамов Ф.Х. Диспансерное наблюдение и оздоровление больных с хирургической патологией. *Клиническая медицина*. 2020;98(11–12):794–799. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-794-799>

Для корреспонденции: Низамов Фатых Хаялович — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры хирургических болезней лечебного факультета; e-mail: fatich2@mail.ru

Nizamov F.Kh.**DISPENSARY OBSERVATION AND RECOVERY OF PATIENTS WITH SURGICAL PATHOLOGY**

Tyumen State Medical University, 625023, Tyumen, Russia

Materials on medical examination and dispensary observation of patients with surgical pathology, groups of observation, frequency rate of surveys are represented. Recommendations concerning treatment are marked, as well as questions of efficiency of dispensary observation are considered.

Key words: medical examination; dispensary observation; surgical pathology; groups of record; efficiency of dispensary observation.

For citation: Nizamov F.Kh. Dispensary observation and recovery of patients with surgical pathology. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(11–12):794–799. <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-794-799>

For correspondence: Nizamov F.Ch. — MD, PhD, DSc, Professor, Professor of the Department of surgical diseases of medical faculty; e-mail: fatich2@mail.ru

Conflict of interests. The author declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 11.10.2020

Одним из приоритетных направлений оказания первичной медицинской помощи отечественного здравоохранения еще в советские времена была всеобщая диспансеризация населения. В Приказе Министерства здравоохранения СССР № 770 от 30.05.1986 подробно были представлены этапы и сущность диспансерного наблюдения. Однако известные события 90-х гг. прошлого столетия, 2000-х гг. XXI века привели к извращению самого понятия диспансеризации, которую практически заменили определением групп здоровья по Приказу № 1006н от 03.12.2012 (Приказ Министерства здравоохранения РФ № 1006н от 03.12.2012 «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп населения»). По этому нормативному документу выделяются 3 группы здоровья, определены задачи участкового терапевта по отношению лиц, распределенных в группы... и практически на этом заканчивается диспансеризация.

В словаре медицинских терминов дано следующее определение диспансеризации. «Диспансеризация — система работы лечебно-профилактических учреждений в СССР, основанная на диспансерном методе медицинского обслуживания определенных групп населения

и определенных контингентов». По толковому словарю русского языка Т.Ф. Ефремовой (2000) [1], диспансеризация представляет собой систему мероприятий по наблюдению и оказанию лечебно-профилактической помощи, осуществляемой диспансерами и поликлиниками. По М.Д. Романову и соавт. 2001 [2], осуществление ежегодной диспансеризации всего населения включает проведение ежегодных диспансерных осмотров всего населения по территориальному или производственному принципу с последующим дообследованием нуждающихся лиц в территориальных поликлиниках, женских консультациях, диспансерах, консультативно-диагностических центрах, стационарах, клиниках научно-исследовательских и медицинских институтов; осуществление необходимых лечебно-оздоровительных мероприятий и диспансерного наблюдения за больными и лицами, имеющими факторы риска (Приказ Министерства здравоохранения РФ № 173н от 29.03.2019 «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми»). Однако во многих современных работах, посвященных вопросу диспансеризации, рассматриваются конкретные заболевания и тактика при них [3].

В организационном процессе диспансеризации выделяют следующие этапы: отбор контингентов путем активного выявления, регистрация их, проведение комплекса лечебных и социально-профилактических мероприятий, т.е. осуществление собственно диспансерного наблюдения и оценка результатов эффективности диспансеризации. Выявление лиц, подлежащих диспансеризации, производится на профилактических осмотрах в отделениях профилактики, а также при первичном приеме больных врачом в поликлинике или при посещении их на дому.

Более широкое толкование диспансеризации приведено в энциклопедическом словаре. Диспансеризация — метод систематического врачебного наблюдения в диспансерах, поликлиниках, медико-санитарных частях, детских и женских консультациях за состоянием здоровья определенных групп здорового населения или больных с хроническими болезнями с целью предупреждения и раннего выявления заболеваний, своевременного лечения и профилактики обострений. Вместе с тем все эти определения не дают четкой цели процесса диспансерного наблюдения и определения конкретной тактики ведения больных. Вряд ли будет правильно называть диспансеризацией процесс только выявления заболеваний. В капитальном труде авторского коллектива под ред. В.М. Чернышева (2013) [4] подробно представлены вопросы, касающиеся диспансеризации населения, однако основное внимание авторы уделяют экономическим аспектам проблемы, что не всегда, а правильнее сказать, совсем не удовлетворяют практических врачей. Рекомендуемое распределение по группам здоровья не дает возможности оценивать эффективность диспансеризации. Тем более неудобно использование предложений С.А. Леонова и соавт. (2008) [3], считающих оценку эффективности по показателям достижения поставленной цели и конечными результатами в виде динамики заболеваемости и болезненности с утратой трудоспособности, общей заболеваемости по основной и сопутствующей патологии, госпитализации, инвалидизации и исходами в виде выздоровления, улучшения, ухудшения, без перемен. Сразу же возникает сомнение: а возможно ли выздоровление при хронических заболеваниях? В Приказе № 770 четко представлен порядок проведения всеобщей диспансеризации, который включает общие его положения, порядок формирования групп диспансерного наблюдения и конкретные формы диспансеризации,

и очень прискорбно, что он в настоящее время носит только рекомендательный характер. Под словом «диспансеризация», скорее всего, следует понимать только первый этап процесса, а именно — накопление больных и распределение их по группам здоровья. Всю дальнейшую работу по оздоровлению больного контингента нужно назвать диспансерным наблюдением.

Диспансерному наблюдению и плановому оздоровлению подлежат больные с приобретенными и врожденными наружными грыжами живота, хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, вен конечностей, хроническим остеомиелитом, осложненными формами язвенной болезни желудка и/или 12-перстной кишки, желчнокаменной болезнью, доброкачественными опухолями молочных желез (узловые формы мастопатий), спаечной болезнью брюшной полости и после операций на органах брюшной полости. Выбор патологий для этих групп больных обусловлен частыми осложнениями, нередко фатальными, при этих нозологиях. К примеру, заболевания периферических вен чреваты тромбоэмболическими осложнениями, наиболее опасное из них — тромбоэмболия легочных артерий или их ветвей. Наружные грыжи живота опасны возможностью ущемления с вытекающими отсюда последствиями в виде перитонита и гибели больного. Такая же картина возможна и при желчнокаменной болезни. Возможность перехода в злокачественное заболевание локальных узлов — фиброаденом молочной железы — общеизвестный факт. Неизбежный финал облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей — гангрена и ампутация, которая в значительной мере снижает качество жизни больного. Хронический остеомиелит костей может привести к амилоидному перерождению внутренних органов. Исходя из вышеизложенного, целью диспансерного наблюдения и оздоровления является профилактика фатальных осложнений.

Набор диспансерных больных осуществляется по результатам приема больных и профилактических осмотров: ежегодных, предварительных, периодических и целевых. Более целесообразно вместо термина «группа учета» применять словосочетание «группы диспансерного наблюдения». Критерии формирования групп диспансерного наблюдения очень просты, они представлены в табл. 1.

Диспансерное наблюдение должно быть активным, во время посещения больных определяется не только их

Таблица 1

Критерии формирования групп диспансерного наблюдения и кратность наблюдения в них

Группа учета	Критерии взятия	Кратность наблюдения
1-я	Жалоб нет. Наличие перенесенных заболеваний (заболевания) со стойкой ремиссией. Данные лабораторных и инструментальных исследований не отклонены от нормы	1 раз в год
2-я	Жалоб нет. Данные лабораторных и инструментальных исследований не отклонены от нормы. Есть указание на перенесенные значимые заболевания	1 раз в год
3-я	Острое заболевание или обострения хронического процесса, при котором функции пораженного органа в стадии компенсации	2 раза в год
4-я	То же самое, однако функции пораженного органа в стадии субкомпенсации	4 раза в год
5-я	То же самое, но функции пораженного органа в стадии декомпенсации	По необходимости

общее состояние, но и проводятся необходимые лабораторные и инструментальные исследования для объективной оценки динамики болезни, характеристики степени нарушения функций пораженного органа и, конечно, коррекции противорецидивного лечения.

Важное значение имеет оценка эффективности диспансеризации. Так, термины «улучшение», «ухудшение», «без перемен» потеряли свое практическое значение, поэтому важным является переводы из групп в группы. Перевод из 2-й в 3-ю, 4-ю, 5-ю группы диспансерного наблюдения указывает на ухудшение состояния больного либо на неправильное определение группы из-за латентного течения заболевания или недооценки данных анамнеза, результатов лабораторных исследований. Такого рода ошибки могут приводить к необоснованным затратам материальных средств как лечебного учреждения (неадекватный объем обследования), так и больного (лишние затраты на приобретение лекарственных препаратов). По мере улучшения состояния больных, снижения степени выраженности нарушения функции пораженного органа возможны переводы из 5-й в 4-ю, из 4-й в 3-ю и 2-ю группы, что характеризует результаты проведения курсов лечения в виде улучшения. Предложенные в приказах по диспансеризации критерии оценки эффективности применимы для оценки работы кабинетов и отделений профилактики, однако они не дают возможности охарактеризовать специалиста по работе с диспансеризацией, как для самооценки, так и, в большей степени, со стороны руководства лечебных учреждений, главными специалистами территориальных органов управления здравоохранением.

В диспансерном наблюдении и плановом оздоровлении нуждаются больные со следующими заболеваниями.

Наружные грыжи живота, как врожденные, так и приобретенные

Объем исследования: клинический минимум (для предварительной оценки возможного оперативного лечения).

Объем лечения: плановая оперативная санация.

При выявлении такого диагноза целесообразно включить их в 3-ю группу наблюдения с кратностью осмотра 2 раза в год. В случае направления на оперативное лечение больной переводится в 4-ю группу с осмотрами через каждые 3 мес. При хорошем функциональном эффекте хирургического лечения через 6–9 мес. можно перевести в 3-ю группу. Разброс в сроках пребывания в 4-й группе можно объяснить в первую очередь возрастом (пожилой и старческий), наличием осложненного течения раннего послеоперационного периода (инфильтраты, нагноения), методом пластики грыжевых ворот (при натяжных методах продолжительность наблюдения в послеоперационном периоде увеличивается). По прошествии 1–1,5 года после операции возможен перевод во 2-ю группу с кратностью наблюдения 1 раз в год, еще через год — в 1-ю группу либо передача для дальнейшего наблюдения участковому врачу, врачу широкого профиля — семейному врачу.

Болезни желчного пузыря

Калькулезный холецистит — тактика зависит от клинических проявлений. При явных признаках хронического воспаления в стенке желчного пузыря — 4-я группа наблюдения с кратностью осмотров каждый квартал, рекомендуется плановая операция.

Носители желчных камней без клинических проявлений — 3-я группа наблюдения, оперативное лечение настойчиво предлагается при наличии камней диаметров менее 1 см (опасность миграции их во внепеченочные желчные пути с развитием подпеченочной (механической) желтухи) либо при размерах более 3 см (возможность формирования пролежней в стенке пузыря с перфорацией).

Объем исследований: в 3-й группе — УЗИ желчного пузыря и внепеченочных желчных путей, печеночные пробы, сахар, холестерин крови, белок и фракции белков 1 раз в год. Такое же исследование рекомендуется и у больных в 4-й группе наблюдения.

Объем лечения: рекомендуется плановое оперативное оздоровление.

При направлении больных на плановую операцию, их переводят на 4-ю группу. В послеоперационном периоде в зависимости от метода вмешательства время пребывания на 4-й группе варьирует. Так, при лапароскопической холецистэктомии, как наименее травматическом вмешательстве, при хороших результатах операции уже через 9–12 мес. возможен перевод в 3-ю группу, еще через 6–9 мес. — во 2-ю. Такую же тактику можно придерживаться и при минилапаротомном удалении желчного пузыря. При лапаротомном методе сроки пребывания в 4-й группе наблюдения должны быть продлены до 1,5 года и до 1 года — в 3-й. Так как холецистэктомия — вмешательство с удалением органа, то перевод в 1-ю группу недопустим. Пациенты пожизненно остаются во 2-й группе, а еще лучше передать их для дальнейшего наблюдения участковому терапевту либо врачу общей практики.

Хронические заболевания периферических вен

Варикозная болезнь нижних конечностей — распространенная патология с развитием синдрома хронической венозной недостаточности (ХВН). Основная опасность этого заболевания — тромбоэмболические процессы, в частности тромбоэмболия ствола или ветвей легочных артерий, отличающиеся высокой летальностью. Цель диспансерного наблюдения при этом заболевании — предупредить тромбоэмболические осложнения и как можно дольше удержать на уровне 1–2–3-й степени ХВН. Группа диспансерного наблюдения определяется степенью выраженности ХВН. Несмотря на широкое применение классификации заболеваний вен по системе CEAP, выраженность ХВН лучше характеризовать с точки зрения клинических проявлений. Так, 1-я степень ХВН характеризуется появлением отеочно-болевого синдрома к концу рабочего дня, но он самостоятельно проходит после отдыха. При 2-й степени этот

синдром не проходит, необходимо назначение лечения. Третья степень ХВН проявляется рецидивом отеочно-болевого синдрома на фоне кожных изменений в виде гиперпигментации кожи и уплотнения (индурации) подкожной клетчатки. Следует отметить, что нарушения венозного оттока могут компенсироваться, отека и боли при изменениях кожи может и не быть, однако исследования показывают, что такого рода изменения кожи являются необратимыми. 4-я степень ХВН — наличие открытой трофической венозной язвы типичной локализации — на уровне лодыжек.

Гемодинамика в нижних конечностях — система очень динамичная, степень нарушения оттока венозной крови во многом зависит и от ее притока. Исходя из этого, ведение таких больных должно быть комплексным, междисциплинарным, с участием терапевтов или кардиологов. При 1-й и 2-й степени ХВН группа наблюдения 3-я, с осмотрами и назначением лечения не менее 2 раз в год. При 3-й степени ХВН больных следует включать в 4-ю группу, при открытой трофической венозной язве — в 5-ю группу наблюдения. Зажившая (закрытая) язва, как правило, сопровождается индурацией подкожной клетчатки и гиперпигментацией кожи, поэтому в таких случаях больных целесообразно оставить в 4-й группе не менее 1 года, тем более что очень часто возникает рецидив язвы. Перевод из группы в группу зависит, как уже было сказано выше, от степени выраженности ХВН. После закрытия язвы через год можно перевести больных в 3-ю группу. При этом самая низкая группа, в которую можно переводить больных — это 3-я.

Посттромботическая болезнь — вторичные изменения венозной стенки. Развивается после тромбоза вен высокого сегмента, как правило, бедренно-подвздошного. Морфологическая основа заболевания — появление участка вен с полным разрушением клапанного аппарата. Протяженность его зависит от длины тромба, формируется болезнь в периоде его реканализации. Отличается упорным, прогрессирующим течением, плохо поддается лечению. Часто осложняется появлением трофических венозных язв типичной локализации. При относительно компенсированном оттоке венозной крови (ХВН 1–2-й степени) группа наблюдения — 3-я, другие формы (ХВН 3–4-й степени) целесообразно относить в 4–5-ю группы.

Объем исследования. 3-я группа — 1 раз в год ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) вен конечностей, малая коагулограмма, общий белок и белковые фракции, сахар и холестерин крови. При 4-й группе наблюдения эти исследования целесообразно проводить 2 раза в год с целью коррекции лечения и определения наличия показаний для оперативного лечения.

Объем консервативного лечения. Компрессионная терапия — медицинский трикотаж 2-го класса компрессии, курсы флеботоников (3 мес. прием МОФФ (микронизированная очищенная флавоноидная фракция) по 1000 мг 1 раз в сутки либо флебодиа 600 1 раз в сутки). Флеботоническое действие оказывают отечественные препараты-дженерики (флебофа, венарус и др.). Важное

значение имеют режим работы и отдыха, ЛФК. Такого рода курсы продолжаются с перерывом по 3 мес.. Следует помнить, что настоятельно необходимо проводить консервативное лечение неопределенно долго. Показанием для направления на операцию считается наличие вертикального или же горизонтального рефлюкса. После хирургического лечения больные нуждаются в продолжении компрессионной терапии не менее года, целесообразно перевести их в 4-ю группу, при эффективности вмешательства через год осуществляется перевод в 3-ю группу.

Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК)

В эту группу входят облитерирующий атеросклероз и эндоартериоз артерий нижних конечностей. Распространенность этих заболеваний, особенно атеросклеротического поражения, очень высока, значительно количество ампутаций, в том числе высоких, конечности (тей), выраженное снижение качества жизни больных. Группа диспансерного наблюдения зависит от степени выраженности хронической артериальной недостаточности (ХАН), которая определяется по Фонтейну–Покровскому. При ХАН 1–2А степени — группа наблюдения 3-я, 2Б — 4-я группа, 3-й и 4-й степени — 5-я группа. После оперативного восстановления притока крови больные из 3-й группы переводятся в 4-ю, как и после ампутаций, до стабилизации притока крови к конечности (этот срок, как показывает опыт, составляет не менее года).

Облитерирующий эндоартериоз встречается значительно реже, отличается поражением людей молодого (20–45 лет) возраста, упорным прогрессирующим течением, ранними осложнениями за счет поражения артерий 3–4-го порядка в виде гангрены. Последняя чаще влажная, угрожает жизни больного. Следует отметить, что этиология и патогенез данного заболевания изучены совершенно недостаточно, отсюда и эффективность диспансерного наблюдения незначительна. До настоящего времени не установлены причины гиперплазии субэндотелиального слоя артериальной стенки, соответственно, нет методов остановки этого процесса.

Объем исследования: во всех группах наблюдения — УЗАС артерий нижних конечностей 2 раза в год с определением размеров и локализации атеросклеротической бляшки, динамики ее роста, характера кровотока в артериях, состояния коллатерального кровообращения. Определяется уровень сахара крови, липидограмма 2 раза в год. Нужно отметить, что содержание холестерина в крови не полностью характеризует нарушения липидного обмена, поэтому необходима именно липидограмма с установлением коэффициента атерогенности. Консультация кардиолога (терапевта), эндокринолога по показаниям.

Необходимо остановиться на факторах риска ХОЗАНК, устранение или же снижение их воздействия на организм могут быть лечебными мероприятиями.

Курение — злостные курильщики имеют в 4 раза больший риск развития перемежающейся хромоты.

Таблица 2

Подходы к лекарственному лечению ХОЗАНК

Степень ХАН	Лечение
1	Устранение факторов риска, дозированная ходьба, антиагреганты
2А	Обязательны антиагреганты Реконструктивные операции + антиагреганты
2Б	Реконструктивные операции + антиагреганты
3А	Реконструктивные операции + простагландины
4А	Ампутация + простагландины
4Б	Большие ампутации + лекарственная терапия

Сахарный диабет — каждое увеличение гликированного гемоглобина на 1% приводит к увеличению риска развития критической ишемии нижних конечностей на 26%.

Артериальная гипертензия, гиперлипидемия, маркеры воспаления (С-реактивный белок), повышенная вязкость крови и гиперкоагуляционный синдром, гипергомоцистемия, хроническая почечная недостаточность также играют важную роль в развитии риска перемежающейся хромоты.

Объем лекарственного лечения: общие направления лекарственного лечения ХОЗАНК представлены ниже (табл. 2). Оно зависит в определенной степени от уровня хронической артериальной недостаточности.

Консервативная терапия должна быть непрерывной, комплексной и проводиться неопределенно долго. Она показана во всех степенях ХАН, при наличии противопоказаний для оперативного лечения и в послеоперационном периоде. Обязательна терапия сопутствующих заболеваний — лечение артериальной гипертензии, снижение уровня холестерина крови, нормализация содержания сахара. Большое значение должно придаваться коррекции сердечно-сосудистой патологии, профилактике сердечных катастроф, липидоснижающим препаратам. «Золотым стандартом» лечения является пентоксифиллин, который показан при всех степенях ХАН и в послеоперационном периоде в общепринятых дозировках и курсах.

В условиях стационара и/или дневного стационара поликлинических учреждений оптимально эффективны плектас, нафтидрофурил, карнитин, которые увеличивают расстояние безболевой ходьбы и показания тредмил-теста. Для оценки эффективности проведенного курса лечения целесообразно использовать следующие данные в виде шкалы (табл. 3).

Перевод из 5-й в нижележащие группы может быть совершен только по порядку, так как декомпенсацию нарушенных функций вряд ли можно будет сразу перевести в компенсацию. Из 3-й во 2-ю группу перевод осуществляется через 1,5–2 года наблюдения при хорошей компенсации функций пораженного органа.

Важным для оценки качества работы амбулаторного хирурга является система оценки эффективности диспансерного наблюдения. Первый критерий эффектив-

ности — показатель процента диспансеризации — показывает выявляемость хирургических больных, нуждающихся в диспансерном наблюдении, из количества прикрепленного для обслуживания данной поликлиники населения, вычисляется путем деления числа обслуживаемого населения лечебным учреждением на общее количество диспансерных больных и умножения на 100. Референтные показатели равны 5–12%, то есть такое количество больных из общего числа обслуживаемого населения поликлиникой нуждаются в оздоровлении по хирургическим нозологиям. Второй показатель характеризует число больных, осмотренных в течение года, и вычисляется делением числа диспансерных больных на сумму переводов из групп в группы, умноженного на 100. Приемлемым является показатель, равный 75–85%. Процент положительных переводов, что означает улучшение состояния больных, вычисляется суммой переводов из 5-й в 4-ю, затем в 3-ю и 2-ю группы, умноженной на 100 и разделенной на количество диспансерных больных. Референтные значения этого показателя — 70–80%. Ухудшение состояния диспансерных больных определяется делением числа диспансерных больных на сумму переводов из 2-й в вышележащие группы, умноженным на 100. Показатели эти равны 10–15%. Немаловажный показатель — процент санации по нозологиям. И конечно, при многих нозологиях (при грыжах живота, ЖКБ) эффект диспансеризации определяется вовремя проведенной плановой операцией.

Применение такого метода диспансеризации показало его жизнеспособность и эффективность. Так, по данным годовых отчетов хирургов поликлинических уч-

Таблица 3

Шкала изменений клинического статуса больного ХОЗАНК

+3	Значительное улучшение	Нет симптомов ишемии, все трофические язвы зажили, ЛПИ $\geq 0,9$
+2	Умеренное улучшение	Симптомы ишемии есть, но ХАН уменьшилась на одну степень, ЛПИ стало больше на 0,1
+1	Минимальное улучшение	ЛПИ увеличился больше чем 0,1, степень ХАН без изменений
0	Без изменений	Нет изменений ЛПИ и степени ХАН
–1	Незначительное ухудшение	Нет изменений степени ХАН, ЛПИ уменьшился более чем на 0,1
–2	Умеренное ухудшение	Увеличение ишемии на одну ступень или необходимость малой ампутации
–3	Значительное ухудшение	Увеличение ишемии на 2 ступени, необходимость в большой ампутации

реждений г. Тюмени, за последние годы число больных с венозной патологией, осложненной трофическими венозными язвами, сократилось в 10 раз. Не наблюдалось случаев смерти от ущемленных грыж, снизилось число ампутаций нижних конечностей при облитерирующих поражениях артерий, в несколько раз уменьшилось количество осложнений при патологии желчного пузыря и желчевыводящих путей. Таким образом, организация диспансерного наблюдения и лечения по вышеуказанной простой методике позволяет оценить не только эффективность работы врача-хирурга, но и проследить динамику оздоровления больных с рядом хирургическими патологиями. Можно четко охарактеризовать частоту хирургической патологии у прикрепленного населения, организацию планового оздоровления больных.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ефремова Т.Ф. Новый словарь русского языка. В 2 томах. 2-е изд. [Efremova T. F. New dictionary of the Russian language. In 2 volumes. 2 ed. 2000;(1):1210. (in Russian)]
2. Романов В.И., Давыдкин А.В., Вилков и др. Под ред. проф. И.Н. Пиксина. Саранск: Изд-во Мордовского ун-та, 2001:28. [Romanov V.I., Davydkin A.V. Vilkov et al.; Edited by prof. I.N. Paksin. Saransk: Publishing house of the University of Mordovia, 2001:28. (in Russian)]
3. Леонов С.А., Сон И.М., Вайсман Д.Ш. и др. Руководство по анализу состояния здоровья населения и учреждений здравоохранения муниципального уровня. М., 2008:97. [Leonov S.A., On I.M., Weissman D.S. et al. Guidelines for the analysis of the health status of the population and health institutions at the municipal level. M., 2008:97. (in Russian)]
4. Руководство по диспансеризации взрослого населения (под общ. ред. В.М. Чернышева Новосибирск, ИПП «Офсет», 2013:543. [Guidelines for the medical examination of the adult population (under the general editorship of V.M. Chernyshev. Novosibirsk, IPP «Offset», 2013:543. (in Russian)]

Поступила 11.10.2020

История медицины

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Половинка В.С.,¹ Симоненко В.Б.,¹ Абашинов В.Г.,² Меркушев И.А.³

МОСКОВСКИЙ И САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ГЕНЕРАЛЬНЫЕ ГОСПИТАЛИ КАК ПРЕДТЕЧА МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКОЙ АКАДЕМИИ (К 225-ЛЕТИЮ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ)

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (Московский филиал) Минобороны России, 107392, Москва, Россия

² ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта», 190121, Санкт-Петербург, Россия

В статье представлены данные по истории медицины в России в XVIII–XIX вв. Приведены данные по медицинским реформам Петра, созданию Московского, Санкт-Петербургских и Кронштадтского сухопутных и морских госпиталей, госпитальных школ. Представлены фамилии первых преподавателей госпитальных школ.

Ключевые слова: история медицины; военные госпитали; госпитальные школы; медико-хирургические училища; Медико-хирургическая академия.

Для цитирования: Половинка В.С., Симоненко В.Б., Абашинов В.Г., Меркушев И.А. Московский и Санкт-Петербургские генеральные госпитали как предтеча Медико-хирургической академии (к 225-летию Военно-медицинской академии).

Клиническая медицина. 2020;98(11–12):800–806. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-800-806>

Для корреспонденции: Абашинов Виктор Григорьевич — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка МО РФ; e-mail: AVG-56@list.ru

Polovinka V.S.¹, Simonenko V.B.¹, Abashin V.G.², Merkushev I.A.³

MOSCOW AND SAINT PETERSBURG GENERAL HOSPITALS AS A FORERUNNERS OF MEDICAL-SURGICAL ACADEMY (TO THE 225th ANNIVERSARY OF THE MILITARY MEDICAL ACADEMY)

¹ Military Medical Academy named after Kirov S.M. (Moscow Branch) of the Ministry of Defense of Russia, 107392, Moscow, Russia

² Central Military Clinical Hospital named after Mandryk P.V. of the Ministry of Defense of Russia, 107014, Moscow, Russia

³ National State University of Physical Culture, Sports and Health named after Lesgaft P.F., 190121, St. Petersburg, Russia

The article represents data on the history of medicine in Russia in the XVIII–XIX centuries. Data on Peter I medical reforms, the foundation of Moscow, St. Petersburg and Kronstadt land and sea hospitals, Hospital schools are presented. The names of the first teachers of Hospital schools are presented.

Key words: history of medicine; military hospitals; Hospital schools; medical-surgical schools; Medical-Surgical Academy.

For citation: Polovinka V.S., Simonenko V.B., Abashin V.G., Merkushev I.A. Moscow and Saint Petersburg General Hospitals as a forerunners of Medical-Surgical Academy (to the 225th Anniversary of the Military Medical Academy). *Klinicheskaya meditsina.* 2020;98(11–12):800–806. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-800-806>

For correspondence: Victor G. Abashin — MD, PhD, DSc, Professor, Doctor of the Advisory Department; e-mail: AVG-56@list.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 11.10.2020

Военно-медицинская (Медико-хирургическая) академия давно и справедливо привлекает внимание историков и исследователей, ибо с самого начала своего учреждения в 1798 г. ей отводилась роль ведущего научного центра отечественной медицины и подготовки высококвалифицированных медицинских кадров для армии и флота.

Хронология истории Военно-медицинской академии (Санкт-Петербургской и Московской медико-хирургиче-

ских академий) не может начинаться только с момента ее официального учреждения. Ее созданию предшествовали не только ряд определенных условий и исторических событий в развитии Российского государства, но и формирование первых школ подготовки медицинских специалистов для страны и ее армии и флота. Ряд ученых и врачей, создававших эти школы, впоследствии стали организаторами становления военной медицины, прославив ее своими именами на века.

Начинать историю русской военной медицины, условно, надо с деяний Петра I и его преобразований в государственном управлении России.

Россия на рубеже веков

В конце XVII — начале XVIII века Россия стремительно выходит на европейский политический театр, развивает экономику, ведет активные военные действия, создает мощную регулярную армию и флот. Во главе преобразований встал **Петр I Великий** (1672–1725 гг.). Он был провозглашен царем в 1682 г. и стал править самостоятельно с 1689 г.

Конец XVII века был отмечен Азовскими походами Петра в 1695 и 1696 гг., закончившиеся захватом крепости Азов, началом строительства порта Таганрог и выходом России к Черному (в X–XIV вв. — Русскому) морю.

В 1698 г. началась военная (Петровская) реформа русской армии. Старое стрелецкое войско, созданное в 1550 г. при Иване IV (Васильевиче Грозном), было распущено. Основой новой армии стали 4 регулярных (ранее «потешных») полка: Преображенский, Семеновский, Лефортовский и Бутырский.

В 1700 г. началась Северная война со Швецией, длившаяся до 1721 г. Основной целью этой войны Петр I считал выход к Балтийскому морю и возвращение земель «отчич и дедич», исконно русских земель, прилегающих к берегам Балтики: Ингрии с городами Ямом, Ивангородом, Копорьем, крепостью Орешек и области Корела.

11.10.1702 г. после штурма русскими войсками крепость Нотебург (новгородская крепость Орешек на Ореховом острове) была возвращена России и переименована в Шлиссельбург — *Ключ-город*.

1.05.1703 г. русские войска под руководством Петра овладели крепостью Ниеншанц в устье р. Охта (г. Ниен на р. Неве)¹.

16.05.1703 г., сразу же после взятия Ниеншанца, на Яниссаари (Енисаари, Заячий остров) была «...крепость заложена и именована Санктпитебурх». В некоторых шведских документах остров значился, как Луст-Элант — Веселый остров [1].

Военная кампания 1704 г. принесла еще две знаменательные победы. Русские войска овладели Дерптом (древнерусский г. Юрьев, впоследствии — Тарту) и Нарвой (Ругодев).

Петровские военные, экономические и политические преобразования в России ознаменовались началом подготовки российских специалистов различного профиля. 14.01.1701 г. в Москве в Сухаревой башне царем Петром I была основана Школа математических и навигацких наук (Навигацкая школа). 16.01.1712 г. открыта Военно-инженерная школа. В 1716 г. созданы горно-

заводские училища и школы при горных заводах России и др.

Военная и гражданская медицина в России

Развитие регулярной армии потребовало скорейшего учреждения «военно-госпитального дела» и подготовки лекарей для армии и флота. Своих лекарей в России не было. Не было и школ для их подготовки. Двор и боярство приглашали для себя иностранных докторов.

Медициной в России XVII в. заведовал **Аптекарский приказ** (Ближний Государев Аптекарский приказ) — административно-судебный орган, в ведении которого находились светские аптекари, доктора и лекари. При этом монастырскими больницами ведал Монастырский приказ. Аптекарский же приказ был известен по документам с 1632 г. Его созданию предшествовала работа Аптекарской палаты (примерно с 1620 г.). Еще ранее в Кремле действовала Государева аптека, обслуживавшая семью Ивана Грозного.

Аптекарский приказ был придворным учреждением для оказания помощи членам царской семьи и близкому к ней кругу бояр и военачальников. Одной из функций Аптекарского приказа являлась подготовка российских лекарей. В 1654 г. при приказе была создана первая специальная лекарская школа. Первоначально в нее было набрано 30 учеников из числа стрелецких детей. Они изучали анатомию, хирургию, ботанику, фармакологию и фармацию.

Первый выпуск 13 лекарей в Стрелецкий приказ состоялся в 1658 г. Позднее, в 1682 г., состоялся Указ об организации в Москве двух «шпитален» для гражданского населения. Однако о судьбе «шпитален», наборе и выпуске лекарей практически ничего не известно.

Медицинские реформы Петра I

Возникновение в России образовательных медицинских учреждений (школ) для подготовки лекарей (врачей) относится к началу XVIII в.: «Всегда несколько скуповатого и расчетливого в денежных делах Петра прельщала мысль иметь своих доморощенных, русских докторов, не завися от иностранцев» (Алелеков А.Н., 1907).

Частые сражения сопровождались большим числом раненых и особенно больных, нуждавшихся в медицинской помощи. Они требовали организации как временных (основная форма оказания медицинской помощи в войсках в допетровскую эпоху), так и постоянных военных госпиталей с соответствующим штатом медиков — лекарей и подлекарей.

Забываясь в первую очередь о сохранении здоровья служивых солдат и матросов (офицеры лечились в домашних условиях), Петр I распорядился об открытии стационарных военных госпиталей. Так, в Москве был основан первый постоянный госпиталь.

Московский генеральный госпиталь

25.05.1706 г. последовал Указ Петра I: «Построить гошпиталь за Яузой рекою против Немецкой слободы, и в пристойном месте, для лечения болящих людей...

¹ Шведский город Ниен (с 1632 г.). Торговое русское поселение Канцы (от построенного при нем укрепления — шанца — Невский шанец или Ниеншаец). После Столбовского мира между Швецией и Московским государством в 1617 г. отошло под власть шведской короны. К концу XVII в. в нем было около 400 домов, две лютеранские церкви (немецкая и шведская), кирпичные заводы [1].

А у того лечения быть дохтору Николаю Бидлоу, да при нем двум лекарем Андрею Рыбкину, а другой кто приискан будет. Дано из иноземцев и из русских всяких чинов людей для обтекарной науки набрать 50 человек...» [2, 3].

По мнению А.Н. Алелекова (1907), место для строительства первого в России стационарного военного госпиталя было выбрано неслучайно. Частое посещение Немецкой слободы, близкое расположение сел Преображенского и Семеновского, строившиеся здесь потешные крепости и размещение в них потешных полков определили для Петра I место строительства госпиталя: «Молодого, своевольного, не знавшего удержу и вместе с тем крайне пытливого, стремящегося всею душою к новому, иноземному Петра неудержимо тянуло в эту слободу».

Однако до этого момента (25.05.1706 г.) не рассматривался вопрос выбора Москвы для строительства первого русского госпиталя. Почему Петр I выбрал Москву, ненавистный ему с детства город? Ведь с ним у Петра ассоциировались силы, выступавшие лично против него и против дела, которому он служил: старая столица оказалась ареной его борьбы за власть с Софьей и оплотом старозаветных традиций.

Считается, что идея создания первого стационарного военного госпиталя («гофшпиталя») возникла у Петра I после путешествия по Англии. Следовательно, от возникновения идеи, а в Англии Петр был в январе–апреле 1698 г., до ее претворения в жизнь в 1706 г. прошло не менее 9 лет. Это противоречит характеру Петра I, который обычно не откладывал выполнение своих замыслов надолго, тем более что они были непосредственно связаны с армией и флотом. Возможно, что после первых побед русских войск в Северной войне Петр I опасался нападения шведской армии на Москву. С целью защиты города он отдал распоряжение о ремонте и сооружении дополнительных укреплений в Кремле и в Китай-городе. Укрепления были возведены, а госпиталь в Москве отсутствовал.

Возможно, толчком к созданию госпиталя в Москве послужило возвращение России г. Ниена и крепости Ниеншанц и с наличием там **шведского военного госпиталя**.

Проектирование, строительство и последующее руководство госпиталем в Москве было поручено лейб-медику Петра I доктору медицины Николаю Бидлоу. Прототипом архитектурного решения госпитального здания, вероятно, и послужил шведский военный госпиталь в г. Ниен, являвшийся единственным лечебным заведением для Остзейских областей и Финляндии. Отмечается удивительное сходство по внешнему виду предложенного Н. Бидлоу проекта Московского госпиталя с госпиталем в Ниене (здание с башней в центре, оканчивающейся крестом, и другие особенности).

Исследователь истории медицины петровского времени Н.Г. Куприянов (1872) полагает, что шведский военный госпиталь в Ниене возобновил свою работу уже в 1712 г., то есть за три года до закладки Сухопутного и Морского госпиталей на Выборгской стороне. Однако также можно предположить, что он и не прекращал своей работы.



Рис. 1. Московский госпиталь в 1725–1737 гг. Реконструкция Г.М. Скубченко по рисунку Н.Л. Бидлоу

21.11.1707 г. (04.12.1707 г. по н.с.) первое в России лечебное учреждение, постоянный военный госпиталь в Москве, было открыто.

«Вашему царскому величеству благоугодно явилось 1706 году всемилостивейше повелеть госпиталь при Язуе построить, который божьим благославлением, попечением же его, Мусина-Пушкина ноября в 21 день 1707 году в такое состояние приведен, что со оным в Божие имя начало учинено и впервые несколько больных в тот дом приведено...» [4].

Одновременно с началом работы Московского госпиталя при нем была открыта и первая в России госпитальная школа. Госпиталь и школа составляли единое целое и служили одной цели: лечению больных и раненых воинов и подготовке лекарей для армии и флота.

Н. Бидлоу преподавал в госпитальной школе анатомию и хирургию и состоял ее директором. Первый выпуск учеников Н. Бидлоу состоялся в 1712 г.

При жизни Н. Бидлоу за 27 лет и 5 месяцев с момента основания школы было произведено 10 выпусков, которые дали России 102 дипломированных хирурга (Оборин Н.А., 1979; Крупчицкий А.М., 1942). После смерти Н. Бидлоу в 1735 г. состоялось еще 3 выпуска его учеников.

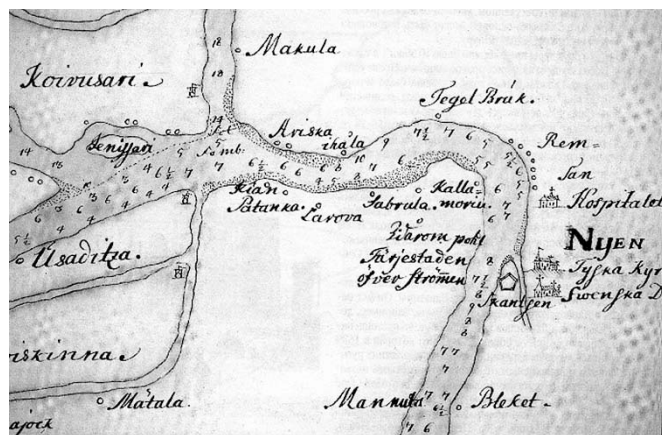


Рис. 2. Устье Невы и территория нынешнего центра Петербурга. На правом берегу Невы к городу относились (начиная с юга): льнобелильня (Bleket), крепость (Skantzen), шведская церковь (Svenska D), немецкая церковь (Tyska Kyr), госпиталь (Hospitalet), пригород Рямся (Remsan) и кирпичный завод (Tegel Bruk). 1701. Военный архив, Стокгольм. Nyen XIV: 1 b

«Главным итогом деятельности Н.Л. Бидлоо был русский дипломированный хирург. Именно он, говоря словами диплома, в коллегиях [лекциях] анатомических, хирургических и отчасти медицинских, в вещах аптекарских и в огороде врачевском [ботаническом саду] непрестанно бывал и прилежно с практикою хирургическою в носокомии [госпитале] упражнялся и различные операции действовал» (Оборин Н.А., 1979; с. 474).

Немаловажным было и другое обстоятельство — выпускники госпитальной школы Н. Бидлоо стали заменять в России иностранных врачей.

Сухопутный и Адмиралтейский генеральные госпитали в Санкт-Петербурге

После освобождения от шведов устья Невы в Петербурге на правом берегу в районе Большой Невки были основаны два военных госпиталя — Сухопутный (открыт в 1716 г.) и Морской (открыт в 1719 г.).

Под госпитали первоначально были использованы две деревянные казармы на Выборгской стороне, солдатская и казачья, находившиеся в Казачьей слободке. Изначально слободка была населена казаками, а позднее отставными солдатами и другими бедными людьми. Позднее она получила второе название слобода Синявина батальона (по фамилии начальника канцелярии городских дел Ульяна Акимовича Синявина), где жили строительные рабочие и низшие служащие канцелярии (название закрепилось в находившейся здесь Синявинской площади — Синявинской улице). Со времени строительства госпиталей появилось третье параллельное название этой местности — Госпитальная слобода.

Здания Сухопутного и Морского госпиталей, возведенные рядом с ними каменные Петровские магазины располагались на небольших островках (видны на картах уже в 1710 г.), которые отделялись протоками от коренного берега Невы.

Наиболее вероятно, что островки и протоки были созданы искусственно для строительства госпиталей и магазинов, так как на картах Санкт-Петербурга до 1705 г. они не обозначены.

По одной из версий они были насыпными. По второй — выделены из коренного берега искусственными каналами. Берега островков были укреплены сваями (колыями). Исходя из рисунка береговой линии на картах 1705 г. и 1725 г., наиболее вероятен второй вариант: «В центре госпитального участка был вырыт соединенный каналом с Невой бассейн» [5].

Созданные протоки позволяли подвозить по воде больных к госпиталям, а к магазинам — товары и запасы. Впоследствии каналы и бассейн были засыпаны [6].

Возведение госпиталей на большом островке началось в 1715 г. по проекту Доминико Трезини (Domenico Trezzini, Андрей Якимович или Петрович Трезин, 1670–1734), которому Петр I доверил это строительство. В 1716 г. первое «мазанковое» здание было закончено.

«В середине 1710-х годов на правом берегу Невы, где ныне находится Пироговская набережная, начали строить мазанковое здание “гошпитали по чертежу доктора Арескина”. Но едва его закончили, как... в 1719 году архитектор Д. Трезини получил распоряжение: деревянный госпиталь на Выборгской стороне разобрать и на этом месте делать каменный» [7].

«При сих гошпитальных палатах по углам построены две башенки, те значат покои анатомические, а посреди оных гошпитальных палат зачата строится в 1741 году каменная церковь, но которая еще не кончена» [8].

Госпитали длительное время обустраивались, строились и перестраивались. Строительство госпиталей, которым руководил Д. Трезини, полностью закончилось — Сухопутного в 1723 г., а Адмиралтейского в 1726 г. Строительство каменных зданий закончено в 1732 г.

К середине 1730-х гг. госпитали представляли собой П-образный комплекс каменных и деревянных построек,

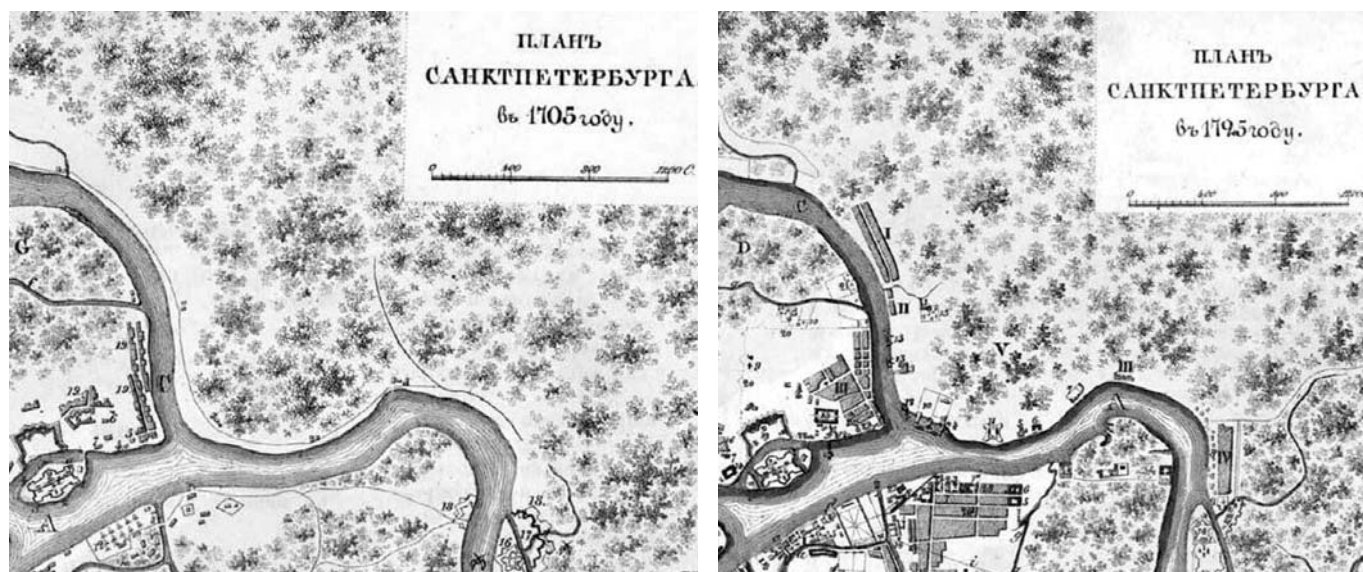


Рис. 3. План Выборгской стороны в 1705 г. и в 1725 г.

раскрытый к северу. Оба госпиталя имели двухэтажные корпуса длиной по 300 м с фасадом на Неву.

В конце XVIII в. и в первые годы XIX в. бассейн и протоки, отделяющие остров с корпусами Морского и Сухопутного госпиталей от коренного берега Невы, были постепенно засыпаны, и весь госпитальный комплекс оказался на материковой части Выборгской стороны.

По замыслу архитектора, между этими корпусами должна была встать церковь «о двух колокольных». Ее заложили 29 (18).10.1734 г., полагая освятить во имя Исцеления расслабленного².

По некоторым сведениям, строительство ее не было закончено и в 1771 г. было решено отказаться от прежнего замысла. Церковное помещение позже было приспособлено под аудитории Медико-хирургической академии.

Морской госпиталь в Кронштадте

Адмиралтейский госпиталь на острове Котлин в Кронштадте был основан летом 1717 г. Петром I. Первое время после основания госпиталь занимал часть небольших деревянных казарм, построенных в 1714 г. на южном берегу острова, в районе нынешнего Летнего сада.

24.09.1723 г. Петр I повелел: «Шпиталеты делать прочные по морю, немного уступя от каменных домов к осту и делать деревянные...». Этот указ был выполнен уже после его смерти.

В 1730 г. госпиталь (деревянный) построили на том месте, на котором находится в настоящее время. Он состоял из трех одноэтажных деревянных, на каменном фундаменте флигелей и был рассчитан на 400 больных.

Стараниями Демьяна Петровича Синопеуса в 1733 г. в Кронштадтском госпитале была учреждена госпитальная школа (10 подлекарей, 20 учеников) и введены две преподавательские должности.

Кронштадтский госпиталь вписал значимую страницу в историю российской и советской военно-морской медицины, до настоящего времени продолжает славные традиции в восстановлении здоровья моряков.

Эпоха госпитальных школ. Госпитальные школы и генеральные госпитали

С самого начала в Сухопутном и Адмиралтейском госпиталях предполагалось учредить госпитальные школы. Сухопутный и Адмиралтейский госпитали, после открытия в них в 1733 г. госпитальных школ (10 подлекарей³, 20 учеников), так же как и Московский и Кронштадтский госпитали, были названы генеральными, т.е. учебными.

Петербургские госпитальные школы постепенно, уже к середине XVIII в., стали основным центром подготовки отечественных медицинских кадров для армии, флота, а затем и для гражданского здравоохранения.

² В четвертую неделю по Пасхе совершается «память чуда исцеления Иисусом Христом расслабленного, который 38 лет лежал при Овчей купели в Иерусалиме».

³ Подлекарь — медицинское звание в России в XVIII в., среднее между фельдшером и врачом. Присваивалось после 1–2 лет обучения.



Рис. 4. Морской и Сухопутный госпитали. 1753 г.

В числе преподавателей Петербургской госпитальной школы при Сухопутном госпитале были:

Максимович-Амбодик Нестор Максимович — «отец русского акушерства».

Андреевский Степан Семенович. В 1786 г. назначен штаб-лекарем Санкт-Петербургского сухопутного госпиталя. Исследователь сибирской язвы. С.С. Андреевскому принадлежит идея учреждения Медико-хирургической академии в Санкт-Петербурге. Он следил за ее постройкой и в 1804–1808 гг. был ее первым директором.

Базилевич Григорий Иванович. Профессор патологии и терапии при Санкт-Петербургском медико-хирургическом училище. Первый русский клинический профессор и первый ученый секретарь по выбору Медицинской коллегии.

Загорский Петр Андреевич. Выдающийся русский анатом, ректор и заслуженный профессор.



Рис. 5. Церковь Сухопутного и Морского госпиталей. Проект Госпитальной церкви



Рис. 6. Один из первых вариантов фасада главного корпуса. Проект Эдуарда Христиановича Анерта. 1832 г.

Карпинский Никон Карпович (Карлович). Младший доктор в Петербургском адмиралтейском госпитале, преподаватель анатомии.

Фон Меллен Христофор-Якоб. Доктор медицины, профессор анатомии, физиологии и хирургии при Сухопутном и Морском госпиталях.

Петров Василий Владимирович. Преподаватель математики и физики в Санкт-Петербургском медико-хирургическом училище при Сухопутном госпитале.

Саполович Яков Осипович. Профессор хирургии (теоретической и оперативной) в Петербургском медико-хирургическом училище на базе обоих петербургских госпиталей, Адмиралтейского и Сухопутного.

Соболевский Григорий Федорович. Преподаватель ботаники и фармакологии.

Тереховский Мартын Матвеевич. Отечественный биолог и врач, один из первых в России «исследователей-микроскопистов».

Тихорский Фома Трофимович. Преподаватель в обоих петербургских госпиталях «материи медики».

Шрейбер Иоганн Фридрих (Johann Friedrich Schreiber). Профессор петербургских госпитальных школ, член Императорской академии наук и член Римско-Императорской академии испытателей природы.

Щепин Константин Иванович. Хирург, анатом, ботаник и лекарствовед.

Всего школа выпустила около 500 врачей.

Госпитальная школа при Санкт-Петербургском адмиралтейском госпитале во многом обеспечивалась преподавателями госпитальной школы при Сухопутном госпитале. Всего школа выпустила около 300 врачей.

В 1786 г. школа волилась в состав медико-хирургического училища при Сухопутном госпитале.

В числе преподавателей госпитальной школы при Кронштадтском адмиралтейском госпитале были:

Синопеус Демьян Петрович (Damianus Synopaeus). Исполнял должность Кронштадтского штатт-физика.

Максимович-Амбодик Н.М.

Буш Иван Федорович (Иоганн-Петер Фридрих Буш), основатель Петербургской хирургической школы.

Валериан Е.К.

Федоровский А.И.

В 1756 г. число ее учеников увеличилось до 30. Всего школа выпустила около 200 врачей.

До 1735 г. все 4 госпитальные школы в России работали разрозненно, так как подчинялись различным ведомствам: Московская находилась в ведении Синода, школа

при Сухопутном госпитале в Санкт-Петербурге управлялась Военным ведомством (Кригскомиссариатом), а обе школы при морских госпиталях (Санкт-Петербургском и Кронштадтском) подчинялись Адмиралтейству.

Эту «межведомственность» устранил утвержденный 24.12.1735 г. Императрицей Анной Иоанновной (1693–1740) «Генеральный регламент о госпиталях», по которому все школы перешли под управление Медицинской канцелярии.

Медико-хирургические училища

Создание медико-хирургических училищ ознаменовало переход медицинского образования на новый уровень. Они были созданы Указом Императрицы Екатерины II в результате реорганизации госпитальных школ и с 1786 г. находились в ведении Медицинской коллегии.

Петербургские госпитальные школы при Сухопутном и Адмиралтейском госпиталях были объединены в одно училище (часто называвшееся Главным).

Таким образом, медико-хирургических училищ было 3 — в Санкт-Петербурге, Москве и Кронштадте. Они положили начало оригинальной отечественной системе военно-врачебного образования.

Каждое училище имело три кафедры: 1) анатомии, физиологии и хирургии; 2) патологии, терапии и медицинской практики; 3) ботаники, *materia medica* (лекарствоведение) и химии.

Кроме того, имелись факультативные курсы рисования и латыни. В 1786 г. в программу преподавания была введена химия (Палкин Б.Н., 1959).

В 1787 г. во всех медико-хирургических училищах была организована четвертая кафедра — акушерства, женских и детских болезней.

С 1788 г. стало функционировать медико-хирургическое училище при Елизаветградском генеральном военном госпитале в крепости Св. Елисаветы или Елисаветинской крепости (шанец, крепость, русский военный город в Новой Сербии на территории современной Украины). Училище было учреждено светлейшим князем Г.А. Потемкиным и служило для пополнения врачами армии, действовавшей на русско-турецком фронте, и сети дополнительных госпиталей в Болеславе, Никополе и других городах. Инспектором госпиталя и школы был назначен П. Шарой.

В числе преподавателей госпитальной школы при Елизаветградском военном госпитале были:

Колб П. — старший доктор госпиталя.

Доминицус В. — преподаватель *Materia medica* и «практики медицинской».

Мухин Ефрем Осипович — остеология и десмургия.

Волченецкий Д.В. — прозектор анатомии.

Черновецкий П. — преподаватель анатомии.

Чернявский Р.

13.06.1797 г. Елизаветградское училище было закрыто, учащиеся распределены по другим учебным заведениям. За годы своей работы училище выпустило 153 лекаря.

В результате дальнейших реформ Кронштадтское медико-хирургическое училище было упразднено в 1799 г., а Петербургское и Московское медико-хирургические училища в конце 1798 г. были преобразованы в Медико-хирургическую академию.

В заключение необходимо подчеркнуть, что вся история развития военной медицины и вклад в ее достижения ученых Медико-хирургической академии подтвердили незыблемость традиций, заложенных госпитальными школами в подготовке врачей и ученых для армии и флота, прославивших во всем мире не только академию, но и нашу страну.

Трудно сегодня переоценить вклад первых врачей для армии и флота России — как предтечи формирования великой школы военно-медицинских специалистов, отдавших свои силы, знания, умения и даже жизни за идеалы нашей страны и здоровье россиян.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Приамурский Г.Г. В Полустрово на воды и развлечения... СПб.: ООО «Белое и черное», 1996:16–30. [Priamursky G.G. In Polyustrovo on water and entertainment... SPb.: LLC «White and black», 1996:16–30. (in Russian)]
2. 1717 г. Дело Монастырского приказа по челобитной доктора Бидлоо о прибавке ему жалования. Выписка по челобитной Н. Бидлоо в монастырском приказе (РГАДА. ф. 237, Монастырский приказ. Оп. 2. д. 4356. л. 2–4 об. Подлинник). [1717 The case of the Monastery order on the petition of Dr. Bidloo about the increase in his salary. Extract from the petition of N. Bidloo in the monastic order (RGADA. f. 237, Monastic order. Op. 2. D. 4356. L. 2–4 about. Original). (in Russian)]
3. РГАДА, ф. 237, Монастырский приказ, оп. 1, ч. 2. Д. 1849, л. 2, 2 об.; ПСЗ, СПб, 1830;6:343. [RGADA, f. 237, Monastic order, op. 1, part 2. D. 1849, n. 2, 2 vol.; CCL, St. Petersburg, 1830;6:343. (in Russian)]
4. РГАДА, ф. 9, Кабинет Петра I, отд. II, д. 15, л. 142–143 об. [RGADA, f. 9, the Cabinet of Peter I, DEP. II, d. 15, l. 142–143 vol. (in Russian)]
5. Шуйский В.К. Андреян Захаров. Лениздат, 1989:190. [Shuisky V.K. Andreyan Zakharov. Lenizdat, 1989:190. (in Russian)]
6. Путеводитель по Ленинграду. Ленинград: Издательство Леноблисполкома и Ленсовета, 1937;420:80. [Guide to Leningrad. Leningrad: Publishing House of the Lenoblispolkom and Lensovet, 1937;420:80. (in Russian)]
7. Пунин А.Л. Архитектура Петербурга середины и второй половины XIX века Том 3: 1860–1890-е годы. СПб., Крива, 2019:297–298. [Punin A.L. Architecture of St. Petersburg in the middle and second half of the XIX century Volume 3: 1860–1890-ies. St. Petersburg, Kriva, 2019:297–298. (in Russian)]
8. Богданов А.И. Историческое, географическое и топографическое описание Санкт-Петербурга, от начала заведения его, с 1703 по 1751 год. 1779:528. [Bogdanov A.I. Historical, geographical and topographical description of St. Petersburg, from the beginning of its establishment, from 1703 to 1751. 1779:528. (in Russian)]

Поступила 11.10.2020

Рецензия

© МИХАЙЛОВ А.Д., АЛЕКСАНДРОВ А.С., 2020

Глаукома: клиника, диагностика, лечение. Практическое пособие для врача-терапевта и врача общей практики. Под ред. А.В. Куроедова, Ю.И. Рожко, О.Н. Онуфрийчука, Д.А. Барышниковой
М.: Изд-во «Офтальмология», 2020. 40 с.: 32 ил.

Издание рекомендовано для врачей-терапевтов, врачей общей практики, ординаторов и студентов старших курсов медицинских вузов. Авторами этого международного проекта являются ведущие врачи-офтальмологи России — специалисты из 22 медицинских учреждений из 16 регионов, а также Республики Беларусь, Киргизской Республики и Узбекистана. Это придает особую ценность данной книге.

Следует заметить, что это первое подобное издание, посвященное глаукоме, которое предназначено для врачей-терапевтов и врачей общей практики.

Авторам удалось доступно представить актуальные вопросы клиники, диагностики, лечения и профилактики глаукомы на 36 страницах текста. Пособие состоит из 15 разделов и 3 приложений.

В разделе 1 дано определение глаукомы, представлены данные об эпидемиологии данного заболевания, факторы риска и «антириска» глаукомы, особенности гидродинамики глаза. Раздел 2 содержит классификацию глаукомы. Разделы 3–8 посвящены основным формам глаукомы и вариантам ее клинического течения. Рассматриваются дифференциально-диагностические признаки и критерии офтальмогипертензии, подозрения на глаукому. Представлены отличительные особенности первичной открытоугольной глаукомы, глаукомы низкого давления, псевдоэкзофиативной глаукомы, пигментной глаукомы, глаукомы детского возраста и ювенильной глаукомы, первичной закрытоугольной глаукомы, острого приступа закрытоугольной глаукомы.

Кроме того, рассматриваются формы вторичной глаукомы, особенности тяжелых форм заболевания, влияние на ее течение сопутствующей органной и офтальмологической патологии.

Раздел 9 посвящен методам современной диагностики и динамического наблюдения за пациентами с глаукомой. Рассматриваются вопросы раннего ее выявления, алгоритмы обследования и наблюдения.

В разделе 10 содержатся данные о современных методах терапевтического и хирургического лечения глаукомы, в том числе и вопросы реабилитации после антиглаукомных операций.

В разделе 11 представлены данные об основных факторах, влияющих на приверженность лечения. Даются практические рекомендации по оптимизации лечебных программ и повышению комплаентности пациентов с глаукомой.

Актуальные сведения содержатся в разделе 12, посвященном современным подходам к наблюдению беременных с глаукомой, особенностям терапии глаукомы при артериальной гипертензии, ИБС, сахарном диабете, заболеваниях щитовидной железы и депрессии.

В разделе 13 рассматриваются вопросы рационального питания, даются практические советы по коррекции образа жизни, в том числе и критерии безопасного управления транспортными средствами.

Раздел 14 посвящен важной информации для членов семьи пациентов с глаукомой, позволяющей повысить эффективность лечения данной патологии. Представлены современные оптические и неоптические устройства и приспособления, облегчающие жизнь больных глаукомой.

Очень важным является раздел 15, в котором приводятся актуальные сведения о правовых вопросах оказания медицинской помощи пациентом с глаукомой. Представлены действующие руководящие документы по вопросам организации наблюдения и лечения таких пациентов.

Список литературы состоит из 71 современной научной публикации (50 отечественных и 21 зарубежная).

Приложения 1 и 2 содержат сведения о характеристике гипотензивной эффективности и побочных эффектах наиболее распространенных местных гипотензивных препаратов: аналогов простагландинов, бета-адреноблокаторов, α_2 -адреномиметиков, ингибиторов карбоангидразы, осмотических средств, М-холиномиметиков и комбинированных препаратов.

Особую ценность для практического здравоохранения представляют материалы, представленные в Приложении 3. В доступной форме изложены методы определения и оценки внутриглазного давления, осмотра глаза методом бокового (фокального) освещения, исследования оптических сред глаза проходящим светом, офтальмоскопии. Кроме того, представлены основные методы исследования поля зрения пациентов с глаукомой. Рассматриваются аспекты проведения врачебных манипуляций и проверки зрения.

Следует отметить удобное изложение материала, оригинальный дизайн книги, ясность и четкость в подаче материала. Это облегчает восприятие и позволяет рекомендовать данное пособие в виде справочника не только по диагностике глаукомы, но и по смежным вопросам офтальмологии.

*Михайлов А.А., д-р мед. наук, доцент
Александров А.С., д-р мед. наук, доцент*

Некролог

ПАМЯТИ АНАТОЛИЯ НИКОЛАЕВИЧА БРИТОВА



3 декабря 2020 года на 87-м году жизни от нас ушел доктор медицинских наук, профессор, 6-й президент Ассоциации по изучению артериальной гипертонии им. Г.Ф. Ланга–А.Л. Мясникова.

Анатолий Николаевич родился 15 января 1934 г. в семье активного человека, который был и директором завода, и начальником главка по работе с глухонемыми. Воспитывала его больше мама, которая была простой домохозяйкой.

Окончив школу, он не сразу пошел в медицину. Первоначально он поступил в ветеринарную академию, но проучившись там два года, решил все-таки помогать больным людям и поступил на учебу во Второй Московский медицинский институт, который теперь носит имя Н.И. Пирогова. Очень быстро Анатолий Николаевич понял, что учиться медицине надо у лучших врачей, и поступил в научный студенческий кружок, которым руководил заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета академик Павел Евгеньевич Лукомский. П.Е. Лукомский был тем человеком, который возглавлял последнее лечение И.В. Сталина.

Павел Евгеньевич приметил старательного студента и поручил ему изучать липидный обмен у больных инфарктом миокарда. Ученик себя оправдал и после окончания учебы в институте был принят в клиническую ординатуру на ту же кафедру госпитальной терапии.

Успешная работа Анатолия Николаевича послужила основанием для поступления в аспирантуру, которая закончилась написанием и защитой кандидатской диссертации, отразившей состояние липидов у больных инфарктом миокарда. После защиты кандидатской диссертации Анатолий Николаевич стал ассистентом на родной кафедре и проявил себя хорошим врачом, успешно ле-

чившим тяжелых больных, и отличным преподавателем, обучавшим студентов пятого и шестого курса медицинского института.

После смерти П.Е. Лукомского он был командирован для работы врачом для работы в посольстве на острове Цейлоне, где только-только образовалась Республика Шри-Ланка.

Успешно проработав там несколько лет, Анатолий Николаевич вернулся в Москву, но решил уйти со своей старой кафедры, которую возглавил уже новый заведующий, и был принят на работу в Институт профилактической кардиологии, который возглавил его бывший коллега по кафедре П.Е. Лукомского Рафаэль Гегамович Оганов.

Анатолий Николаевич стал руководителем лаборатории профилактики артериальной гипертонии, защитил докторскую диссертацию и стал профессором. Активно работая по изучению артериальной гипертонии, А.Н. Бритов успешно координировал Всесоюзную программу по борьбе с артериальной гипертонией, в которой участвовали 27 научных подразделений в 23 городах СССР. После создания Всероссийской научной ассоциации по исследованию артериальной гипертонии им. Г.Ф. Ланга–А.Л. Мясникова, он начал активно участвовать в ее работе. Он выступал с докладами о «мягкой» артериальной гипертонии, о проблеме диагностики, профилактики и лечения гипертонического сердца, об ингибиторах АПФ и прогрессе в лечении артериальной гипертонии с метаболическими нарушениями. Активно принимал участие в обсуждении классификации артериальной гипертонии, в понимании и лечении гипертонических кризов. В 2000 г. А.Н. Бритов был избран вице-президентом ассоциации, а 2002 г., сменив В.Б. Симоненко, стал новым, 6-м президентом Ассоциации артериальной гипертонии им. Г.Ф. Ланга–А.Л. Мясникова. Свою работу он выполнял отлично, за что был удостоен благодарности и вошел в состав Президентского совета ассоциации.

Последнее выступление А.Н. Бритова состоялось в октябре 2019 г. на заседании ассоциации, посвященной 120-летию А.Л. Мясникова.

Анатолий Николаевич Бритов был отличным врачом, блестящим ученым, мягким и доброжелательным человеком.

Редакция журнала «Клиническая медицина» выражает искреннее соболезнование родственникам и друзьям покойного и будет всегда его помнить.

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 2020 ГОДУ

Передовая

Симоненко В.Б., Кнопов М.Ш., Тарануха В.К. Руководящий состав военно-медицинской службы периода Великой Отечественной войны (к 75-летию Великой Победы). 2:85–88

Симоненко В.Б., Овчинников Ю.В., Абашии В.Г. Первенец советской научной и практической медицины — 100 лет журналу «Клиническая медицина». 8:565–573

Симоненко В.Б., Овчинников Ю.В. Навстречу 75-летию Победы. Вклад медицинских работников в победу в Великой Отечественной войне. 1:5–8

Обзоры и лекции

Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., Резник Е.В., Федулаев Ю.Н., Никитин И.Г. Значение копептина в диагностике и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний. 3:203–209

Бекетова Т.В., Насонов Е.В. Васкулопатия у пациентов с COVID-19 тяжелого течения. 5:325–333

Биличенко Т.Н. Диагностика и лечение поражения легких при системной склеродермии. 3:185–196

Бокарев И.Н. Роль Ф.И. Комарова в развитии отечественной гемокоагуляции. 8:580–582

Бокарев И.Н., Попова Л.В. Свертываемость крови при коронавирусной инфекционной болезни: анализ проблемы и наше мнение. 6:405–413

Бокерия Л.А., Сокольская М.А., Шварц В.А. Современные тенденции использования информационно-телекоммуникационных технологий в лечении пациентов с кардиоваскулярной патологией. 9–10:656–664

Воронькова Н.А., Донцова Е.В., Новикова Л.А., Борзунова Л.Н. Атопический дерматит: достижения и проблемы в понимании сущности заболевания и методов его лечения. 9–10:650–655

Емельяненко М.В., Овчинников Ю.В., Стелков В.И. Факторы риска, ассоциированные с развитием постабляционной фибрилляции предсердий. 7:498–502

Крюков Е.В., Паневин Т.С., Попова Л.В. Возрастные изменения системы гемостаза. 1:9–12

Кузьмичкина М.А., Серебрякова В.Н. Реабилитация пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, с позиции восстановления трудоспособности. 4:266–274

Ларина В.Н., Гайдина Т.А., Дворников А.С., Назимкин К.Е. Медикаментозные токсидермии: возможные причины, клинические проявления и подходы к ведению пациентов на догоспитальном этапе. 11–12:745–751

Микович Д., Мельников А.П. Врожденные дефекты факторов свертывания крови и акушерские осложнения. 11–12:729–738

Михалева Л.М., Акопян Э.П., Мидибер К.Ю., Васюкова О.А. Смешанный тип рака желудка: классификация, морфологическая диагностика и прогноз заболевания. 3:197–202

Носков Я.А., Поляков А.С., Братилова Е.С., Тыренок В.В. Профилактика и лечение кровотечений, ассоциированных с приемом прямых оральных антикоагулянтов. 7:491–497

Рапопорт С.И. Воспоминания об учителях (важно, чтобы они остались: М.С. Вовси, В.Х. Василенко, Ф.И. Комаров). 8:574–579

Сафонова Е.А., Сукманова И.А. Инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (MINOCA). 2:89–97

Симоненко В.Б., Широков Е.А., Овчинников Ю.В. Острый коронарный синдром и транзиторные ишемические атаки: клинические и терапевтические параллели. 4:245–250

Смольнова Т.Ю., Нечаева Г.И., Логинова Е.Н. Роль снижения экспрессии гена *CACNA1C* в развитии некоторых состояний в практике врача. 1:13–19

Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Горбачева Е.Е. Эктопические жировые отложения как фактор сердечно-сосудистого риска у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. 11–12:759–765

Тишакова В.Э., Ручкин Д.В., Бондаренко А.В. Реконструктивный этап операции после проксимальной резекции желудка. 11–12:752–758

Федоров С.А., Медведев А.П., Боровкова Н.Ю., Таранов Е.В. Патогенетические основы венозных тромбозмобильных осложнений на фоне COVID-19. 7:485–490

Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. 3:165–177

Хавинсон В.Х., Кузник Б.И. Осложнения у больных COVID-19. Предполагаемые механизмы коррекции. 4:256–265

Харитонов С.В., Лямина Н.П., Зайцев В.П. Факторы формирования удовлетворенности больных медицинской помощью. 2:98–105

Чаулин А.М. Новые группы гиполипидемических препаратов, основанные на ингибировании пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинного типа 9 (PCSK9). Часть 1. 11–12:739–744

Чернякова Т.В., Брежнев А.Ю., Газизова И.Р., Куроедов А.В., Селезнев А.В. Особенности течения и лечения глаукомы в период беременности. 3:178–184

Шептулин А.А., Виноградская К.Э. Сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома раздраженного кишечника: какие вопросы остаются нерешенными? 9–10:645–649

Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Сочетание функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника: случайная комбинация или закономерная связь? 4:251–255

Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Язвенная болезнь: что в ней изменилось за последние 50 лет? 8:583–587

Шептулин А.А., Успенская Ю.Б. Особенности клиники, диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при беременности. 6:414–418

Шилкина Н.П., Дряженкова И.В., Масина И.В., Виноградов А.А., Юнонин И.Е. Клиническое значение гипериммуноглобулинемии Е. 6:419–423

Широков Е.А., Симоненко В.Б. Кардионеврология: специализация, интеграция и междисциплинарная практика. 8:588–592

Оригинальные исследования

Авезов С.А., Азимова С.М., Абдуллоев М.Х. Особенности течения и выживаемость больных циррозом печени с острой печеночной недостаточностью, возникшей на фоне хронической печеночной недостаточности. 2:137–141

Агарков Н.М., Маркелов М.Ю., Маркелова Е.А., Волков П.С. Диагностика и прогнозирование инфаркта миокарда в пожилом возрасте по информативным кардиограммам. 4:282–286

Андронников Е.А., Михалкина Н.Г., Алексеева Т.В., Гогулина Н.В. Об особенностях оперативного лечения пациентов с сопутствующей патологией при сколиотической болезни. 11–12:781–787

Бабенко А.Ю., Кононова Ю.А., Мартынова М.В., Симаненкова А.В., Кокина М.А., Шляхто Е.В. Терапия агонистами глюкагоноподобного пептида-1 у пациентов с сахарным диабетом и ожирением. 3:210–217

Болотова Е.В., Дудникова А.В., Крутова В.А. Частота и особенности железодефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста. 4:287–293

Борисов И.А., Далинин В.В., Серговецев А.А., Крайнюков П.Е., Симоненко В.Б. Бесшовные биологические протезы в хирургии аортального стеноза. 6:440–448

Боровкова Н.Ю. Российские инновации лечения артериальной гипертензии в клинической практике — реальный путь к достижению успеха. 7:503–507

Дьячкова Г.В., Дьячков К.А., Аранович А.М., Алекберов Д., Ларионова Т.А., Чистова Е.А. Рентгеноморфологические изменения костей, образующих коленный сустав, у больных с различной этиологией укорочения и деформацией голени до и после лечения. 2:142–148

Емельяненко М.В., Овчинников Ю.В., Стеклов В.И., Емельяненко В.М. Математическая модель прогнозирования постабляционной фибрилляции предсердий у пациентов с типичным трепетанием предсердий. 9–10:685–690

Звездочетова Н.А., Королева Л.Ю. Прогностическое значение комплекса биомаркеров в оценке исходов острого коронарного синдрома до 12 месяцев. 5:341–348

Игнатьева Е.В., Крюков Е.В., Чернецов В.А., Рукавицын О.А. Коморбидность у больных лимфопрлиферативными заболеваниями. 7:508–514

Казакова И.А., Иевлев Е.Н., Глушков И.А., Гиязов М.И. Структурно-функциональное состояние миокарда и взаимосвязь с метаболическими нарушениями у пациентов с хронической болезнью почек. 7:522–528

Кобылянский В.И., Поварова О.Ю., Союстова Е.А. Исследование углеводного обмена у больных хронической обструктивной болезнью легких. 1:37–42

Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Королев М.А. Иммуногенетические критерии прогноза развития заболеваний суставов. 1:43–48

Крутинова Ю.А., Мокрышева Н.Г., Калинин Н.Ю., Еремкина А.К., Поляков А.Н., Володичева В.Л., Бровин Д.Н., Киришин А.А., Трошина Е.А., Тюльбаков А.Н. Сложности дифференциальной диагностики синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа с семейным изолированным гиперпаратиреозом. 3:218–225

Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., Чернов С.А., Захарова Е.Г. Особенности течения артериальной гипертензии на фоне атеросклероза (клинико-инструментальные сопоставления). 9–10:675–678

Кузьмина А.Ю., Ходырева М.В. Состояние полостей сердца и геометрия левого желудочка у пилотов гражданской авиации старшей возрастной группы по данным эхокардиографии. 7:515–521

Кузьмина А.Ю., Ходырева М.В. Структурно-функциональные показатели эхокардиографии у пилотов гражданской авиации старшей возрастной группы. 6:424–430

Лебедева Н.Б., Гофман В.В., Мельникова В.А., Дымова О.И., Устюжанина О.Ф. Распространенность гипогонадизма у мужчин среднего возраста и его связь с риском сердечно-сосудистых заболеваний. 2:130–136

Мелешкевич Т.А., Курникова И.А., Митичкин А.Е., Лучина Е.И., Шевченко М.Е., Слонимская Г.А., Зернова Е.В., Мартынова Е.Н., Кирьянова Л.В. Факторы риска формирования сосудистых и нейропатических осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и аутоиммунным тиреоидитом. 9–10:699–708

Молчанова Ж.И., Татаринцев П.Б., Благоданов М.Л., Чибисов С.М., Разозин О.Н. Коморбидная депрессия у больных рассеянным склерозом, проживающих в северном регионе. 3:226–230

Орлова А.Ю., Суковатых Б.С., Артюшкова Е.Б., Суковатых М.Б., Ларина И.В. Эффективность комбинированной непрямой реваскуляризации у больных с критической ишемией нижних конечностей. 1:49–55

Потапова К.В., Носов В.П., Королева Л.Ю., Аминев Н.В. Способ повышения эффективности консервативного лечения типичного трепетания предсердий. 5:334–340

Резван В.В., Васильева И.С., Дворецкий Л.И. Эффективность таурина при лечении стенокардии напряжения у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. 1:20–27

Рязанов А.С., Капитонов К.И., Макаровская М.В., Кудрявцев А.А. Эффективность ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина при функциональной митральной регургитации. 2:106–114

Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Тонких О.С., Лейман О.П., Фимушкина Н.Ю., Кудлай Д.А., Воржцова И.Н., Харахулах М.И. Когнитивные функции у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа на разных режимах базисной инсулинотерапии. 5:363–367

Сахин В.Т., Крюков Е.В., Григорьев М.А., Казаков С.П., Сотников А.В., Гордиенко А.В., Рукавицын О.А. Значение обмена железа, цитокинов в патогенезе анемии у больных ревматологического профиля. 9–10:691–698

Ситько И.Г., Базанов И.С., Молохоев Е.Б., Руденко Б.А., Локишина М.В., Закарян Н.В., Ардашев В.Н. Осложнения в месте доступа после чрескожных коронарных вмешательств: сравнение мануальной компрессии и клиппирующих закрывающих устройств для достижения гемостаза. 5:349–355

Собченко С.А., Евтюшкина С.Н., Харитонов М.А., Казанцев В.А., Бутко Д.Ю., Черкашин Д.В., Гришаев С.Л. Стратегия формирования приверженности к долгосрочному контролю бронхиальной астмы. 11–12:772–780

Сорокина Ю.А., Занозина О.В., Постникова А.Д. Индексы инсулинорезистентности: возможность и необходимость их применения для оптимизации ведения больных сахарным диабетом 2-го типа. 7:529–535

Стеклов В.И., Грицанчук А.М., Гряднев О.В., Песенникова Е.В., Фомин В.В. Эффективность организации оказания медицинской помощи пациентам пожилого и старческого

возраста с острым коронарным синдромом в Региональном сосудистом центре. 4:294–299

Тагиева Ф.А. Антропометрические показатели и пищевое поведение беременных с ожирением. 2:149–152

Титова Е.А., Эйрих А.Р., Реуцкая Е.М. Уровень пресепсина у больных тяжелой пневмонией и пневмогенным сепсисом на гемодиализе. 6:436–439

Ткаченко Е.И., Боровкова Н.Ю., Буянова М.В., Боровков Н.Н. Цитокин-индуцированное воспаление при анемии у больных хронической сердечной недостаточностью. 2:122–129

Токарева А.С., Боровкова Н.Ю., Линева Н.Ю., Полякова И.В. Прогностическое значение параметров артериальной ригидности в развитии интрадиализной гипертензии. 6:431–435

Тюрин В.П., Пронин А.Г. Тромбоэмболия легочных артерий: старая проблема, новые подходы к лечению. 8:606–611

Уланова В.И., Мазуров В.И., Цинзерлинг В.А. Клинико-морфологическая характеристика инфекционного эндокардита. 2:115–121

Усыченко Е.Н. Возможности прогнозирования скорости прогрессирования фиброза печени у больных хроническим гепатитом В. 5:356–362

Федоров С.А., Медведев А.П., Максимов А.Л., Боровкова Н.Ю., Суханова М.Б., Пичугин В.В., Журко С.А., Целоусова Л.М., Бричкин Ю.Д. Первый опыт лечения пациентов с тромбоэмболией легочной артерии, развившейся на фоне COVID-19. 8:612–618

Федорова Т.А., Иванова Е.А., Семенов Н.А., Ройтман А.П., Тазина С.Я., Седова Н.А., Рыбакова М.К. Роль метаболического синдрома в ремоделировании миокарда и прогрессировании хронической сердечной недостаточности. 1:28–36

Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Волчков В.А., Рукавишников С.А., Титова О.Н., Ахмедов Т.А., Трофимова С.В., Рыжак Г.А., Потемкин В.В., Сагинбаев У.Р. Влияние тималина на адаптивный иммунитет при проведении комплексной терапии пациентов с COVID-19. 8:593–599

Шаленкова М.А., Иванов А.В., Клишкин П.Ф. Особенности клинического течения острого коронарного синдрома у пациентов с онкологическим заболеванием. 4:275–281

Шевелёк А.Н. Взаимосвязь плазменных уровней альдостерона и мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. 9–10:679–684

Шевченко Ю.Л. Хирургия инфекционного эндокардита (40-летний опыт лечения). 8:600–605

Шевченко Ю.Л., Ермаков Д.Ю., Марчак Д.И. Внедрение электрокардиографии из венечного синуса в эндоваскулярную хирургию коронарных артерий: двухлетний опыт клинического применения метода. 9–10:665–674

Шевченко Ю.Л., Зайниддинов Ф.А., Борщев Г.Г., Ульбашев Д.С., Мусаев И.А. Результаты хирургического лечения пациентов с ишемической болезнью сердца комбинацией коронарного шунтирования в сочетании с методикой экстракардиальной васкуляризации миокарда. 11–12:766–771

Фармакотерапия

Маджидова Е.Н., Юсупалиев Б.К., Шарипов Ф.Р., Азимов Н.М., Мухаммадсолих Ш.Б. Эффективность цитофлавина

у пациентов с высоким риском развития цереброваскулярных заболеваний. 6:456–460

Павлов Р.Е., Царенко С.В., Секинаева А.В., Рыбин П.Н., Нагибина М.В., Сошникова Е.В., Климова М.С. Опыт применения глюкокортикоидов и наталиума при лечении больных с COVID-19 в амбулаторных условиях. 6:449–455

Симоненко В.Б., Сарманов С.Х. Острая химическая травма на войне (к 105-летию применения средств медицинской защиты от поражающего действия отравляющих веществ). 5:368–374

В помощь практическому врачу

Белялов Ф.И. Индивидуализированная медицина в клинической практике. 1:61–67

Боровкова Н.Ю., Буянова М.В., Бакка Т.Е., Нистратова М.П., Власова Т.В., Ткаченко Е.И. Возможности лечения аспирина-индуцированных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. 3:231–235

Горбачев В.И., Нетесин Е.С., Горбачева С.М., Сумин С.А., Хамидулин М.В., Уткин Н.Н. Анализ персональной ответственности врачей хирургических специальностей за ненадлежащее оказание медицинской помощи. 11–12:788–793

Низамов Ф.Х. Диспансерное наблюдение и оздоровление больных с хирургической патологией. 11–12:794–799

Таятина Т.В., Багмет А.Д., Недашковская Н.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких в структуре пульмонологической патологии в Ростовской области. 1:56–60

Широков Е.А. COVID-ассоциированный ишемический инсульт. 5:375–377

Эседов Э.М., Абасова А.С., Меджидова Р.А., Биачуева Л.А. Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка) у жителей Дагестана. 7:536–542

Заметки и наблюдения из практики

Боровкова Н.Ю., Сумин П.М., Туличев А.А., Старшов А.С., Платинина С.С., Березина Н.А. Особенности дифференциальной диагностики между стенозирующим лигаментитом и ревматоидным артритом. 4:303–306

Гераськин А.Е., Мосина Л.М., Чегодаева Л.В. Криоглобулинемический васкулит как внепеченочное проявление HCV-инфекции. 9–10:709–712

Дулин П.А., Маканин М.А., Крайнюков П.Е., Симоненко А.В., Королев А.В. Синхронные опухоли желудка: карциноидная опухоль и аденокарцинома. 8:619–623

Еришов В.И., Гадаев И.Ю., Антюфеева О.Н., Бочкарникова О.В., Соколова И.Я., Буданова Д.А. Сочетание синдрома ТЕМР с наследственной тромбофилией. 4:300–302

Королев М.А., Летягина Е.А., Банищикова Н.Е. Ревматическая полимиалгия на фоне аденокарциномы простаты. 2:153–156

Обрезан А.Г., Останина Н.Г., Обрезан А.А. Тромбоэмболия легочной артерии, развившаяся у пациентки после спленэктомии. 6:468–469

Овчинников Ю.В., Анучкин А.А., Палченкова М.В., Пискунов А.В., Погоский Ю.С. Показатели кардиопульмонального нагрузочного теста при миксотеми сердца. 6:470–472

Симоненко В.Б., Горбачев В.Н., Шалавин А.Н., Николаев Е.А., Баранкова Е.С. Случай фуникулярного миелоза в сочетании с тяжелой формой В₁₂-дефицитной анемии. 5:383–385

Федоров С.А., Анцыгина Л.Н., Кордаков П.Н., Медведев А.П., Журко С.А., Вайкин В.Е. Хирургическое лечение постинфарктной аневризмы левого желудочка, осложненной массивной тромбозом легочной артерии. 6:461–467

Фомин Н.Е., Баранова Н.А., Куроедов А.В., Данилин В.В., Гапонько О.В., Городничий В.В., Сольнов Н.М., Диордийчук С.В., Кондракова И.В. Течение эндогенного увеита на фоне вторичного острого инфекционного эндокардита. 7:543–547

Щекина С.А., Балыкова Л.А., Селезнева Н.М. Гранулематоз с полиангиитом. 5:378–382

Конференции, съезды, симпозиумы

Будыкина Т.С., Мельников А.П., Острина С.Я., Куликова О.Н. Современные представления о гемокоагуляции (по материалам Европейского конгресса по тромбозу и гемостазу 02.10.2019–04.10.2019, Глазго, Великобритания). 5:395–399

Попова Л.В. Всемирный день тромбозов 2019 и 22-й Международный конгресс ассоциации тромбозов, геморрагий и патологий сосудов им. А.А. Шмидта и Б.А. Кудряшова. 2:157–159

Дискуссии

Говша Ю.А. Проблема новой коронаровирусной инфекции с позиций филогенетической теории общей патологии. 9–10:713–718

Махамбетчин М.М., Шакеев К.Т. Врачебные ошибки и профессиональный опыт. 4:307–314

История медицины

Абашинов В.Г., Дулин П.А., Бескровный С.В. Русские врачи и мировая медицина. 7:553–558

Бокарев И.Н., Гордиенко А.В. Клиника Мэйо и Россия. 7:548–552

Ефименко Н.А., Самохвалов И.М. Создание системы этапного лечения В.А. Опеля и дальнейшее развитие военно-полевой хирургии. 8:628–631

Железняк И.С., Труфанов Г.Е., Атаев А.Г. История военной рентгенологии (к 90-летию юбилею кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики Военно-медицинской академии). 8:632–640

Знаменательные и юбилейные даты истории медицины 2020 года. 1:75–78

Кнопов М.Ш., Тарануха В.К. Страницы истории отечественной военно-полевой терапии (к 75-летию Победы в Великой Отечественной войне). 5:386–392

Крайнюков П.Е., Симоненко В.Б., Абашинов В.Г. Н.Л. Бидлоо — директор Московской госпитальной школы. К 310-летию первого российского учебника хирургии (военно-полевой хирургии). 4:315–319

Крайнюков П.Е., Симоненко В.Б., Абашинов В.Г., Бескровный С.В. Остались служить России (судьбы военных врачей Русской императорской армии). 6:473–479

Николаев Ю.А., Поляков В.Я. 50 лет Институту клинической и экспериментальной медицины — федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины. 5:393–394

Половинка В.С., Симоненко В.Б., Абашинов В.Г., Меркушев И.А. Московский и Санкт-Петербургские генеральные госпитали как предтеча Медико-хирургической академии (к 225-летию Военно-медицинской академии). 11–12:800–806

Симоненко В.Б., Кнопов М.Ш., Тарануха В.К. Медицинская наука на службе фронту (к 75-летию Победы в Великой Отечественной войне). 3:236–240

Симоненко В.Б., Кнопов М.Ш., Тарануха В.К. Вопросы военно-полевой терапии на страницах журнала «Клиническая медицина» (к 100-летию основания журнала). 8:624–627

Федоров В.Э., Поделякин К.А. Ответственность хирурга в различные исторические эпохи. 1:68–74

Черкашин Д.В., Чумаков А.В., Симоненко В.Б., Овчинников Ю.В. 80-летие кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. 9–10:719–722

Рецензии

Михайлов А.А., Александров А.С. Глаукома: клиника, диагностика, лечение. Практическое пособие для врача-терапевта и врача общей практики. Под ред. А.В. Куроедова, Ю.И. Рожко, О.Н. Онуфрийчука, Д.А. Барышниковой. 11–12:807

Шептулин А.А. Я.С. Циммерман. Критический анализ некоторых современных концепций в гастроэнтерологии. 2:160

Шептулин А.А. Я.С. Циммерман. Этюды о медицинской науке и врачевании. 5:400

Юбилей

Борис Павлович Богомолов (к 90-летию со дня рождения). 7:559–560

М.М. Кнопов (к 80-летию со дня рождения). 4:320

Некролог

Памяти Федора Ивановича Комарова. 1:79–80

Памяти Анатолия Леонидовича Ракова. 9–10:723–724

Памяти Анатолия Николаевича Бритова. 11–12:808

Письмо в редакцию

Тертычный А.С. Отклик на статью Михалева Л.М. и соавт. «Смешанный тип рака желудка: классификация, патолого-анатомическая диагностика и прогноз заболевания», опубликованную в 2020;98(3):97–202. 6:480