

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

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

УЧРЕДИТЕЛИ

Общество с ограниченной
ответственностью

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

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор).

Свидетельство ПИ № ФС 77-41624 от 11.08.2010 г.

Перерегистрирован 26.04.2013 г.

Свидетельство ПИ № ФС 77-53842

Языки русский и английский

Подписной индекс журнала в каталоге

«Пресса России» 41628

Каталог Казахстана 41628

Адрес редакции:

420043, Республика Татарстан,
г. Казань, ул. Вишневского, 57—83,

тел. +7(843) 291-26-76,

факс +7(843) 277-88-84,

тел/факс +7(843) 238-07-35,

e-mail: vskmjjournal@gmail.com

Ответственный секретарь журнала

Даминова Мария Анатольевна,
к.м.н., ассистент кафедры педиатрии
и неонатологии КГМА — филиала
ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань),
тел. +7-917-262-47-79,
e-mail: daminova-maria@yandex.ru

Отдел договоров и рекламы Руководитель

Амирова Рената Наиловна,
тел. +7-903-307-99-47,
e-mail: renata1980@mail.ru

**Компьютерное сопровождение,
сайт и версия журнала в Интернете**
Шаймуратов Рустем Ильдарович,
тел. +7-917-900-55-10,
e-mail: russtem@gmail.com

Международный отдел Руководитель

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

Доступен на сайтах:
www.vskmjjournal.org,
www.kgmu.kcn.ru, **www.elibrary.ru**,
www.cyberleninka.ru,
twitter.com/vskmjjournal

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

© ООО ММЦ «Современная
клиническая медицина», 2017
© Казанский ГМУ МЗ РФ, 2017

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

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 10, выпуск 2 2017

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Амиров Наиль Багауевич, докт. мед. наук, проф. кафедры общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, заслуженный деятель науки и образования, акад. РАЕ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: namirov@mail.ru; ORCID ID : orcid.org/0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID : 7005357664; индекс Хирша (**h-index**) = 10

Заместители главного редактора

Визель Александр Андреевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, гл. специалист-пульмонолог МЗ РТ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: lordara@mail.ru; ORCID ID : orcid.org/0000-0001-5028-5276; индекс Хирша (**h-index**) = 11

Галевич Альберт Сарварович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, чл.-корр. АН РТ, вице-президент РКО, заслуженный врач РТ и РФ, гл. специалист-кардиолог МЗ РТ (Казань, **Россия**), e-mail: agalyavich@mail.ru; ORCID ID : orcid.org/0000-0002-4510-6197; индекс Хирша (**h-index**) = 22

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

Члены редколлегии

Альбицкий Валерий Юрьевич, докт. мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, руководитель отдела социальной педиатрии РАН (Москва, **Россия**), e-mail: albicky@nczd.ru; индекс Хирша (**h-index**) = 29

Амиров Наиль Хабибуллович, докт. мед. наук, проф. кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, акад. РАН (Казань, **Россия**), e-mail: amirovna@yandex.ru; индекс Хирша (**h-index**) = 8

Зиганшин Айрат Усманович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фармакологии фармацевтического факультета с курсом фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники, заслуженный деятель науки РТ (Казань, **Россия**), e-mail: auziganshin@gmail.com; индекс Хирша (**h-index**) = 16

Киясов Андрей Павлович, докт. мед. наук, проф., директор Института фундаментальной медицины и биологии КФУ, чл.-корр. АН РТ (Казань, **Россия**), e-mail: APKiyasov@ksu.ru; индекс Хирша (**h-index**) = 11

Менделевич Владимир Давыдович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой медицинской и общей психологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (Казань, **Россия**), e-mail: mend@tbit.ru;

SCOPUS Author ID : 6602765981; индекс Хирша (**h-index**) = 29

Никольский Евгений Евгеньевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой медицинской и биологической физики с информатикой и медицинской аппаратурой ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, акад. РАН по отделению физиологии и фундаментальной медицины, зам. председателя КазНЦ РАН по научной работе (Казань, **Россия**), e-mail: eenik1947@mail.ru; индекс Хирша (**h-index**) = 20

Синопальников Александр Игоревич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, **Россия**), e-mail: aisyn@list.ru, aisyn@ya.ru; индекс Хирша (**h-index**) = 21
Созинов Алексей Станиславович, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. АН РТ, ректор ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: sozinov@kgmu.kcn.ru; индекс Хирша (**h-index**) = 8

Фассахов Рустем Салахович, докт. мед. наук, проф. кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, гл. специалист-аллерголог-иммунолог МЗ РТ и Приволжского федерального округа (Казань, **Россия**), e-mail: farrus@mail.ru; SCOPUS Author ID : 6507842427; индекс Хирша (**h-index**) = 13

Хабриев Рамил Усманович, докт. мед. наук, докт. фарм. наук, проф., акад. РАН, директор ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» (Москва, **Россия**), e-mail: institute@nrph.ru; ORCID ID : orcid.org/0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID : 6507175067; индекс Хирша (**h-index**) = 19

Иностранные члены редколлегии

Адо́льфо Ба́лойра, врач-пульмонолог, проф. респираторной медицины Госпиталя Понтеведра, координатор отделения генетики и легочной гипертензии Университета Виго (**Испания**), e-mail: adolfo.baloira.villar@sergas.es
Бримкулов Нурлан Нургазиевич, докт. мед. наук, проф., проректор по клиническому обучению и научной работе Кыргызской государственной медицинской академии, зав. кафедрой госпитальной терапии, лауреат Гос. премии в области науки и техники (Бишкек, **Кыргызстан**), e-mail: brimkulov@list.ru;

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID : 6601954452; индекс Хирша (**h-index**) = 7

Жилберт Массард, проф., торакальный хирург, Страсбургский университет (**Франция**), e-mail: Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr

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

Маджид Садиг, проф., Университет штата Вермонт, Берлингтон, Госпиталь Дэнбери (штат Коннектикут, **США**), e-mail: majid.sadigh@yale.edu

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

Назыров Феруз Гафурович, докт. мед. наук, проф., директор Республиканского специализированного центра хирургии им. акад. В. Вахидова (Ташкент, **Узбекистан**), e-mail: cs75@mail.ru; индекс Хирша (**h-index**) = 9

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

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

Редакционный совет

Анисимов Андрей Юрьевич, докт. мед. наук, проф. кафедры скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, гл. специалист-хирург МЗ РТ (Казань, **Россия**), e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru; ORCID ID : orcid.org/0000-0003-4156-434X; индекс Хирша (**h-index**) = 7

Анохин Владимир Алексеевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (Казань, **Россия**), e-mail: anokhin56@mail.ru; ORCID ID : orcid.org/0000-0003-1050-9081; индекс Хирша (**h-index**) = 8

Жестков Александр Викторович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой микробиологии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России (Самара, **Россия**), e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru; ORCID ID : orcid.org/0000-0002-3960-830X; индекс Хирша (**h-index**) = 12

Жилыев Евгений Валерьевич, докт. мед. наук, главный врач ЗАО «Юропиан медикал сентер», проф. кафедры ревматологии ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, **Россия**), e-mail: zhilyayev@mtu-net.ru; ORCID ID : orcid.org/0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID : 7801409756; индекс Хирша (**h-index**) = 5

Загидуллин Шамиль Зарифович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России (Уфа, **Россия**), e-mail: zshamil@inbox.ru; индекс Хирша (**h-index**) = 11

Клюшкин Иван Владимирович, докт. мед. наук, проф. кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: hirurgivan@rambler.ru; индекс Хирша (**h-index**) = 5

Маянская Светлана Дмитриевна, докт. мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (Казань, **Россия**), e-mail: smayanskaya@mail.ru; ORCID ID : orcid.org/0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID : 6507459643; индекс Хирша (**h-index**) = 10

Миллер Ольга Николаевна, докт. мед. наук, проф. кафедры неотложной терапии ФПК и ППв ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России (Новосибирск, **Россия**), e-mail: miller@online.nsk.su; индекс Хирша (**h-index**) = 7

Сафина Асия Ильдусовна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России (Казань, **Россия**), e-mail: safina_asia@mail.ru; ORCID ID : orcid.org/0000-0002-3261-1143; индекс Хирша (**h-index**) = 7

Сигитова Ольга Николаевна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой ОВП ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, гл. специалист-нефролог МЗ РТ, заслуженный врач РТ и РФ (Казань, **Россия**), e-mail: osigit@rambler.ru; индекс Хирша (**h-index**) = 6

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

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

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

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

CONSTITUTORS

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

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

Reregistered 26.04.2013
Certificate ПИ № ФЦ 77-53842

The languages: russian and english

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

Editorial office and publishers address:

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

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

Responsible Secretary of journal

Maria A. Daminova, C.Med.Sci., assistant
of professor of the Department
of pediatrics and neonatology of KSMA,
tel. +7-917-262-47-79,
e-mail: daminova-maria@yandex.ru

Marketing department

Contact person —

Chief Renata N. Amirova,
tel. +7-903-307-99-47,
e-mail: renata1980@mail.ru

Computer support and web version:

Chief Rustem I. Shaymuratov,
tel. +7-917-900-55-10,
e-mail: russtem@gmail.com

International department Chief

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

Accessible on sites:
www.vskmjournal.org,
www.kgmu.kcn.ru, www.elibrary.ru,
www.cyberleninka.ru,
twitter.com/vskmjournal

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

© Multiprofile Medical Centre
«Contemporary clinical medicine» Ltd, 2017
© Kazan SMU, 2017

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

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

Volume 10, issue 2 2017

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Amirov Nail B., D.Med.Sci., Prof. of the Department of general medicine practice of Kazan State Medical University, Honored Science and Education Worker, Mem. of RANH, TR Honored Doctor, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, **Russia**), e-mail: namirov@mail.ru;
ORCID ID : orcid.org/0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID : 7005357664;
h-index = 10

Deputies Editor-in-chief

Vizel Alexander A., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, head pulmonologist MH RT, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, **Russia**), e-mail: lordara@mail.ru;

ORCID ID : orcid.org/0000-0001-5028-5276; h-index = 11

Galyavich Albert S., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of cardiology of Kazan State Medical University, Corresponding Member of TR AS, Vice-president of RCS, Honored Doctor of TR and RF, head cardiologist of TR Health Ministry (Kazan, **Russia**), e-mail: agalyavich@mail.ru;

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-4510-6197; h-index = 22

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

Editorial Board Members

Albitsky Valery Yu., D.Med.Sci., Prof., Honored Science Worker of RF, State Honoree of RF Government in Science and Technics, Head of Social Pediatrics Department of RAS (Moscow, **Russia**), e-mail: albicky@nczd.ru;
h-index = 29

Amirov Nail Kh., D.Med.Sci., Prof. of the Department of work hygiene medicine of Kazan State Medical University, Mem. of RAS (Kazan, **Russia**), e-mail: amirovn@yandex.ru;
h-index = 8

Ziganshin Airat U., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pharmacology of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, **Russia**), e-mail: auziganshin@gmail.com;
h-index = 16

Kiyasov Andrey P., D.Med.Sci., Prof., Director of Fundamental Medicine and Biology Institute of KSU, Corresponding Member of TR AS (Kazan, **Russia**), e-mail: APKiyasov@ksu.ru;
h-index = 11

Mendelevich Vladimir D., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of medical and general psychology of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**), e-mail: mend@tbit.ru;
SCOPUS Author ID : 6602765981; h-index = 29

Nickolsky Evgeniy E., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of medical and biological physics with informatics and medical apparatus of Kazan State Medical University, Mem. of RAS in Physiology and Fundamental Medicine Department, Vice-president of KazSC of RAS in research (Kazan, **Russia**), e-mail: eenik1947@mail.ru;
h-index = 20

Sinopalnikov Alexander I., D.Med.Sci., Prof., Russian Medical Academy of Post-Graduate Education (Moscow, **Russia**),
e-mail: aisyn@list.ru, aisyn@ya.ru; **h-index = 21**

Sozinov Alexey S., D.Med.Sci., Prof., Rector of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, **Russia**), e-mail: sozinov@kgmu.kcn.ru; **h-index = 8**

Fassakhov Rustem S., D.Med.Sci., Prof. of the Department of fundamental basics of clinical medicine of Institute of fundamental medicine and biology of Kazan Federal University, chief allergist-immunologist of the Ministry of Health of TR and in the Volga Federal District (Kazan, **Russia**), e-mail: farrus@mail.ru;
SCOPUS Author ID : 6507842427; **h-index = 13**

Khabriev Ramil U., D.Med.Sci., D.Pharm.Sci., Prof., Mem. of RAS, Director of National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko (Moscow, **Russia**), e-mail: institute@nrph.ru;
ORCID ID : orcid.org/0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID : 6507175067; **h-index = 19**

Foreign Members of Editorial Board

Adolfo Balloira, Prof. of respiratory medicine of Pontevedra Hospital, coordinator of genetic and pulmonary hypertension department of Vigo University, lung specialist (**Spain**), e-mail: adolfo.balloira.villar@sergas.es

Brimkulov Nurlan N., D.Med.Sci., Prof., prorector of clinical education and science of Kyrgyz State Medical Academy (Bishkek, **Kyrgyzstan**), e-mail: brimkulov@list.ru;
ORCID ID : orcid.org/0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID : 6601954452; **h-index = 7**

Gilbert Massard, Prof., M.D. Centre Hospitalier, Department of Thoracic Surgery Place de l'Hopital BP 426 67091 (Strasbourg, **France**), e-mail: Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr

Karl-Dieter Heller, Prof., Dr. med., Chief of Staff Herzogin Elisabeth Hospital, Orthopedic Hospital (Braunschweig, **Germany**), e-mail: KD.Heller@hen-bs.de

Majid Sadigh, Prof., University of Vermont, Burlington; Danbury Hospital (Connecticut, **USA**),
e-mail: majid.sadigh@yale.edu

Melih Elcin, Assoc. Prof., M.D., MSc.Head, Department of Medical Education & Informatics (**Turkey**),
e-mail: melcin@hacettepe.edu.tr; ORCID ID : orcid.org/0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID : 1279205520

Nazyrov Feruz G., D.Med.Sci., Prof., Director of Specialized center of Surgery named after acad. V. Vakhidov (Tashkent, **Uzbekistan**), e-mail: cs75@mail.ru;
h-index = 9

Tilly Tansey, Prof. of the History of Modern Medical Sciences School of History, Queen Mary University of London, Mile End Road (**London E1 4NS, UK**), e-mail: t.tansey@qmul.ac.uk;
ORCID ID : orcid.org/0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID : 7004527023; **h-index = 14**

Frantisek Vyskocil, Doc.Sci., Prof., CZ Physiologic fellow, Cambridge, London, Physiologic Institute AVCR, Natural Science Faculty of Karl University (Prague, **the Czech Republic**), e-mail: vyskocil@biomed.cas.cz

Editorial Council

Anisimov Andrey Yu., D.Med.Sci., Prof. of the Department of emergency care of disaster medicine of KSMA, head surgeon MH PT (Kazan, **Russia**), e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru;
ORCID ID : orcid.org/0000-0003-4156-434X; **h-index = 7**

Anokhin Vladimir A., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of children's infection of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**), e-mail: anokhin56@mail.ru;
ORCID ID : orcid.org/0000-0003-1050-9081; **h-index = 8**

Zhestkov Alexander V., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of microbiology, immunology and allergology of Samara SMU (Samara, **Russia**), e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru;
ORCID ID : orcid.org/0000-0002-3960-830X; **h-index = 12**

Zhilyayev Evgeniy V., D.Med.Sci., Prof. of the Department of rheumatology of RMAPE, Head physician of CJSC «European Medical Center» (Moscow, **Russia**), e-mail: zhilyayevev@mtu-net.ru;
ORCID ID : orcid.org/0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID : 7801409756; **h-index = 5**

Zagidullin Shamil Z., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of propedeutics of inner diseases of BSMU (Ufa, **Russia**), e-mail: zshamil@inbox.ru;
h-index = 11

Klushkin Ivan V., D.Med.Sci., Prof. of the Department of general surgery of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**), State Laureate of Tatarstan Republic in Science and Technics, e-mail: hirurgivan@rambler.ru;
h-index = 5

Mayanskaya Svetlana D., D.Med.Sci., Prof. of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**), e-mail: smayanskaya@mail.ru;
ORCID ID : orcid.org/0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID : 6507459643; **h-index = 10**

Miller Olga N., D.Med.Sci., Prof. of the Department of emergency therapy of IPSP and PRD of NSMU (Novosibirsk, **Russia**), e-mail: miller@online.nsk.su;
h-index = 7

Safina Asiya I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pediatrics of KSMA (Kazan, **Russia**),
e-mail: safina_asia@mail.ru;
ORCID ID : orcid.org/0000-0002-3261-1143; **h-index = 7**

Sigitova Olga N., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of general practice of Kazan State Medical University, head nephrologist MH PT, Honored Doctor of TR and RF (Kazan, **Russia**), e-mail: osigit@rambler.ru;
h-index = 6

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Автоматизированная система лексического анализа: основные методы и подходы. **Берсенева Е.А., Седов А.А.** 7
- Особенности экспрессии генов скавенджер-рецепторов моноцитов и макрофагов при разных клинических формах атеросклероза. **Давлятшина Н.З., Маянская С.Д., Мухаметгалиева А.Р., Майкова Е.В., Кравцова О.А.** 13
- Влияние заместительной терапии левотироксина на маркеры системного воспаления у больных с первичным субклиническим гипотиреозом и ишемической болезнью сердца. **Долбин И.В., Екимовских А.Ю.** 18
- Итерационный алгоритм оценки рисков профессиональной бронхиальной астмы. **Дудинцева Н.В., Жестков А.В., Лотков В.С., Стулин В.В.** 25
- Клинико-иммунологические особенности течения вирусных диарей у детей. **Зайцева Л.Ю., Хмелевская И.Г., Калуцкий П.В.** 30
- Опыт применения препарата растительного происхождения «Абисил» у детей с острым бронхитом. **Закирова А.М., Мороз Т.Б., Рашитов Л.Ф., Фетисова Т.Г.** 34
- Комбинированная медикаментозная терапия дисплазии соединительной ткани в сочетании с инсулинорезистентностью. **Король И.В., Иванова Л.А.** 39
- Проблема ранозаживления в хирургии уха и способы ее решения. **Огнетов С.Ю.** 43

- Влияние операционного стресса на эндотелиальную дисфункцию и кальций-магниевое равновесие при включении в состав премедикации раствора сульфата магния. **Фишер В.В., Яцук И.В., Батурин В.А., Волков Е.В.** 47
- Адаптация шкалы самооффективности медицинских достижений (MASS) для Турции. **Туран С., Эльчин М., Дересе А.** 53

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Развитие предпринимательства в национальной системе здравоохранения. **Зудин А.Б.** 58
- Внедрение пациентоориентированной программы, направленной на формирование приверженности к лекарственной терапии у пациентов из сельской местности (на примере Рыбно-Слободского района Республики Татарстан). **Китаева Э.А., Китаев М.Р., Суетина Т.А., Салыхова Л.Я., Вафин А.Ю.** 64

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Диагностика и лечение семейной гиперхолестеринемии (российские рекомендации). **Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А., Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Мешков А.Н., Ершова А.И., Гуревич В.С., Константинов В.О., Соколов А.А., Щербакова М.Ю., Леонтьева И.В., Бажан С.С., Воевода М.И., Шапошник И.И.** 72
- Правила оформления статей для авторов в журнал и приложение «Вестник современной клинической медицины» ISSN 2071-0240 (PRINT), ISSN 2079-553x (ONLINE)..... 80

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- Lexical analysis automated system: main methods and approaches. **Berseneva E.A., Sedov A.A.** 7
- The features of monocyte and macrophage scavenger-receptors gene expression in different clinical forms of atherosclerosis. **Davlyatshina N.Z., Mayanskaya S.D., Muhametgalieva A.R., Maykova E.V., Kravtsova O.A.** 13
- Levothyroxine replacement therapy effect on systemic inflammation markers in patients with primary subclinical hypothyroidism and coronary heart disease. **Dolbin I.V., Ekimovskikh A.Yu.** 19
- Iterative algorithm of professional asthma risk assessment. **Dudintseva N.V., Zhestkov A.V., Lotkov V.S., Stulin V.V.** 25
- Clinical and immunological features of viral diarrhea in children. **Zaytseva L.Yu., Khmelevskaya I.G., Kalutskiy P.V.** 30
- Plant extract based medication «Abisil» administration experience in children with acute bronchitis. **Zakirova A.M., Moroz T.B., Rashitov L.F., Fetisova T.G.** 34
- Combined drug therapy of connective tissue dysplasia concurrent with insulin resistance. **Korol I.V., Ivanova L.A.** 39
- The problem of wound healing in ear surgery and the ways to resolve it. **Ognetov S.Yu.** 43

- The effect of surgical stress on endothelial dysfunction and magnesium-calcium balance in case of inclusion of magnesium sulfate solution in pre-medication. **Fisher V.V., Yatsuk I.V., Baturin V.A., Volkov E.V.** 48
- Adaptation of the medical achievement self-efficacy scale (MASS) into Turkish. **Turan S., Elcin M., Derese A.** 53

ORGANIZATION OF HEALTHCARE

- Enterprise development in the national health system. **Zudin A.B.** 58
- Implementation of patient oriented program aiming to develop compliance in rural area patients (in terms of Rybnaya Sloboda district of the Republic of Tatarstan). **Kitaeva E.A., Kitaev M.R., Suetina T.A., Salyahova L.Ya., Vafin A.Yu.** 64

HELP FOR PRACTITIONER

- Diagnosis and treatment of family hypercholesterolemia (russian guidelines). **Ezhov M.V., Sergienko I.V., Rozhkova T.A., Kukharchuk V.V., Konovalov G.A., Meshkov A.N., Ershova A.I., Gurevich V.S., Konstantinov V.O., Sokolov A.A., Shcherbakova M.Yu., Leontieva I.V., Bazhan S.S., Voevoda M.I., Shaposhnik I.I.** 73
- The bulletin of contemporary clinical medicine ISSN 2071-0240 (Print), issn 2079-553x (on line)
- The rules for articles registration for authors 84

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ СИСТЕМА ЛЕКСИЧЕСКОГО АНАЛИЗА: ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ И ПОДХОДЫ

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

СЕДОВ АЛЕКСАНДР АНАТОЛЬЕВИЧ, младший научный сотрудник Центра высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Россия, 105064, Москва, ул. Воронцово Поле, 12/1, стр. 1, тел. +7-903-624-64-51, e-mail: gd@seber.ru

Реферат. В статье рассматриваются актуальные вопросы создания автоматизированной системы лексического анализа медицинских документов. **Цель работы** — создание автоматизированной системы лексического анализа медицинских документов. **Материал и методы.** Адаптированные методы выявления нечетких дубликатов и заимствований в текстах, чешуйчатый алгоритм, реляционно-ситуационная модель, неоднородные семантические сети, многоэтапный лингвистический анализ. **Результаты и их обсуждение.** В рамках данного проекта исследован новый подход к обработке русскоязычных медицинских текстов, включающий комплекс методов, как хорошо проверенных при решении сходных задач в других областях, так и перспективных подходов, т.е. поиск семантико-синтаксических структур предложений с учетом медицинской терминологии и специфической лексики. **Заключение.** Разработанная система позволяет оценивать медицинские документы различных типов (протоколы осмотров, эпикризы и т.д.). Взаимодействие пользователей с системой ведется через созданный интерфейс для экспертной и аналитической работы с использованием алгоритмов семантического анализа. Применяемые алгоритмы опираются на созданные в рамках проекта словари медицинской и немедицинской лексики.

Ключевые слова: качество медицинской документации, системы лексического анализа, семантический анализ, информационные технологии, комплексные автоматизированные информационные системы медицинских организаций.

Для ссылки: Берсенева, Е.А. Автоматизированная система лексического анализа: основные методы и подходы / Е.А. Берсенева, А.А. Седов // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 2. — С.7—12.

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).7-12.

LEXICAL ANALYSIS AUTOMATED SYSTEM: MAIN METHODS AND APPROACHES

BERSENEVA EVGENIA A., D. Med. Sci., Head of Higher and supplementary professional education department of N. Semashko National Research Institute of Public Health, Russia, 105064, Moscow, Vorontsovo Pole str., 12/1, bld. 1, tel. +7-916-216-84-59, e-mail: eaberseneva@gmail.com

SEDOV ALEXANDER A., junior research worker of Higher and supplementary professional education department of N. Semashko National Research Institute of Public Health, Russia, 105064, Moscow, Vorontsovo Pole str., 12/1, bld. 1. tel. +7-903-624-64-51, e-mail: gd@seber.ru

Abstract. Topical issues of the medical document lexical analysis automated system creation are considered in the article. **Aim.** Medical document lexical analysis automated system creation. **Material and methods.** Customized methods of indistinct counterpart and borrowings detection, scaly algorithm, relational and situation-dependent model, non-uniform semantic networks and multi-stage linguistic analysis. **Results and discussion.** The new approach to Russian medical texts processing that includes a complex of methods, both: well checked in similar problem solving in other areas as well as perspective approaches, such as search taking into account semantic syntactical sentence structures, medical terminology and specific vocabulary, was investigated in terms of the project. **Conclusions.** The system developed allows to perform an assessment of medical documents of different types (examination protocols, discharge summaries, etc.). Interaction between the users and system is carried via the interface for expert and analytical operation with the use of semantic analysis algorithms created. The algorithms applied are based on the medical and non medical vocabularies created within the project.

Key words: medical documentation quality, lexical analysis system, semantic analysis, information technologies, medical organization complex automated information systems.

For reference: Berseneva EA, Sedov AA. Lexical analysis automated system: main methods and approaches. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (2): 7—12. **DOI:** 10.20969/VSKM.2017.10(2).7-12.

Информатизация здравоохранения в настоящее время является одним из приоритетных направлений развития отрасли. Текущую ситуацию с развитием информационных технологий в здравоохранении мы можем охарактеризовать следующим образом:

- Развитие информационных технологий в настоящее время находится на таком уровне, что позволяет решать самые сложные в технологическом плане задачи.
- К настоящему времени кардинально изменилась оснащенность медицинских организаций (МО) компьютерами.

Как видно из данных М.М. Эльянова (рис. 1) за период с 2000 по 2007 г. в структуре парка компьютеров МО превалировали компьютеры в бухгалтерии, отделе кадров, подразделении статистики и обязательного медицинского страхования (ОМС). Собственно в 2000 г. лечебно-диагностический процесс был слабо оснащен компьютерами, и ситуация не менялась в течение многих лет.

В настоящее время оснащение компьютерами превалирует в лечебно-диагностическом процессе, существенная доля персональных компьютеров (ПК) и вообще компьютерного оборудования (61,4%) используется для автоматизации именно лечебно-диагностического процесса [1].

Фактически, мы можем подвести итог тому большому периоду, когда компьютеры в основном применялись в МО для бухгалтерии, статистики и отдела кадров. Сейчас доля ПК хоть и высока (31,1%), но все же не главная. При этом лавинообразное внедрение информационных технологий ставит новые вопросы перед профессионалами в области медицинской информатизации, которых раньше просто не возникало.

Проведенное нами исследование показало, что качество существенной части документов, формируемых врачами с использованием средств вычислительной техники, неудовлетворительное. При этом следует заметить, что в большинстве случаев врач, работая на компьютере, не обладает навыком быстрой слепой печати. Объем документов при использовании компьютера существенно увеличился за счет использования так называемых «шаблонов».

Надо заметить, что под этим термином обычно понимается не электронный аналог бланка документа, а, скорее, полуфабрикат, уже содержащий фактические данные еще до того, как врач начал фиксировать информацию, относящуюся к пациенту, о котором повествует документ. Важным является именно это свойство «шаблона», которое совершенно извращает само понятие «шаблон», поскольку оно изначально предполагает отсутствие каких-либо связанных клинических данных.

Фактически же пациента еще не осмотрели, а данные в документе уже есть. Откуда они берутся? Обычно врачи формируют свою собственную «копилку» этих «шаблонов», складывая туда документы, содержащие наиболее характерные признаки, описание течения заболевания и т.д., а в момент формирования документа только вносят в шаблон небольшие правки (если не забывают) и сохраняют под видом вновь созданного документа. Тут врачи используют шаблоны, как им кажется, пациенту во благо. Особое свойство информации в электронном виде — это ее бесконечное размножение без разрушения первоисточника. Изучая эти особенности использования компьютеров в медицинской организации, мы обратили более пристальное внимание на содержание документов, формируемых на компьютере. Более подробное знакомство с результатами использования таких «шаблонов» однозначно и неутешительно.

Качество существенной части документов неудовлетворительное. Причем не только в части отображения деталей течения, микросимптомов, редких диагностических находок, промежуточных выводов, задач для дальнейшего наблюдения, но и в части совершенно формальной. Применение «шаблонов» приводит не только и не столько к нарушениям отдельных элементов документа, сколько к разрушению именно смысловой целостности документа и утрате описания лечебно-диагностического процесса как такового, что в дальнейшем не дает возможности использовать документ как самостоятельную информационную сущность для рассмотрения. Другими словами, компьютер используется только для ввода информации, но никак не используется для вывода (анализа).

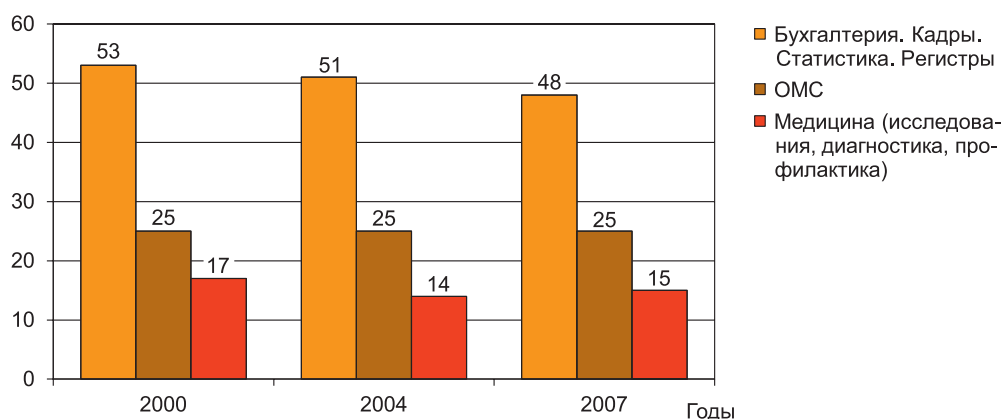


Рис. 1. Структура парка компьютеров в медицинских организациях (данные М.М. Эльянова)

Хотя неоднократно показано, что именно в части вывода и анализа накопленной информации компьютеры оказываются наиболее полезными. Иначе они выступают только в роли «высокотехнологичной печатной машинки с доступом в Интернет».

На наш взгляд, единственно правильным решением в данной ситуации будет противопоставить компьютеру компьютер. Другой компьютер, который выступит на стороне главного врача, заведующего отделением, клиникой, а зачастую и здравого смысла, эффективно проведет формальную оценку подготовленного документа.

Таким образом, появление автоматизированной системы лексического анализа и ее использование в медицинских организациях, безусловно, насущно и актуально.

Вопросы анализа медицинских данных, представленных в том числе в текстовой форме, относятся к активно исследуемой и развиваемой области научных знаний. Однако в России в настоящее время отсутствуют работы в области адаптации лингвистических методов анализа текстов, оценки качества медицинских текстов, в том числе поиска фрагментных заимствований, оценки оригинальности текстового содержания этих документов, оценки структуры и соответствия содержащейся в документе информации типу медицинского документа.

В рамках нашей работы был исследован новый подход к обработке русскоязычных медицинских текстов, включающий комплекс методов, как хорошо проверенных при решении сходных задач в других областях, так и перспективных подходов, т.е. поиск семантико-синтаксических структур предложений с учетом медицинской терминологии и специфической лексики.

На первом этапе проекта было реализовано следующее. Созданы механизмы загрузки данных из текстового документа в виде, пригодном для пословного разбора, что позволяет осуществлять загрузку документов, поступающих из любых медицинских информационных систем (МИС). Данные механизмы в настоящий момент представлены следующими сервисами:

а. Сервис получения документов из файлового хранилища. Сервис осуществляет сбор документов по протоколу FTP, что позволяет взаимодействовать с информационными системами, не поддерживающими современные методы обмена данными.

б. Сервис получения документов по SOA-модели взаимодействия. Предназначен для загрузки документов из систем, поддерживающих работу с SOAP- или REST-сервисами.

с. Сервис файлового хранения полученных документов в привязке к индексу. Получает и хранит первичные данные полученного документа в неизменном виде.

Также созданы механизмы пословного разбора текстовой информации, поступающей из электронной медицинской карты (ЭМК), что позволяет осуществлять первичную обработку документов,

поступающих из любых МИС. Данные механизмы представлены следующими сервисами:

а. Сервис создания индекса документов в базе данных, который регистрирует факт получения документа с учетом источника и стадии его обработки. В дальнейшем именно данные в индексе используются остальными сервисами системы в случае, если необходим доступ к документу.

б. Сервис первичного разбора полученного документа, который производит разбор документа на отдельные элементы, с созданием соответствующих данных о документе в базе. Сервис выделяет фрагменты документа длиной в одно слово для сверки со словарем и длиной в пять и десять слов — для сверки в сервисе структурного анализа.

Также были исследованы возможности применения систем анализа текстов на естественном языке (ЕЯ) для решения задачи разбора текстовой информации медицинского характера. Использование комплексного подхода, учитывающего лексико-морфологическую информацию слов текста, синтаксические связи, а также семантические значения слов и семантические связи между словами, позволяет решать задачу автоматической оценки качества медицинского электронного документа (МЭД). В качестве системы морфологического и синтаксического анализа выбрана система AOT (<http://www/aot.ru>), распространяемая под свободной лицензией LGPL. AOT предоставляет функции нормализации слов ЕЯ и построения синтаксических структур предложения. Кроме того, сформулированы принципы построения семантического анализатора, который должен решать задачу семантической разметки предложений ЕЯ-текстов. В его основу положена модель семантики естественного языка Золотовой — Осипова — реляционно-ситуационная модель предложений текста [2].

Кроме того, предложен метод построения устойчивых словосочетаний на основе анализа частотности синтаксических конструкций в предложениях медицинских текстов. Получаемое в результате работы указанных методов представление текстовой информации является неоднородной семантической сетью (НСС).

Для сохранения результатов пословного разбора текстовой информации, поступающей из ЭМК, созданы механизмы и структуры данных в системе управления базами данных (СУБД). Они позволяют сохранять результаты обработки данных словарей медицинской и немедицинской лексики для первичного формирования соответствующих словарей. Реализация представляет собой базу данных содержимого документа, словаря и типовых элементов. Все сервисы, преобразующие полученный документ, ведут запись в эту базу с привязкой к индексу документов. Построенная на основе реляционной СУБД FireBird 2.5 база данных содержит следующую информацию: индекс документов, индекс слов словаря в документе, словарь, индекс чешуек в документе, чешуйки, справочник типов документов, справочник ftp-источников. Вне реляционной СУБД разработаны структуры данных, предназначенных для эффективного сопо-

ставления информации текстов ЕЯ, включающие следующие индексы: индекс ключевой лексики документов (слов и устойчивых словосочетаний); индекс списковых структур для хранения объектов, их атрибутов и связей между объектами в НСС; инвертированный поисковый индекс для реализации функций эффективного поиска в НСС, соответствующий текстам медицинской тематики.

На первом этапе проекта также создан сервис структурного и лексического анализа. Данный сервис осуществляет сопоставление элементов, полученных в ходе работы предыдущего сервиса, с данными словаря и данными сервиса типовых элементов по «чешуйчатому» алгоритму. Практика показала наибольшую эффективность использования чешуек длиной в пять и десять слов. Помимо этого, модифицирован метод многокритериального сравнения текстов [3] с использованием лексико-морфологической информации слов текста, синтаксических связей, а также семантических значений слов и семантических связей между словами для решения задачи анализа первичных медицинских документов по структуре, содержанию, степени уникальности и количеству технических ошибок. Сопоставление текстов может производиться с учетом замены слов на синонимы и изменения порядка слов в предложении, не меняющего его смысла.

Кроме того, создан сервис формирования реестра типовых элементов документа. Данный сервис осуществляет формирование реестра типовых элементов документа и сверку данных вновь поступающего документа с реестром с целью выявления так называемых «элементов шаблонов» — часто повторяющихся фрагментов документов, которые целесообразно отнести к структуре документа, а не к его содержательной части.

В рамках этой работы создан интерфейс для первичной обработки медицинской и немедицинской лексики в словарях, интерфейс позволяет производить экспертную обработку содержимого соответствующих словарей. При создании интерфейса реализован сервис формирования словаря. Этот сервис используется для формирования словаря медицинской и немедицинской лексики. Словарь наполняется автоматически по результатам анализа поступающих документов, вручную производится только классификация элементов, что позволяет существенно снизить трудозатраты на его ведение. Каждое новое слово поступает оператору «на разбор». Оператор должен вручную отнести слово к одной из групп: а) медицинская лексика; б) общая лексика; в) «несловарное» слово. Оператор должен установить один из признаков: а) ссылка на родительскую словоформу (оставить пустым, если это слово и есть она); б) орфографическая ошибка (если есть); в) область медицины. Также рассмотрены возможности применения методов автоматической классификации текстовой информации и разделения медицинской лексики на вышеописанные группы. Для этой цели исследованы практические возможности применения характеристики тематической значимости слов ЕЯ [4] к медицинским документам.

На втором этапе проекта получены следующие результаты. Построена модель алгоритмов вычисления критериев оценки количественного содержания медицинской информации в текстовом документе, поступающем в СУБД. Алгоритм вычисления критериев оценки количественного содержания медицинской информации в текстовом документе основывается на выделении медицинских терминов в тексте и оценке их частотности. Алгоритм использует результаты синтаксического анализа текста медицинского документа и принимает во внимание обнаруженные в нем медицинские термины (в том числе составные). Оценка количественного содержания медицинской информации производится на основе анализа частотных характеристик всех слов и словосочетаний как в рассматриваемом тексте, так и в эталонной коллекции медицинских документов различных типов (анамнезы, эпикризы и т.п.). Алгоритм отделяет общеупотребительные медицинские термины от специфических медицинских терминов. Доля информационной значимости [по алгоритму Text Frequency Inverse Documentary Frequency (TFIDF) с нормировкой на 1] представляет собой оценку количественного содержания медицинской информации в текстовом документе.

Также сформулированы фундаментальные критерии оценки содержащейся в документе медицинской информации по степени уникальности. Для оценки степени уникальности (оригинальности формулировок) текста проверяемого медицинского документа предложено использовать пофрагментное сопоставление проверяемого текста с ранее созданными медицинскими текстами, имеющимися в индексной базе. Текстовая информация при этом представляется в виде неоднородной семантической сети (НСС). Предложены следующие фундаментальные критерии оценки содержащейся в документе медицинской информации по степени уникальности:

А. Первый критерий заключается в оценке количественного «пословного» совпадения предложения проверяемого текста и предложений — потенциальных источников заимствований. Эта оценка представляет собой TFIDF-оценку с нормировкой на 1.

Б. Второй критерий представляет собой оценку соответствия синтаксической структуры проверяемого предложения с предложениями-источниками.

В. Третий критерий основан на подсчете количества совпадающих семантических значений у соответствующих слов (совпадающих по нормальной форме).

Г. Четвертый критерий базируется на подсчете количества совпадающих семантических связей между соответствующими словами (совпадающих по нормальной форме) в проверяемом предложении и предложениях-источниках.

В совокупности эти критерии позволяют обнаруживать дублирование медицинского текста, фрагменты которого могут являться как развернутыми, распространенными предложениями, так и формальным описанием (например, перечислением симптомокомплексов).

Построена модель алгоритмов вычисления критериев оценки содержащейся в документе медицинской информации по степени уникальности. Алгоритмы вычисления критериев оценки содержащейся в документе медицинской информации по степени уникальности используют структуры данных, разработанные на первом этапе реализации настоящего проекта. Общий алгоритм оценки сходства предложений проверяемого медицинского документа включает следующие шаги:

1. Лингвистический анализ текста, построение НСС.

2. Выбор фрагментов-кандидатов на проверку степени уникальности.

3. Для каждого фрагмента: а) поиск, выборка и фильтрация информации из поисковых индексов; б) предварительная оценка сходства проверяемого фрагмента и предложений из индексной базы; с) оценка сходства проверяемого фрагмента и предложений из индексной базы на основе разработанных критериев А—Г.

4. Оценка доли проверенных фрагментов, для которых превышено пороговое значение оценки сходства с фрагментами из индексной базы. Степень уникальности медицинского документа есть доля заимствованных предложений в числе проверенных.

На последнем этапе проекта была построена система автоматизированного семантического анализа медицинских текстов любых видов, пригодная

к применению как в клинической практике, так и в научной деятельности. Основными функциями системы являются следующие:

- а) оценка количественного содержания медицинской информации в текстовом документе;

- б) оценка содержащейся в документе медицинской информации по степени уникальности, которая опирается на фундаментальные критерии А—Г, предложенные на втором этапе проекта;

- в) оценка структуры документа, которая опирается на фундаментальные критерии оценки документа по структуре в соответствии с заявленным типом;

- г) оценка содержащейся в документе медицинской информации по степени соответствия заявленному типу.

Разработанная система позволяет выполнять оценку медицинских документов различных типов (анамнезы, эпикризы и т.п.). В ходе опытной эксплуатации созданной системы автоматизированного семантического анализа медицинских текстов обработано более 70 000 документов, содержащих информацию медицинского характера.

Взаимодействие пользователей (заведующих отделениями, клинических экспертов, руководителей) с системой ведется через созданный интерфейс для экспертной и аналитической работы с использованием алгоритмов семантического анализа (рис. 2, 3).

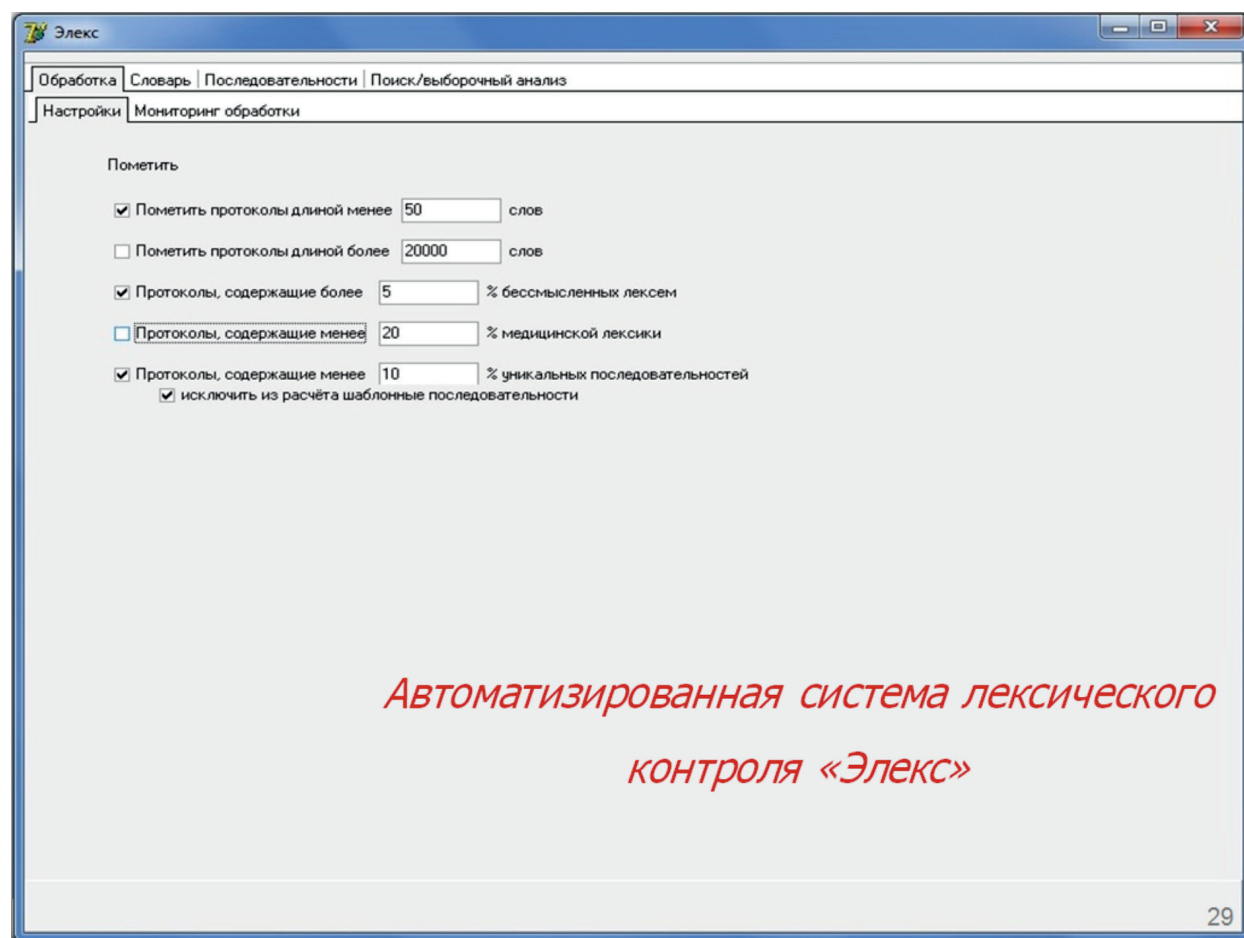


Рис. 2. Основное диалоговое окно автоматизированной информационной системы (АИС) «Элекс», представляющее собой настройку основных алгоритмов системы

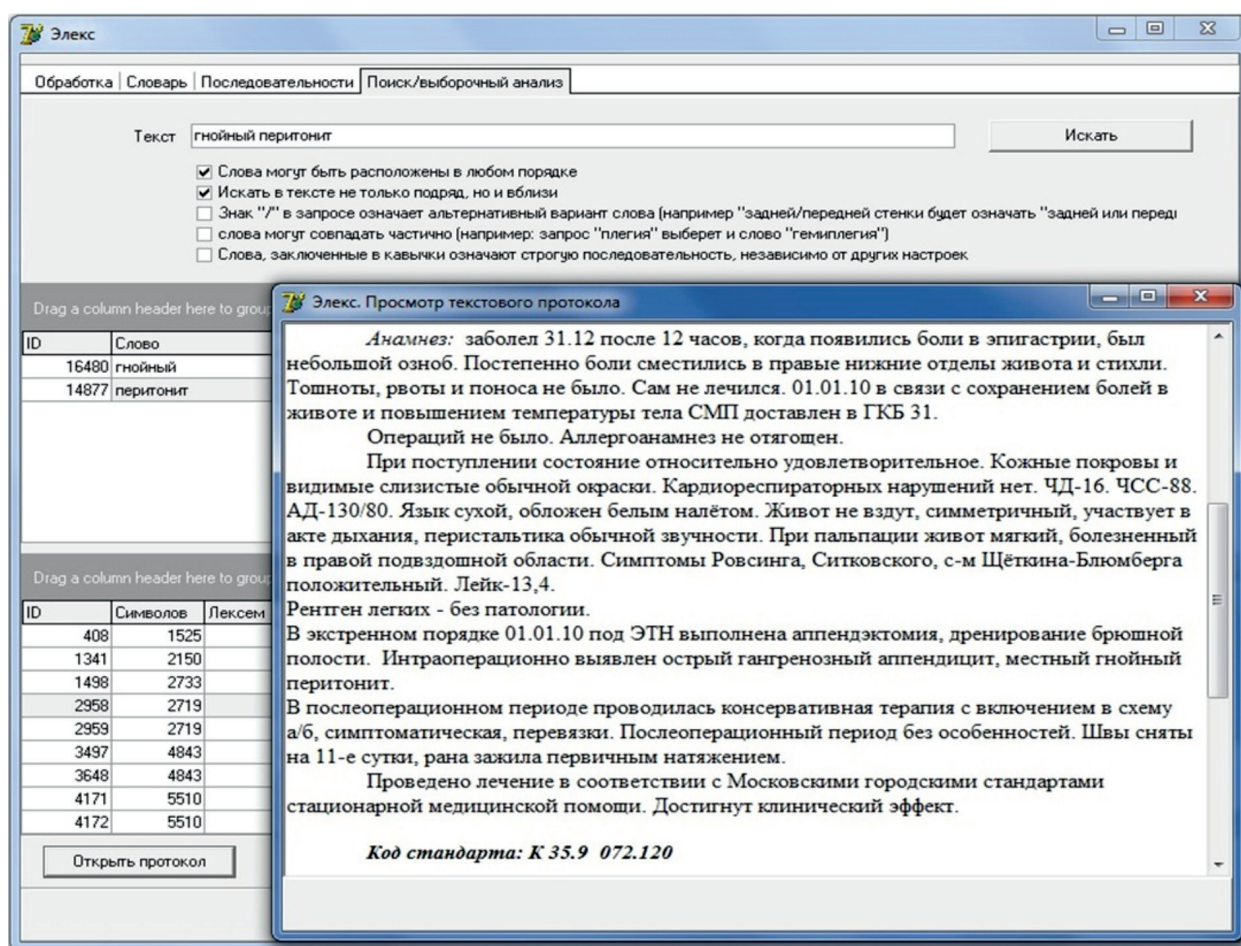


Рис. 3. Диалоговое окно АИС «Элекс», предоставляющее возможности настройки поиска произвольного текста

В настоящее время проводятся работы по дальнейшему расширению практического применения АИС «Элекс» в медицинских организациях.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Оценка оснащённости компьютерным оборудованием медицинских организаций в Российской Федерации / Е.П. Какорина, А.В. Поликарпов, Е.В. Огрызко, Т.Ю. Голубева // Менеджер здравоохранения. — 2015. — № 8. — С. 49—56.
2. Осипов, Г.С. Приобретение знаний интеллектуальными системами / Г.С. Осипов. — М.: Наука; Физматлит, 1997. — 109 с.
3. Соченков, И.В. Метод сравнения текстов для решения поисково-аналитических задач / И.В. Соченков // Искусственный интеллект и принятие решений. — 2013. — № 2. — С. 95—106.

4. Мбайкодзи, Э. Метод автоматической классификации коротких текстовых сообщений / Э. Мбайкодзи, А.А. Драль, И.В. Соченков // Информационные технологии и вычислительные системы. — 2012. — № 3. — С. 93—102.

REFERENCES

1. Kakorina EP, Polikarpov AV, Ogryzko EV, Golubeva TJu. Ocenka osnashhennosti komp'yuternym oborudovaniem medicinskih organizacij v Rossijskoj Federacii [Computer equipment assessment of the medical organizations in the Russian Federation]. Menedzher zdravoohraneniya [Healthcare Manager]. 2015; 8: 49-56.
2. Osipov GS. Priobretenie znanij intellektual'nyimi sistemami [Acquisition of knowledge intellectual systems]. Moskva: Nauka; Fizmatlit [Moscow: the science; Fizmatlit]. 1997: 109 p.
3. Sochenkov IV. Metod sravneniya tekstov dlja resheniya poiskovo-analiticheskikh zadach [Method of texts comparison for the solution of search and analytical tasks]. Iskustvennyj intellekt i prinjatje reshenij [Artificial intelligence and decision-making]. 2013; 2; 95-106.
4. Mbajkodzhi Je, Dral' AA, Sochenkov IV. Metod avtomaticheskoy klassifikacii korotkih tekstovyh soobshhenij [Method of automatic classification of short text messages]. Informacionnye tehnologii i vychislitel'nye sistemy [Information technologies and computing systems]. 2012; 3: 93-102.

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ СКАВЕНДЖЕР-РЕЦЕПТОРОВ МОНОЦИТОВ И МАКРОФАГОВ ПРИ РАЗНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМАХ АТЕРОСКЛЕРОЗА

ДАВЛЯТШИНА НУРФИЯ ЗУФАРОВНА, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-900-333-92-51, e-mail: nurfiya.20@mail.ru

МАЯНСКАЯ СВЕТЛАНА ДМИТРИЕВНА, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-905-316-99-66, e-mail: smayanskaya@mail.ru

МУХАМЕТГАЛИЕВА АЛИЯ РАФИКОВНА, студентка кафедры биохимии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, тел. +7-960-087-09-14, e-mail: aliya_rafikovna@mail.ru

МАЙКОВА ЕВГЕНИЯ ВЛАДИМИРОВНА, канд. биол. наук, ассистент кафедры биохимии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, тел. +7-917-917-28-63, e-mail: kazan.gen@gmail.com

КРАВЦОВА ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА, канд. биол. наук, доцент кафедры биохимии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, тел. +7-905-312-99-80, e-mail: okravz@yandex.ru

Реферат. Цель исследования — оценка уровня экспрессии генов, относящихся к классу скавенджер-рецепторов, при разных клинических формах атеросклероза. **Материал и методы.** Анализ экспрессии генов скавенджер-рецепторов CD36, CD68, MARCO, MSR1, SCARB2 моноцитов и макрофагов проводили у 150 человек: 1-я группа — больные с мультифокальным атеросклерозом ($n=48$); 2-я группа — больные с ишемической болезнью сердца, осложненной острым коронарным синдромом ($n=46$); 3-ю группу составили пациенты без клинических признаков атеросклеротического поражения сосудов, но с наличием факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний ($n=47$). Анализ экспрессии генов проводили в периферической крови, а у пациентов с мультифокальным атеросклерозом — дополнительно в атеросклеротических бляшках. Группа контроля была представлена популяционной выборкой из 9 человек без наследственной отягощенности, без факторов риска и клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний. **Результаты и их обсуждение.** В результате исследования выявлены различия экспрессии гена скавенджер-рецептора CD36 в периферической крови и атеросклеротических бляшках у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, экспрессия гена рецептора MSR1 была замечена только в атеросклеротических бляшках и отсутствовала в периферической крови у этих больных. Экспрессия гена скавенджер-рецептора CD68 была значительно выше в крови у пациентов с мультифокальным атеросклерозом независимо от степени выраженности атеросклеротического процесса. Наиболее высокие показатели SCARB2 наблюдались в группе с мультифокальным атеросклерозом, а наименее выраженные показатели — в группе с острым коронарным синдромом. **Заключение.** Полученные результаты позволяют оценивать экспрессию генов скавенджер-рецепторов как важный маркер атеросклеротического поражения сосудов. При этом различие уровня экспрессии этих генов у пациентов с разной степенью выраженности заболевания может являться как диагностическим, так и прогностическим показателем атеросклеротического поражения сосудистой стенки.

Ключевые слова: экспрессия генов скавенджер-рецепторов моноцитов и макрофагов, мультифокальный атеросклероз, факторы риска, атеросклеротические бляшки.

Для ссылки: Особенности экспрессии генов скавенджер-рецепторов моноцитов и макрофагов при разных клинических формах атеросклероза / Н.З. Давлятшина, С.Д. Маянская, О.А. Кравцова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 2. — С. 13—18. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).13-18.

THE FEATURES OF MONOCYTE AND MACROPHAGE SCAVENGER-RECEPTORS GENE EXPRESSION IN DIFFERENT CLINICAL FORMS OF ATHEROSCLEROSIS

DAVLYATSHINA NURFIYA Z., postgraduate student of the Department of internal medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-900-333-92-51, e-mail: nurfiya.20@mail.ru

MAYANSKAYA SVETLANA D., D. Med. Sci., professor of the Department of internal medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-905-316-99-66, e-mail: smayanskaya@mail.ru

MUHAMETGALIEVA ALIYA R., student of the Department of biochemistry and biotechnology of Kazan Federal University, Russia, 420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18, tel. +7-960-087-09-14, e-mail: aliya_rafikovna@mail.ru

MAYKOVA EVGENIYA V., C. Biol. Sci., assistant of professor of the Department of biochemistry and biotechnology of Kazan Federal University, Russia, 420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18, tel. +7-917-917-28-63, e-mail: kazan.gen@gmail.com

KRAVTSOVA OLGA A., C. Biol. Sci., associate professor of the Department of biochemistry and biotechnology of Kazan Federal University, Russia, 420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18, tel. +7-905-312-99-80, e-mail: okravz@yandex.ru

Abstract. Aim. Evaluation of the gene expression level related to the class of scavenger-receptors in different clinical forms of atherosclerosis was performed. **Material and methods.** Gene expression analysis of scavenger-receptors CD36, CD68, MARCO, MSR1, SCARB2 of the monocytes and macrophages was performed on 150 people. Among

those there were 48 patients with confirmed diagnosis of multifocal atherosclerosis (group 1). Group 2 consisted of patients with coronary heart disease complicated with acute coronary syndrome (46 persons). The 3rd group consisted of patients without clinical evidence of atherosclerotic vascular lesions, but with the presence of risk factors of cardiovascular disease (47 people). Gene expression analysis was performed in peripheral blood in multifocal atherosclerosis patients and in atherosclerotic plaques in addition. Control group was represented by a population sample of 9 people without family history, risk factors or clinical manifestations of cardiovascular disease. **Results and discussion.** The study of gene expression revealed the differences of scavenger-receptor CD36 in peripheral blood and atherosclerotic plaques in patients with multifocal atherosclerosis. MSR1 receptor gene expression was seen only in atherosclerotic plaques. It was absent in peripheral blood of those patients. Gene Expression of scavenger-receptor CD68 in blood was significantly higher in patients with multifocal atherosclerosis irrespective of its degree. The highest figures of SCARB2 were observed in multifocal atherosclerosis group and the least performance — in acute coronary syndrome group. **Conclusion.** The results allow assessing gene expression of scavenger-receptors, which is an important marker of atherosclerotic vascular lesions. This difference in gene expression levels in patients with varying disease severity can be used both as diagnostic and prognostic indicators of atherosclerotic lesions of the vascular wall.

Key words: gene expression of scavenger-receptors monocyte and macrophage, multifocal atherosclerosis, risk factors, atherosclerotic plaques.

For reference: Davlyatshina NZ, Mayanskaya SD, Muhametkalieva AR, Maykova EB, Kravtsova OA. The features of monocyte and macrophage scavenger-receptors gene expression in different clinical forms of atherosclerosis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (2): 13—18. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).13-18.

Введение. Атеросклероз год от года молодеет и, несмотря на развитие медицинской науки, ставит все больше и больше вопросов, колоссальное количество которых остается без ответа. Общеизвестно, что окислительный стресс является одним из главных процессов, лежащих в основе инициации и прогрессирования атеросклероза, а одной из основных мишеней действия активных форм кислорода являются липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Окислительно-модифицированные ЛПНП обнаруживаются в условиях *in vivo* в атеросклеротических бляшках (АБ), так как являются важнейшим патогенетическим звеном развития атеросклероза [1]. Эти результаты исследований суммированы в окислительной гипотезе атеросклероза. Согласно данной гипотезе, для того чтобы начать взаимодействие со скавенджер-рецепторами на поверхности моноцитов и инициировать процесс их накопления в клетках, ЛПНП должны подвергнуться процессу модификации.

Необходимо отметить, что механизм модификации ЛПНП плазмы крови в естественных условиях изучен недостаточно. Известно, что после окисления ЛПНП легко распознаются поверхностными рецепторами, которые неизбирательно связываются практически с любыми инородными частицами и предназначены для их устранения из межклеточной среды.

Американцы Дж. Гольдштейн и М. Браун, изучая гиперхолестеринемию (ГХС), открыли эти неспецифические рецепторы, назвав их скавенджер-рецепторами (от англ. *scavenger* — мусорщик), и показали их роль в процессах, связанных с адгезией и фагоцитозом, за что в 1985 г. им была присуждена Нобелевская премия [2]. Среди механизмов функционирования скавенджер-рецепторов выделяют эндоцитоз, фагоцитоз, адгезию и передачу различных сигналов. Помимо модифицированных липопротеинов скавенджер-рецепторы также могут распознавать белки плазмы крови, аполипопротеины А и Е, апоптотические клетки, двуцепочечную РНК и т.д.

Однако наибольшее количество работ связано с исследованием роли скавенджер-рецепторов в процессах модификации ЛПНП и липопротеидов вы-

сокой плотности (ЛПВП) в периферической крови [3]. Известно, что модифицированные, или окисленные, ЛПНП (оЛПНП) посредством скавенджер-рецепторов транспортируются моноцитами в сосудистую стенку и накапливаются в субэндотелиальном пространстве, реализуя свой цитотоксический потенциал. Здесь они могут играть центральную роль в прогрессировании атеросклероза за счет ускорения темпов поглощения и накопления липопротеинов, приводящих к образованию пенистых клеток, либо цитотоксического действия по отношению к эндотелиальным клеткам, что приводит к потере целостности эндотелия и развитию осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Задержка клиренса ЛПНП способствует пролонгации их циркуляции в периферической крови и ускоренному модифицированию, что, безусловно, вносит существенный вклад в развитие атеросклероза [4]. Действительно, пациенты с факторами риска ССЗ, как правило, имеют более высокий уровень оЛПНП, что может служить прогностическим маркером прогрессирования атеросклероза [5].

В связи с этим, **целью** данного исследования явилась оценка уровня экспрессии генов, относящихся к классу скавенджер-рецепторов моноцитов и макрофагов при разных клинических формах атеросклероза.

Материал и методы. Обследовано 150 человек в возрасте от 30 до 75 лет, не состоящих в родстве и сопоставимых по социально-экономическому и этническому статусу. Включение больного в исследование осуществлялось после получения информированного согласия, в том числе и на проведение генетического тестирования. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. В зависимости от степени выраженности клинических и морфологических проявлений атеросклероза пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа — 48 пациентов с диагнозом мультифокального атеросклероза (МФА), подтвержденным клинико-диагностическими методами; 2-я группа — 46 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной острым коронарным синдромом

(ОКС); 3-я группа — 47 пациентов без клинических признаков атеросклеротического поражения сосудов, но с наличием факторов риска (ФР) развития ССЗ. Группа контроля (4-я группа) представлена популяционной выборкой из 9 человек (5 женщин и 4 мужчин), жителей г. Казани, без наследственной отягощенности, ФР и клинических проявлений ССЗ. Обследование контрольной группы включало измерение артериального давления (АД), антропометрию (рост, вес), социально-демографические характеристики, курение, потребление алкоголя (частота и типичная доза), уровень физической активности, оценка липидного профиля [общий холестерин (ОХ)], триглицериды (ТГ), ЛПНП и ЛПВП. Всем пациентам проводился анализ экспрессии генов сквенджер-рецепторов CD36, CD68, MARCO, MSR1, SCARB2 в периферической крови; в 1-й группе дополнительно анализировалась экспрессия генов в атеросклеротических бляшках (АБ) из сонных артерий, изъятых в ходе оперативных вмешательств. Критериями исключения служили тяжелые сопутствующие заболевания, аутоиммунные болезни, диагностированные опухоли, психические заболевания, отказ от генетического тестирования. На каждого больного заполнялась специально разработанная клиническая карта.

Выделение тотального препарата РНК проводили из 100 мкл цельной крови, взятой с антикоагулянтом этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) с использованием TRIzol (Invitrogen, США) согласно инструкции фирмы-производителя. Количественную оценку выделенных образцов РНК проводили спектрофотометрическим методом на NanoPhotometer P360 (IMPLEN, Германия). Для синтеза кДНК проводили реакцию обратной транскрипции с использованием коммерческого набора MMLV RT kit (Евроген, Россия). Анализ экспрессии генов CD36, CD68, MARCO, MSR1, SCARB2 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на амплификаторе CFX96 (BioRad, США) с использованием коммерческих наборов зондов и праймеров согласно протоколу фирмы-производителя (Applied Biosystems, США). В качестве референтного гена использовали ген β -актина. Относительный уровень экспрессии генов рассчитывали с использованием метода, предложенного K. Livak и T. Schmittgen [6]. Достоверность различий определялась с исполь-

зованием непараметрического статистического критерия Стьюдента (t-теста), различия считались достоверными при $p < 0,05$. Статистический анализ данных проводили с применением стандартных программ Microsoft Excel, 2010.

Результаты и их обсуждение. Клиническая характеристика больных по группам представлена в табл. 1. Эти группы были сопоставимы по основным демографическим, антропологическим показателям, наличию ФР атеросклероза, сопутствующей патологии, распространенности атеротромботических событий в анамнезе, данным лабораторного и инструментального обследования. Больные МФА с поражением от трех сосудистых бассейнов и более составили 1-ю группу. Среди них преобладали больные (45,8%) с перенесенным мозговым инсультом, 23% — с критическими стенозами артерий нижних конечностей, 41,7% — с хроническими формами ИБС. Среди больных МФА преобладали мужчины (92%). У всех больных МФА изучалась частота основных сердечно-сосудистых ФР: АГ, курение, ГХС (общий холестерин $>5,5$ ммоль/л), отягощенная наследственность [по артериальной гипертензии (АГ), ИБС] и абдоминальное ожирение (АО) (см. табл. 1). 2-я группа была представлена пациентами, поступившими в отделение неотложной кардиологии с клиникой ИБС, осложненной ОКС, из них 26 человек (56,5%) с подъемом и 20 человек (43,5%) без подъема сегмента ST имели все основные сердечно-сосудистые факторы риска: АГ, АО, ГХС и курение. В этой группе пациентов гемодинамически значимых стенозов сонных и периферических артерий выявлено не было. В 3-й группе были пациенты со следующими факторами риска развития ССЗ: курение, дислипидемия, гипертриглицеридемия, АГ, ожирение, компенсированный сахарный диабет, гиподинамия. До трех факторов риска развития ССЗ наблюдалось у 28 человек (54,7%), больше трех факторов риска развития ССЗ — у 19 человек (45,3%).

MARCO-рецептор макрофагов является частью иммунной антибактериальной системы. Ген данного рецептора также экспрессируется в макрофагах, и во время воспаления его экспрессия повышается. Однако еще нет данных об участии данного рецептора в атеросклерозе. В нормальных клетках мышей MARCO экспрессируется только в макрофагах маргинальной зоны селезенки и в

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных по группам

Показатель	1-я группа, $n=48$ чел.	2-я группа, $n=46$ чел.	3-я группа, $n=47$ чел.
Возраст, годы ($M \pm m$)	62,3 $\pm$ 7,2	63,4 $\pm$ 9,2	60,8 $\pm$ 12,9
Мужчины, n (%)	44 (92%)	23 (50%)	13 (27,7%)
Женщины, n (%)	4 (8%)	23 (50%)	34 (72,3%)
Курение, n (%)	42 (87,5%)	19 (41,3%)	8 (17%)
Среднее значение индекса массы тела, $кг/м^2$ ($M \pm m$)	26,6 $\pm$ 3,9	28,14 $\pm$ 5,7	29,1 $\pm$ 5,2
Гиперхолестеринемия, n (%), $>5,5$ ммоль/л	22 (45,8%)	23 (50%)	38 (80,9%)
Гипертриглицеридемия, n (%), $>1,7$ ммоль/л	11 (23%)	24 (52,2%)	25 (53,2%)
Артериальная гипертензия, n (%)	33 (68,75%)	30 (65,22%)	35 (74,47%)
Абдоминальное ожирение, n (%)	12 (25%)	19 (41,3%)	19 (40,4%)
Компенсированный сахарный диабет, n (%)	5 (10,42%)	1 (2,17%)	10 (21,28%)

макрофагах медулярной области лимфоузла (т.е. в клетках, которые стратегически расположены в месте, где производится захват патогенов из крови и лимфатических узлов). Также преимущественно экспрессируется в легких и печени [7]. В результате исследования экспрессии гена рецептора MARCO в группе контроля и в группе с атеросклерозом разной клинической формы отсутствовала экспрессия данного рецептора.

Ген MSR1 кодирует класс рецепторов — мусорщиков-макрофагов, которые включают в себя три различных типа (1, 2, 3), возникающих в результате альтернативного сплайсинга этого гена. Эти рецепторы, или изоформы, являются макрофаг-специфическим trimeric интегральных мембранных гликопротеинов, которые были вовлечены во многие макрофагассоциированные физиологические и патологические процессы, в том числе атеросклероз, болезнь Альцгеймера. Причем изоформы 1-го и 2-го типа являются функциональными рецепторами и способны опосредовать эндоцитоз модифицированных ЛПНП [8]. В нашем исследовании экспрессия гена рецептора MSR1 обнаружена только в группе с АБ у пациентов с МФА. При анализе периферической крови остальных групп экспрессия данного рецептора методами ПЦР не выявлена.

Ген рецептора CD68, расположенного на поверхности моноцитов, экспрессируется в моноцитах крови и тканевых макрофагах [9]. Известно, что скавенджер-рецептор CD68 участвует в связывании ОЛПНП с моноцитами и макрофагами. Продолжи-

тельное связывание модифицированных ЛПНП скавенджер-рецептором CD68-активированных макрофагов играет важную роль в процессе образования пенистых клеток в субэндотелиальном слое, что приводит к быстрому формированию АБ в сосудах [10]. При изучении АБ методом иммуногистохимии и окрашивании срезов антителами к CD68 выявили, что CD68-антигены присутствуют в пенистых макрофагах в большом количестве. Учитывая эти свойства, определение антигенов к рецептору CD68 в настоящее время используется в качестве иммуногистохимического маркера для оценки воспалительных процессов в АБ [11] (табл. 2).

В нашем исследовании экспрессия гена CD68 наблюдалась во всех группах пациентов. При этом ее уровень был значительно выше в крови у пациентов с МФА по сравнению с другими группами, независимо от степени выраженности атеросклеротического процесса (рис. 1). Интересно, что из всех исследованных скавенджер-рецепторов в крови пациентов с ФР без клинических проявлений атеросклероза достоверно выявлена экспрессия только гена CD68, тогда как экспрессия других генов не обнаружена. Полученные данные позволяют предполагать особое диагностическое и прогностическое значение выявленной экспрессии гена CD68 у пациентов с начальными проявлениями атеросклероза только лишь при наличии факторов риска.

Роль CD36 в атеросклерозе проявляется в опосредовании взаимодействия ОЛПНП с макрофагами. Окисленные липиды усвоенных ОЛПНП

Таблица 2

Относительный уровень (RQ) экспрессии генов скавенджер-рецепторов моноцитов и макрофагов

Группа	CD36		CD68		MSR1		SCARB2	
	RQ	<i>p</i> *	RQ	<i>p</i>	RQ	<i>p</i>	RQ	<i>p</i>
1-я, МФА, кровь	1,191	0,911	5,162	0,045	—	—	7,604	0,050
2-я, МФА, АБ	26,123	0,047	1,036	0,979	0,518	0,764	—	—
3-я, ИБС, осложненная ОКС	—	—	1,82	0,611	—	—	4,947	0,049
4-я, факторы риска	—	—	0,154	0,048	—	—	—	—

Примечание: RQ — во сколько раз изменяется экспрессия целевых генов у исследуемых групп относительно контроля, взятого за 1; **p* — уровень статистической значимости по сравнению с контролем; МФА — мультифокальный атеросклероз; АБ — атеросклеротические бляшки.

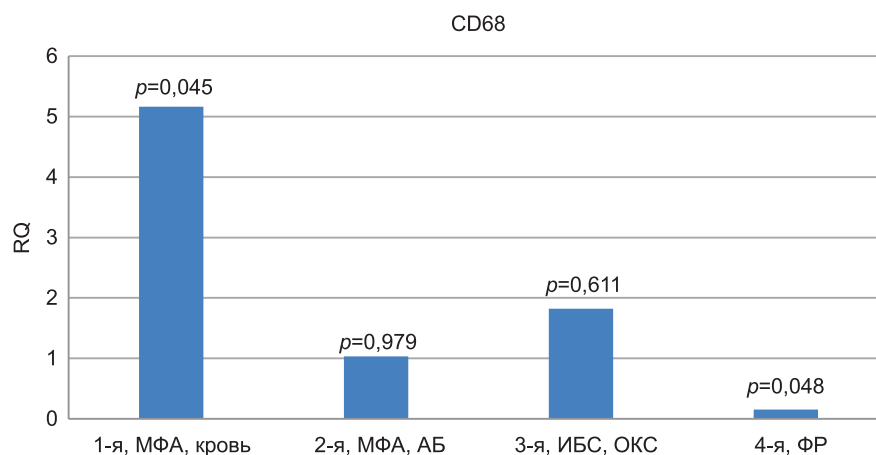


Рис. 1. Сравнение экспрессии гена CD68 у пациентов с МФА, ИБС, осложненной ОКС, и с наличием факторов риска при отсутствии клинической картины ССЗ относительно контроля (контроль взят за 1); *p* — статистическая значимость показателя по сравнению с контролем

способны повышать экспрессию CD36 через взаимодействие с ядерным гормональным рецептором PPAR- γ , что в свою очередь еще больше усиливает усвоение оЛПНП [12]. По данным Febbraio et al. скавенджер-рецептор CD36 вовлечен в процесс развития атеросклероза, а генетическая делеция, или блокада, CD36-индуцированного сигнального каскада сокращает образование АБ. Рецептор CD36, связывая различные лиганды (окисленные фосфолипиды, оЛПНП, тромбоспондин-1 и т.д.), оказывается вовлеченным во многие биологические процессы, такие как воспаление и атеросклероз. При анализе исследуемого гена самый высокий уровень экспрессии гена рецептора CD36 наблюдался в АБ у пациентов 1-й группы. По-видимому, это связано с тем, что количество тканевых макрофагов в сосудистой стенке значительно больше, чем моноцитов в периферической крови. С учетом этого можно предположить, что в тканях, богатых макрофагами, уровень экспрессии их рецепторных генов всегда будет выше, чем в крови. Причем при дестабилизации АБ активность экспрессии данного гена может существенно возрастать, что, возможно, обладает определенной диагностической и прогностической ценностью при оценке развития атеросклеротического процесса (рис. 2).

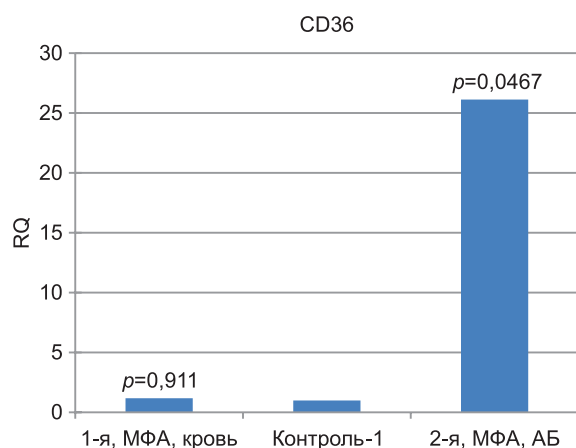


Рис. 2. Сравнение экспрессии гена CD36 в крови и АБ у пациентов относительно контроля; p — статистическая значимость показателя по сравнению с контролем

SCARB2 — скавенджер-рецептор класса В, экспрессирующий в разных типах клеток, в том числе моноцитах, макрофагах, адипоцитах и тромбоцитах. Представляет собой мембранный гликопротеин. Роль SCARB2 в атерогенезе была показана в *in vitro* в экспериментах и опытах с животными. Однако исследований, которые изучали бы человека, все еще мало, поэтому необходимы дополнительные данные о функции SCARB2 у человека, чтобы в дальнейшем использовать данный рецептор в качестве маркера для диагностики атеросклероза [13]. Согласно нашим данным, наиболее высокие показатели наблюдались в периферической крови у пациентов с МФА, а наименее выраженные показатели — в группе с ИБС, осложненной ОКС. У пациентов без клинических проявлений, но с наличием ФР, таких как ожирение, дислипидемия, курение и артери-

альная гипертензия (АГ), в атеросклеротических бляшках вообще отсутствовала экспрессия данного рецептора (рис. 3).

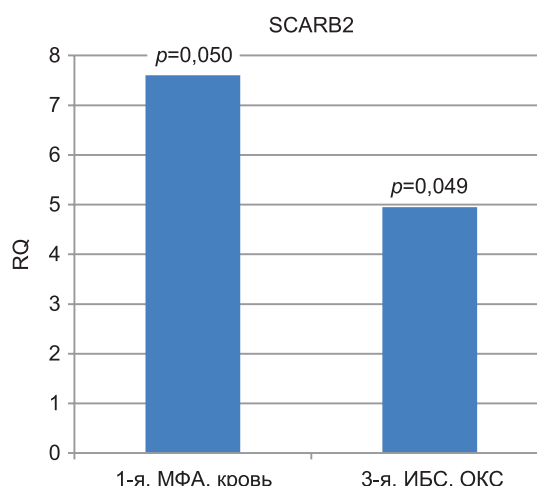


Рис. 3. Сравнение экспрессии гена SCARB2 у пациентов с МФА и ИБС, осложненной ОКС, относительно контроля (контроль взят за 1); p — статистическая значимость показателя по сравнению с контролем

Закключение. Таким образом, проведенное исследование позволяет оценивать экспрессию генов скавенджер-рецепторов как важный маркер атеросклеротического поражения сосудов. При этом различие уровня экспрессии этих генов у пациентов с разной степенью выраженности заболевания может являться как диагностическим, так и прогностическим показателем атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов, входящих в группу риска по сердечно-сосудистым заболеваниям. Полученные данные в сочетании с дополнительными инструментальными исследованиями функционального состояния сердечно-сосудистой системы, возможно, позволят улучшить точность диагностики инициации атерогенеза и возможных осложнений последнего.

Прозрачность исследования. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Оценка экспрессии генов, модифицирующих липиды, у пациентов с различными клиническими проявлениями атеросклероза», утвержденной ученым советом Казанского государственного медицинского университета. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 16-34-00737. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Ishigaki, Y. Circulating oxidized LDL: A biomarker and a pathogenic factor / Y. Ishigaki, Y. Oka, H. Katagiri // Curr. Opin. Lipidol. — 2009. — Vol. 20. — P.363—369.

2. Brown, M.S. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis / M.S. Brown, J.L. Goldstein // *Ann. Rev. Biochem.* — 1983. — Vol. 52. — P.223—261.
3. Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages / V.V. Kunjathoor [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277, № 51. — P.49982—49988.
4. Steinberg, D. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis / D. Steinberg, J.L. Witztum // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2010. — Vol. 30. — P.2311—2316.
5. Shimada, K. Circulating oxidized LDL is an independent predictor for cardiac event in patients with coronary artery disease / K. Shimada, H. Mokuno, E. Matsunaga [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2004. — Vol. 174. — P.343—347.
6. Livak, K.J. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta C_t$ Method / K.J. Livak, T.D. Schmittgen // *Methods.* — 2001. — Vol. 25 (4) — P.402—408.
7. Characterization of recombinant soluble macrophage scavenger receptor MARCO / M. Sankala [et al.] // *Journal of Biological Chemistry.* — 2002. — Vol. 277, № 36. — P.33378—33385.
8. Scavenger receptor-A (CD204): A two-edged sword in health and disease / J.L. Kelley [et al.] // *Critical Reviews™ in Immunology.* — 2014. — Vol. 34, № 3. — P.241—261.
9. The «classical» macrophage marker CD68 is strongly expressed in primary human fibroblasts / L.A. Kunz-Schughart [et al.] // *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie.* — 2002. — Vol. 87. — P.215—223.
10. Atorvastatin reduces CD68, FABP4, and HBP expression in oxLDL-treated human macrophages / G. Llaverias [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications.* — 2004. — Vol. 318, № 1. — P.265—274.
11. Immunohistochemical expression of anti-CD68 antibody in atherosclerotic plaque / E. Cojocaru [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* — 2012. — Vol. 53, № 1. — P.61—66.
12. Oxidized low density lipoprotein induces secretion of interleukin-1b by macrophages via reactive oxygen species-dependent NLRP3 inflammasome activation / Y. Jiang, M. Wang, K. Huang [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2012. — Vol. 425. — P.121—126.
13. Park, Y.M. CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis / Y.M. Park // *Experimental & molecular medicine.* — 2014. — Vol. 46, № 6. — P.99.

REFERENCES

1. Ishigaki Y, Oka Y, Katagiri H. Circulating oxidized LDL: A biomarker and a pathogenic factor. *Curr Opin Lipidol.* 2009; 20: 363–369.
2. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *AnnRevBiochem.* 1983; 52: 223–261.
3. Kunjathoor VV. Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (51): 49982–49988.
4. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30: 2311–2316.
5. Shimada K, Mokuno H, Matsunaga E, Miyazaki T, Sumiyoshi K, Miyauchi K et al. Circulating oxidized LDL is an independent predictor for cardiac event in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2004; 174: 343–347.
6. Livak KJ. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta C_t$ Method. *Methods.* 2001; 25 (4): 402–408.
7. Sankala M et al. Characterization of recombinant soluble macrophage scavenger receptor MARCO. *Journal of Biological Chemistry.* 2002; 277 (36): 33378–33385.
8. Kelley JL et al. Scavenger receptor-A (CD204): A two-edged sword in health and disease *CriticalReviews™ in Immunology.* 2014; 34 (3): 241–261.
9. Kunz-Schughart LA et al. The «classical» macrophage marker CD68 is strongly expressed in primary human fibroblasts. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie.* 2002; 87: 215–223.
10. Llaverias G et al. Atorvastatin reduces CD68, FABP4, and HBP expression in oxLDL-treated human macrophages. *Biochemical and biophysical research communications.* 2004; 318 (1): 265–274.
11. Cojocaru E et al. Immunohistochemical expression of anti-CD68 antibody in atherosclerotic plaque *Rom J Morphol Embryol.* 2012; 53 (1): 61–66.
12. Jiang Y, Wang M, Huang K, Zhang Z, Shao N, Zhang Y et al. Oxidized low-density lipoprotein induces secretion of interleukin-1b by macrophages via reactive oxygen species-dependent NLRP3 inflammasome activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 425: 121–126.
13. Park YM. CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis. *Experimental & molecular medicine.* 2014; 46 (6): 99.

© И.В. Долбин, А.Ю. Екимовских, 2017

УДК [616.441-008.64:616.12-005.4]-085.357.441:616.15-07

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).18-24

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЛЕВОТИРОКСИНОМ НА МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

ДОЛБИН ИГОРЬ ВАЛЕНТИНОВИЧ, докт. мед. наук, доцент, консультант, врач-кардиолог
ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Россия, 603000, Нижний Новгород,
ул. Чернышевского, 22, e-mail: dolbina.olesya20@yandex.ru

ЕКИМОВСКИХ АНТОН ЮРЬЕВИЧ, врач-терапевт ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38»,
Россия, 603000, Нижний Новгород, ул. Чернышевского, 22, e-mail: aranel07@mail.ru

Реферат. Цель исследования — изучение влияния заместительной терапии левотироксином у пациентов с первичным субклиническим гипотиреозом и ишемической болезнью сердца на маркеры системного воспаления. **Материал и методы.** Обследовано 130 пациентов: 1-ю группу составили 43 больных со стабильной стенокардией и субклиническим гипотиреозом, 2-ю группу — 35 больных с острым коронарным синдромом, 3-ю

группу — 17 больных со стабильной стенокардией, в 4-ю группу (контроля) вошло 35 человек. Всем обследуемым определялись уровни интерлейкина 6, интерлейкина 8, интерлейкина 10, тиреотропного гормона, свободного тироксина, антител к тиреопероксидазе. В основной группе определение интерлейкинов проводилось дважды: после подтверждения стойкого характера субклинического гипотиреоза до назначения заместительной терапии и через 6 мес после ее начала. **Результаты и их обсуждение.** Содержание интерлейкина 6 в 1-й группе было достоверно выше, чем во 2-й группе в 4,3 раза ($p=0,005$), в 28 раз больше, чем в 3-й группе ($p<0,001$) и группе контроля ($p<0,001$). Содержание интерлейкина 8 в 1-й группе значимо не отличалось от 2-й группы ($p=0,13$) и в 5 раз выше, чем в 4-й группе ($p<0,001$). Содержание интерлейкина 10 в 1-й и 2-й группах было сопоставимо ($p=1,0$), в 1-й группе было больше, чем в 3-й группе ($p<0,001$) и группе контроля ($p<0,001$). На фоне заместительной терапии левотироксином в 1-й группе отмечалось достоверное снижение уровня интерлейкина 6 ($p<0,001$), интерлейкина 8 ($p<0,001$) и повышение интерлейкина 10 ($p<0,001$). **Заключение.** Субклинический гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита может оказывать негативное влияние на течение ишемической болезни сердца вследствие изменения липидного и цитокинового профилей с четкой проатерогенной направленностью. Заместительная терапия левотироксином приводит к снижению уровней провоспалительных и повышению противовоспалительных интерлейкинов.

Ключевые слова: гипотиреоз, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, интерлейкины.

Для ссылки: Долбин, И.В. Влияние заместительной терапии левотироксином на маркеры системного воспаления у больных с первичным субклиническим гипотиреозом и ишемической болезнью сердца / И.В. Долбин, А.Ю. Екимовских // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 2. — С.18—24. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).18-24.

LEVOTHYROXINE REPLACEMENT THERAPY EFFECT ON SYSTEMIC INFLAMMATION MARKERS IN PATIENTS WITH PRIMARY SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM AND CORONARY HEART DISEASE

DOLBIN IGOR V., D. Med. Sci., associate professor, consultant, cardiologist of City Clinical Hospital № 38, Russia, 603000, Nizhny Novgorod, Chernyshevsky str., 22, e-mail: dolbina.olesya20@yandex.ru

EKIMOVSKIKH ANTON YU., physician of City Clinical Hospital № 38, Russia, 603000, Nizhny Novgorod, Chernyshevsky str., 22, e-mail: aranel07@mail.ru

Abstract. Aim. We have studied the effects of levothyroxine replacement therapy on systemic inflammation markers in primary subclinical hypothyroidism patients. **Material and methods.** 130 patients have been examined. Group 1 comprised 43 stable angina and subclinical hypothyroidism patients; group 2—35 acute coronary syndrome patients; group 3—17 stable angina patients and group 4 (control group) consisted of 35 people. All the subjects were tested for levels of interleukin 6, interleukin 8, interleukin 10, thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, and thyroperoxidase antibodies. In the experimental groups 1—3 tests for interleukins were carried out twice: after confirming subclinical hypothyroidism stability before prescribing replacement therapy and 6 months after. **Results and discussion.** Interleukin 6 content in group 1 happened to be 4,3 times ($p=0,005$) higher than in group 2; 28 times higher than in group 3 ($p<0,001$) and control group ($p<0,001$). Interleukin 8 content in group 1 did not differ significantly from group 2 ($p=0,13$). It was 5 times higher than in group 4 ($p<0,001$). Interleukin 10 content in groups 1 and 2 was equitable ($p=1,0$). In group 1 it was higher than in group 3 ($p<0,001$) and control group ($p<0,001$). While receiving levothyroxine replacement therapy Interleukin 6 level ($p<0,001$), Interleukin 8 ($p<0,001$) were significantly reduced in group 1 whereas Interleukin 10 ($p<0,001$) level has increased. **Conclusion.** Subclinical hypothyroidism as an outcome of chronic autoimmune thyroiditis may negatively affect coronary heart disease course resulting from changes in lipid and cytokine profiles with a distinct atherogenic effect. Levothyroxine replacement therapy results in decrease in inflammatory and increase in anti-inflammatory interleukins.

Key words: hypothyroidism, atherosclerosis, coronary heart disease, dyslipidemia, interleukins.

For reference: Dolbin IV, Ekimovskikh AYU. Levothyroxine replacement therapy effect on systemic inflammation markers in patients with primary subclinical hypothyroidism and coronary heart disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (2): 18—24. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).18-24.

Введение. Взаимосвязь заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) и патологии сердечно-сосудистой системы не вызывает сомнений. Так, термин «микседематозное сердце», означающий изменения сердца при гипотиреозе, впервые был использован Н. Zondek в 1918 г. [1]. В настоящее время большое внимание уделяется изучению дисфункции ЩЖ у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Наиболее часто встречающейся патологией ЩЖ является первичный гипотиреоз. По данным колорадского исследования, в которое были включены 25 862 человека, повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) был установлен у 9,5% обследованных (без разделения по полу), при этом

распространенность гипотиреоза в зависимости от возраста варьировала от 4 до 21% у женщин и от 3 до 16% у мужчин [2].

Первичный гипотиреоз подразделяют на субклинический, манифестный и осложненный. Субклинический гипотиреоз (СГ) характеризуется повышением в сыворотке крови концентрации ТТГ и нормальным содержанием свободного тироксина (свободный T_4). При манифестном гипотиреозе в сыворотке крови повышено содержание ТТГ и снижено содержание свободного T_4 . Осложненный гипотиреоз характеризуется кретинизмом, вторичной аденомой гипофиза, тяжелой сердечной недостаточностью и др. В 99% случаев гипотиреоз является

первичным. Наиболее частой причиной первичного гипотиреоза является хронический аутоиммунный тиреоидит Хашимото (ХАТ) [3].

Исследование влияния 9 потенциально модифицируемых факторов риска (ФР) инфаркта миокарда (ИМ) в 52 странах (INTERHEART) показало, что в общей популяции примерно 50% риска ИМ обусловлено дислипидемией, а около 25% обусловлено артериальной гипертензией [4]. Учитывая, что гиперхолестеринемия и артериальная гипертензия относятся к кардиологическим маскам гипотиреоза, можно предположить, что снижение функции ЩЖ оказывает влияние на течение ИБС. Это нашло свое отражение в Роттердамском исследовании, в котором обследовалась случайная выборка женщин в возрасте (69±7,5) года. СГ был выявлен у 10,8% всех женщин, при этом его наличие было связано с большей распространенностью признаков атеросклероза аорты. Этот показатель не снижался при его перерасчете с учетом уровня общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), индекса массы тела, факта приема β-адреноблокаторов и курения. Риск развития атеросклероза и его осложнений был выше у женщин с СГ, у которых выявлялись антитела к тиреопероксидазе (АТ ТПО). Авторы сделали вывод, что СГ является существенным ФР атеросклероза аорты и ИМ у пожилых женщин [5].

Связь между субклиническим гипотиреозом и изменением липидного профиля становится наиболее очевидной при уровне ТТГ более 10 мкМЕ/мл. Дислипидемия при СГ носит проатерогенный характер. Характерно повышение уровней ОХС и ХС ЛПНП, ТГ и снижение ХС ЛПВП [6].

В последнее время атеросклероз рассматривается с позиции иммунновоспалительной реакции, что подтверждается обнаружением в крови больных повышенных концентраций маркеров системного воспаления. К ним относятся цитокины, хемокины, С-реактивный белок, натрийуретический пептид, фактор некроза опухоли α. Цитокины в зависимости от выполняемых функций делят на провоспалительные и противовоспалительные. К первым относятся интерлейкин 1 (ИЛ-1), ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α. К противовоспалительным цитокинам относятся ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11 [7]. Показано значение ИЛ-6 в качестве предиктора клинических проявлений атеросклеротического поражения сосудов у здоровых лиц без признаков сердечно-сосудистых заболеваний. В 1997 г. было проведено исследование с участием 15 тыс. здоровых добровольцев в рамках программы Physicians Health Study, результаты которого свидетельствуют о том, что при исходно повышенном уровне ИЛ-6 риск развития ОИМ выше, чем при нормальном уровне ИЛ-6 [8]. Было показано, что ИЛ-1 и ИЛ-6 ассоциированы при ИБС с повторными коронарными событиями [9]. В исследованиях было установлено как снижение, так и повышение уровня ИЛ-6 к концу первой недели заболевания в зависимости от типа острого коронарного синдрома (ОКС) [10, 11]. Исходные значения ИЛ-6

можно считать характеристикой воспалительного фона, на котором развивался ОКС, принимая во внимание отсроченную экскрецию ИЛ-6 после какого-либо стимулирующего процесса [12]. ИЛ-8 — провоспалительный и проатерогенный цитокин, продуцируемый рядом клеток, участвующих в атерогенезе: клетками гладких мышц, эндотелия, моноцитами крови. ИЛ-8 является хемокином — хемоаттрактантом, стимулирующим миграцию моноцитов в субэндотелиальное пространство — один из ключевых моментов в раннем атерогенезе [13]. ИЛ-10 обладает противовоспалительным действием, которое обусловлено подавлением провоспалительного ядерного фактора транскрипции NF-κB. Недостаток ИЛ-10 может приводить к дестабилизации атеросклеротической бляшки (АСБ) [14]. ИЛ-10 способствует стабильности АСБ за счет усиления фиброза [15]. Однако есть данные, что высокое содержание ИЛ-10 при поступлении было связано с повышенным риском смерти и ИМ [16].

Целью работы явилось изучение влияния заместительной терапии первичного субклинического гипотиреоза у пациентов с ишемической болезнью сердца на маркеры системного воспаления.

Материал и методы. В исследование включили 130 человек, из которых было сформировано 4 группы. Основную группу составили 43 больных со стабильной стенокардией (СС) II—III клинико-функционального класса и первичным СГ [10 мужчин и 33 женщины, средний возраст — (62,7±5,3) года]. При выявлении СГ у пациентов повторно через 6 мес оценивали функцию ЩЖ, и при стойком снижении их включали в исследование, назначалась заместительная терапия левотироксином (в начальной дозе 25 мкг). В 1-ю группу сравнения вошло 35 больных с ОКС [25 мужчин и 10 женщин, средний возраст — (57,2±10,3) года]. 2-ю группу сравнения составили 17 больных со СС II—IV клинико-функционального класса [14 мужчин и 3 женщины, средний возраст — (56,9±4,2) года]. Группу контроля составили 35 молодых мужчин [средний возраст (23,5±1,2) года]. Диагноз ОКС и СС устанавливали в соответствии с Национальными рекомендациями [17]. Диагноз СГ выставлялся в соответствии с критериями Российской ассоциации эндокринологов [18]. Обследование и лечение больных ИБС проводили в соответствии с действующими рекомендациями и стандартами.

Не включались лица с тяжелыми сопутствующими соматическими, онкологическими, психическими заболеваниями и старше 75 лет.

Всем больным в первые сутки госпитализации проводили забор крови из кубитальной вены натощак до проведения селективной коронарографии. Отцентрифугированная сыворотка хранилась при температуре -20°C, в которой затем одномоментно, при температуре +20°C определяли содержание ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск). Больным из основной группы определение интерлейкинов проводилось дважды: после подтверждения стой-

кого характера СГ до назначения заместительной терапии и через 6 мес после ее начала. Всем включенным в исследование определяли уровень ТТГ, свободный T_4 , АТ ТПО, показатели липидного спектра — ОХС, ХС ЛПВП и триглицериды (ТГ). Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычислялся по формуле Фридвальда (при уровне ТГ менее 4,0 ммоль/л): $ХС\ ЛПНП = ОХС - (ХС\ ЛПВП + ТГ/2,2)$ ммоль/л [19]. В основной группе 11 (26%) больным была проведена селективная коронарография (СКГ), в группе ОКС — 35 (100%) больным, в группе СС — 11 (64%) больным. Также больным основной группы для верификации диагноза ИБС выполнялись: электрокардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, ЭхоКГ, по показаниям холтеровское мониторирование ЭКГ, велоэргометрия. Все пациенты соответствовали критериям включения в основную группу и группы сравнения.

Уровни ТТГ, свободного T_4 , АТ ТПО в крови определяли методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах с помощью системы «ARCHITECT i2000».

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием специализированного пакета прикладной программы Statistica version 10.0. Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (P_{25} ; P_{75}), в процентах. Для сравнения количественных данных использовали парный t-критерий Стьюдента или U-тест Манна — Уитни в зависимости от вида распределения признака. Для сравнения зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона. При сравнении двух

и более независимых групп по количественному признаку использовали метод Краскела — Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Больные групп ОКС и СС, СС и СГ были сопоставимы по возрасту. В группе ОКС и СС преобладали мужчины, в группе СС и СГ — женщины. Уровень ТТГ был закономерно выше в группе СС и СГ по сравнению с остальными группами.

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в *табл. 1*.

Учитывая наличие кардиальной патологии и возраст пациентов, стартовая доза левотироксина в группе СС и СГ составляла 25 мкг. В дальнейшем коррекция дозы проводилась по уровню ТТГ. Через 6 мес эутиреоз был достигнут у 25 (58%) пациентов. У остальных больных этот период увеличился из-за развития побочных эффектов. Это связано с тем, что адекватная заместительная терапия гипотиреоза у пожилых лиц с кардиальной патологией является сложной задачей. Левотироксин, оказывая положительное инотропное и хронотропное действие на миокард, увеличивая количество катехоламиновых рецепторов в миокарде и их чувствительность, повышает потребность миокарда в кислороде. Поэтому целью заместительной терапии у пожилых пациентов с кардиальной патологией может быть не достижение эутиреоза, а уменьшение симптомов гипотиреоза. Дозу левотироксина у таких пациентов рассчитывают, исходя из средней потребности 0,9 мкг/кг массы тела. При этом значения ТТГ могут находиться в пределах

Т а б л и ц а 1

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование (Me [НКв; Вкв])

Показатель	Группа СС и СГ, $n=43$	Группа ОКС, $n=35$	Группа СС, $n=17$	Группа контроля, $n=35$	p^*
	1	2	3	4	
Возраст, годы	64 (59; 67)	59 (48; 66)	58 (54; 60)	23 (23; 24)	$p_{1-4} < 0,001$
					$p_{2-4} < 0,001$
					$p_{3-4} < 0,001$
ИМТ, кг/м ²	31,06 (26,4; 33,21)	28,36 (24,6; 30,46)	31,05 (29,07; 32,0)	22,02 (21,3; 22,39)	$p_{1-4} < 0,001$
					$p_{2-4} < 0,001$
					$p_{3-4} < 0,001$
ТТГ, мкМЕ/мл	8,21 (5,49; 11,55)	0,86 (0,57; 1,42)	2,12 (1,4; 3,12)	0,93 (0,71; 1,25)	$p_{1-2} < 0,001$
					$p_{1-3} = 0,002$
					$p_{1-4} < 0,001$
					$p_{2-3} = 0,016$
					$p_{3-4} = 0,04$
Свободный T_4 , пмоль/л	10,8 (9,44; 12,34)	11,9 (10,59; 13,15)	12,93 (12,56; 13,63)	12,75 (12,16; 13,2)	$p_{1-3} < 0,001$
					$p_{1-4} < 0,001$
АТ ТПО, МЕ/мл	163,2 (39,45; 47,11)	0,3 (0,13; 0,75)	0,14 (0,1; 0,2)	0,15 (0,1; 0,33)	$p_{1-2} < 0,001$
					$p_{1-3} < 0,001$
					$p_{1-4} < 0,001$

Примечание: *указаны значимые различия.

до 10 мкМЕ/мл [3]. Средние значения ТТГ через 6 мес лечения левотироксином составили 4,08 (2,03; 6,08) мкМЕ/мл (табл. 2).

Таблица 2

Динамика уровней ТТГ в основной группе на фоне заместительной терапии левотироксином (Ме [НКв; ВКв])

Показатель	До лечения	Через 6 мес	<i>p</i>
ТТГ, мкМЕ/мл	8,21 (5,49; 11,55)	4,08 (2,03; 6,08)	<0,001

При сравнении уровня ОХС (табл. 3) значимого отличия основной группы от больных ОКС ($p=1,0$) или больных СС ($p=1,0$) не было. В то же время наблюдались более высокие уровни ХС ЛПВП в основной группе по сравнению с группой ОКС ($p=0,024$). Концентрации ХС ЛПНП в основной группе значимо не отличалась от больных ОКС ($p=1,0$) или больных СС ($p=1,0$). Уровень ТГ был наиболее высоким в группе СС. Согласно Российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профи-

лактики и лечения атеросклероза все пациенты с ИБС относятся к категории очень высокого риска. В основной группе концентрация ОХС составила 5,69 (4,18; 6,78) ммоль/л, ХС ЛПНП — 3,22 (2,33; 4,25) ммоль/л, что превышает оптимальные значения для пациентов очень высокого риска (ОХС $\leq 4,0$ ммоль/л, ХС ЛПНП $\leq 1,8$ ммоль/л), а уровень ХС ЛПВП — 1,42 (1,13; 1,74) ммоль/л был ниже рекомендованного (ХС ЛПВП $> 1,6$ ммоль/л). Это требует дальнейшей коррекции гиполипидемической терапии.

Аутоиммунный тиреоидит — аутоиммунное заболевание, где в качестве ткани-мишени выступает ЩЖ. При этом происходит продукция органоспецифических антител, инфильтрация ЩЖ лимфоцитами, наблюдается изменение цитокинового профиля [20]. В основной группе уровень АТ ТПО был выше верхней границы нормы — 5,61 МЕ/мл (принятой в лаборатории) у 40 (93%) больных и составил 163,2 (39,45; 347; 11) МЕ/мл (см. табл. 1).

В табл. 4 представлены данные содержания цитокинов. При анализе содержания ИЛ-6 у обследо-

Таблица 3

Показатели липидного спектра (Ме [НКв; ВКв])

Показатель	Группа СС и СГ, <i>n</i> =43	Группа ОКС, <i>n</i> =35	Группа СС, <i>n</i> =17	Группа контроля, <i>n</i> =35	<i>p</i> *
	1	2	3	4	
ОХС, ммоль/л	5,69 (4,18; 6,78)	5,69 (5,0; 6,28)	4,99 (4,55; 6,14)	4,48 (4,35; 4,62)	$p_{1-4}<0,001$
					$p_{2-4}<0,001$
					$p_{3-4}<0,001$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,42 (1,13; 1,74)	1,23 (1,1; 1,35)	1,4 (1,23; 1,65)	1,46 (1,43; 1,49)	$p_{1-2}=0,024$
					$p_{2-4}<0,001$
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,22 (2,33; 4,25)	3,41 (2,83; 4,26)	2,8 (2,16; 3,90)	2,43 (2,29; 2,52)	$p_{1-4}=0,001$
					$p_{2-4}<0,001$
ТГ, ммоль/л	1,47 (0,96; 2,20)	1,42 (1,04; 1,73)	2,12 (1,56; 3,09)	1,37 (1,3; 1,41)	$p_{1-3}=0,014$
					$p_{2-3}=0,007$
					$p_{3-4}<0,001$

Примечание: *указаны значимые различия.

Таблица 4

Уровень цитокинов (Ме [НКв; ВКв])

Показатель	Группа СС и СГ, <i>n</i> =43	Группа ОКС, <i>n</i> =35	Группа СС, <i>n</i> =17	Группа контроля, <i>n</i> =35	<i>p</i> *
	1	2	3	4	
ИЛ-6, пг/мл	2,85 (2,23; 3,54)	0,66 (0,1; 3,65)	0,1 (0,1; 1,54)	0,1 (0,1; 0,13)	$p_{1-2}=0,005$
					$p_{1-3}<0,001$
					$p_{1-4}<0,001$
					$p_{2-4}<0,001$
ИЛ-8, пг/мл	4,29 (3,57; 8,04)	3,16 (1,01; 10,88)	—	0,82 (0,1; 2,46)	$p_{1-4}<0,001$
					$p_{2-4}=0,002$
ИЛ-10, пг/мл	3,23 (2,75; 15,5)	3,36 (2,21; 4,42)	0,1 (0,1; 0,1)	1,03 (0,4; 1,72)	$p_{1-3}<0,001$
					$p_{1-4}<0,001$
					$p_{2-3}<0,001$
					$p_{2-4}<0,001$
					$p_{3-4}<0,044$

Примечание: *указаны значимые различия.

дующих было отмечено достоверное повышение в основной группе: среднее значение ИЛ-6 в группе СС и СГ составило 2,85 (2,23; 3,54) пг/мл и было в 4,3 раза выше, чем в группе ОКС ($p=0,005$), в 28 раз больше, чем в группе СС ($p<0,001$) и группе контроля ($p<0,001$).

При сравнении групп было выявлено, что концентрация ИЛ-8 в основной группе составила 4,29 (3,57; 8,04) пг/мл и имела тенденцию к более высоким значениям по сравнению с группой ОКС ($p=0,13$). В группе контроля значения ИЛ-8 были в 5 раз ниже, чем в основной группе ($p<0,001$).

Содержание ИЛ-10 в основной группе составило 3,23 (2,75; 15,5) пг/мл и имело тенденцию к более низким значениям по сравнению с группой ОКС, но не достигло достоверных различий ($p=1,0$), и было больше, чем в группе СС ($p<0,001$) и группе контроля ($p<0,001$).

Нами было отмечено (табл. 5) снижение содержания провоспалительных ИЛ-6 ($p<0,001$), ИЛ-8 ($p<0,001$) и увеличение содержания противовоспалительного ИЛ-10 ($p<0,001$) у больных в группе СС и СГ на фоне заместительной терапии левотироксина.

Таблица 5

Динамика изменения уровней ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 в группе СС и СГ

Показатель	До лечения	Через 6 мес	p
ИЛ-6, пг/мл	2,85 (2,23; 3,54)	2,09 (1,58; 2,71)	$<0,001$
ИЛ-8, пг/мл	4,29 (3,57; 8,04)	3,57 (3,01; 6,50)	$<0,001$
ИЛ-10, пг/мл	3,23 (2,75; 15,50)	3,92 (3,38; 18,91)	$<0,001$

Таким образом, учитывая вышеуказанные показатели, субклинический гипотиреоз в исходе ХАТ может оказывать негативное влияние на течение ИБС вследствие изменения липидного и цитокинового профилей с четкой проатерогенной направленностью.

Выводы:

1. У больных группы стабильной стенокардии и субклинического гипотиреоза установлены более высокие уровни ИЛ-6 по сравнению с группами острого коронарного синдрома ($p=0,005$), стабильной стенокардии ($p<0,001$) и с группой контроля ($p<0,001$).

2. Выявлена тенденция к более высоким уровням ИЛ-8 в группе пациентов со стабильной стенокардией и субклиническим гипотиреозом по сравнению с группой больных с острым коронарным синдромом ($p=0,129$). Уровень ИЛ-8 в основной группе был в 5 раз выше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$).

3. Концентрация ИЛ-10 в группе со стабильной стенокардией и субклиническим гипотиреозом значимо не отличалась от группы с острым коронарным синдромом ($p=1,0$), но была выше, чем в группе со стабильной стенокардией ($p<0,001$) и группе контроля ($p<0,001$).

4. Заместительная терапия L-тироксина в основной группе привела к снижению уровней провоспалительных ИЛ-6 ($p<0,001$) и ИЛ-8 ($p<0,001$) и повышению концентрации противовоспалительного ИЛ-10 ($p<0,001$).

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Zondek, H. Das myxodemherz / H. Zondek // Munch. Med. Wochenschr. — 1918. — Vol. 65. — P.1180—1183.
2. The Colorado thyroid disease prevalence study / G.J. Canaris, N.R. Manowitz, G. Mayor, E.C. Ridgway // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P.526—534.
3. Петунина, Н.А. Гипотиреоз: первичный, центральный, периферический. Подходы к диагностике и лечению / Н.А. Петунина // Consilium Medicum. — 2006. — № 9. — С.93—98.
4. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // Lancet. — 2004. — Vol. 364, № 9438. — P.937—952.
5. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study / A.E. Hak, H.A. Pols, T.J. Visser [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2000. — Vol. 132, № 4. — P.270—278.
6. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study / J.P. Walsh, A.P. Bremner, M.K. Bulsara [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2005. — Vol. 63. — P.670—675.
7. Бондарь, Т.П. Исследование этапов воспаления у больных с острым коронарным синдромом с помощью определения цитокинов / Т.П. Бондарь, Т.В. Цогоева // Новости «Вектор-Бест». — 2005. — № 4(38) — С.9—13.
8. Plasma concentration of interleukin 6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men / P.M. Ridker, N. Rifai, M.J. Stampfer, C.H. Hennekens // Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P.1767—1772.
9. Libby, P. Molecular bases of the acute coronary syndromes / P. Libby // Circulation. — 1995. — Vol. 91. — P.2844—2850.
10. Осипова, О.А. Содержание цитокинов в крови у больных сердечной недостаточностью при остром коронарном синдроме / О.А. Осипова, Ю.И. Афанасьев, И.Н. Косарева // Фундаментальные исследования. — 2007. — № 10. — С.25.
11. Шальнев, В.И. Динамика содержания интерлейкина 6 в плазме крови больных с острым коронарным синдромом / В.И. Шальнев // Скорая медицинская помощь. — 2011. — № 1. — С.75—79.
12. Сравнительная динамика маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом / Е.В. Шрейдер, Р.М. Шахнович, Е.И. Казначеева [и др.] // Кардиология. — 2008. — № 8. — С.20—27.
13. Шальнев, В.И. Динамика содержания интерлейкина 8 в плазме крови больных с острым коронарным синдромом. Иммуномодулирующий эффект ранней терапии

- статинами / В.И. Шальнев // Скорая медицинская помощь. — 2011. — № 2. — С.67—72.
14. Interleukin 10 enhances the oxidized LDL-induced foam cell formation of macrophages by antiapoptotic mechanism / B. Halvorsen, T. Waehre, H. Scholz [et al.] // J. Lipid Res. — 2005. — Vol. 46, № 3. — P.211—219.
 15. George J. Mechanisms of disease: the evolving role of regulatory T cells in atherosclerosis / J. George // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. — 2008. — Vol. 5, № 9. — P.531—540.
 16. A. Raised interleukin 10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome / A. Mälarstig, P. Eriksson, A. Hamsten [et al.] // Heart. — 2008. — № 94. — P.724—729.
 17. Оганов, Р.Г. Национальные клинические рекомендации: сб. / Р.Г. Оганов. — М.: Силиция-Полиграф, 2009. — 528 с.
 18. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Г.А. Герасимов [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2003. — № 6(49). — С.50—52.
 19. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр / В.В. Кухарчук, Г.А. Коновалов, А.В. Сусеков [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2012. — № 4. — С.2—32.
 20. Продукция некоторых цитокинов у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы / Т.В. Глазанова, Л.Н. Бубнова, Е.М. Трунин [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2004. — № 3. — С.29—32.

REFERENCES

1. Zondek H. Das myxodemherz. Munch Med Wochenschr. 1918; 65:1180—1183.
2. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. Arch Intern Med. 2000; 160: 526—534.
3. Petunina NA. Gipotireoz: pervichnyj, central'nyj, perifericheskij. Podhody k diagnostike i lecheniju [Hypothyroidism: primary, central, peripheral. The approaches to diagnosis and treatment]. Consilium Medicum [Consilium Medicum]. 2006; 9: 93-98.
4. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. On behalf of the INTERHEART Study Investigators Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004; 364: 937—952.
5. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. Ann Intern Med. 2000; 132: 270—278.
6. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. Clin Endocrinol (Oxf). 2005; 63: 670—675.
7. Bondar' TP, Cogojeva TV. Issledovanie etapov vospaleniya u bol'nyh s ostrym koronarnym sindromom s pomoshh'ju opredeleniya citokinov [Research stages of inflammation in patients with acute coronary syndrome by determining the cytokine]. Novosti «Vektor—Best» [«Vector—Best» news]. 2005; 4 (38): 9-13.
8. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. Circulation. 2000; 101: 1767—1772.
9. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation. 1995;91: 2844—2850.
10. Osipova OA, Afanas'ev JuI, Kosareva IN. Soderzhanie citokinov v krovi u bol'nyh serdechnoj nedostatochnost'ju pri ostrom koronarnom syndrome [Content of the blood cytokine levels in heart failure patients with acute coronary syndrome]. Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental research]. 2007; 10: 25.
11. Shal'nev VI. Dinamika soderzhanija interlejkina-6 v plazme krovi bol'nyh s ostrym koronarnym sindromom [The dynamic changes of interleukin-6 concentration in blood serum in acute coronary syndrome setting]. Skoraja medicinskaja pomoshh' [Emergency]. 2011; 1: 75-79.
12. Shrejder EV, Shahnovich PM, Kaznacheeva EI, Bosyh EG, Tkachev GA, Ruda MJa. Sravnitel'naja dinamika markerov vospaleniya i NT-proBNP pri razlichnyh variantah lechenija bol'nyh s ostrym koronarnym sindromom [Comparative Dynamics of Markers of Inflammation and NT-proBNP in Different Variants of Treatment of Patients With ACS]. Kardiologija [Cardiology]. 2008; 8: 20-27.
13. Shal'nev VI. Dinamika soderzhanija interlejkina-8 v plazme krovi bol'nyh ostrym koronarnym sindromom. Immunomodulirujushhij jeffekt rannej terapii statinami [The dynamic changes of interleukin-8 level in blood plasma in acute coronary syndrome setting. The immunomodulating effect of early statin therapy]. Skoraja medicinskaja pomoshh' [Emergency]. 2011; 2: 67-72.
14. Halvorsen B, Waehre T, Scholz H, Clausen OP, von der Thüsen JH, Müller F, Heimli H, Tonstad S, Hall C, Frøland SS, Biessen EA, Damås JK, Aukrust P. Interleukin-10 enhances the oxidized LDL-induced foam cell formation of macrophages by antiapoptotic mechanisms. J Lipid Res. 2005; 46: 211—219.
15. George J. Mechanisms of disease: the evolving role of regulatory T cells in atherosclerosis. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008; 5 (9): 531—540.
16. Mälarstig A, Eriksson P, Hamsten A, Lindahl B, Wallentin L, Siegbahn A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. Heart (British Cardiac Society). 2008; 94 (6): 724—729.
17. Oganov RG. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii [National clinical guideline]. Moskva [Moscow]: Silitseya-Poligraf. 2011; 528 p.
18. Dedov II, Mel'nichenko GA, Gerasimov GA. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj asociacii endokrinologov po diagnostike i lecheniju autoimmunnogo tireoidita u vzroslyh [Clinical guidelines of the Russian Association of endocrinologists for the diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis in adults]. Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]. 2003; 6 (49): 50-52.
19. Kuharchuk VV, Konovalov GA, Susekov AV et al. Diagnostika i korrekciya narushenij lipidnogo obmena s cel'ju profilaktiki i lechenija ateroskleroza; Rossijskie rekomendacii; V peresmotr [Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis; Russian recommendations; V revision]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russ Card J]. 2012; 4 (96): 2-32.
20. Glazanova TV, Bubnova LN, Trunin EM. Produktiya nekotoryh citokinov u bol'nyh s autoimmunnymi zabolevanijami shhitovidnoj zhelezy [Production of some cytokines in patients with autoimmune thyroid diseases]. Problemy jendokrinologii [Problems of Endocrinology]. 2004; 3: 29-32.

ИТЕРАЦИОННЫЙ АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ РИСКОВ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ДУДИНЦЕВА НАТАЛЬЯ ВИКТОРОВНА, канд. мед. наук, ассистент кафедры сестринского дела ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, e-mail: natalidudinceva@mail.ru

ЖЕСТКОВ АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

ЛОТКОВ ВЯЧЕСЛАВ СЕМЕНОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

СТУЛИН ВЛАДИМИР ВАСИЛЬЕВИЧ, канд. техн. наук, доцент кафедры высшей математики и прикладной информатики ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет», Россия, 443100, Самара, ул. Молодогвардейская, 244

Реферат. Цель исследования — оценка факторов риска развития профессиональной бронхиальной астмы на примере итерационного алгоритма в группе средних медицинских работников. **Материал и методы.** Выделена группа медицинских работников с наибольшим числом профессиональных заболеваний — 222 (группа среднего медицинского персонала — медицинские сестры), которая послужила экспериментальной группой в нашем исследовании. Для выбора оптимальной стратегии профессиональной заболеваемости было проведено моделирование на основе итерационного алгоритма, который разработан сотрудниками Самарского государственного технического университета и называется аппроксимационно-оптимизационный подход. В основу алгоритма положен принцип максимальной вариативности факторов риска. Для моделирования выбрана группа профессиональных аллергиков — бронхиальная астма. **Результаты и их обсуждения.** Проведен анализ санитарно-гигиенических характеристик условий труда медицинских сестер. Установлено наличие значительного количества производственных факторов риска для развития профессиональной бронхиальной астмы. В качестве возможных факторов риска профессиональной бронхиальной астмы при построении модели были выделены следующие показатели: пенициллины, вакцина гриппа, дезинфицирующие вещества (содержащие и не содержащие хлор), латексные перчатки, плесневые грибы. **Заключение.** Применение итерационного алгоритма дает возможность прогнозирования развития профессиональной бронхиальной астмы для разработки программ профилактики.

Ключевые слова: риски бронхиальной астмы, обработка медицинской информации, статистические методы.

Для ссылки: Итерационный алгоритм оценки рисков профессиональной бронхиальной астмы / Н.В. Дудинцева, А.В. Жестков, В.С. Лотков, В.В. Стулин // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 2. — С. 25—29. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).25-29.

ITERATIVE ALGORITHM OF PROFESSIONAL ASTHMA RISK ASSESSMENT

DUDINTSEVA NATALIA V., C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of nursing of Samara State Medical University, Russia, 443099, Samara, Chapaevskaya str., 89, e-mail: natalidudinceva@mail.ru

ZHESTKOV ALEXANDER V., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of microbiology, immunology and allergology of Samara State Medical University, Russia, 443099, Samara, Chapaevskaya str., 89

LOTKOV VYACHESLAV S., D. Med. Sci., professor of the Department of occupational diseases and clinical pharmacology of Samara State Medical University, Russia, 443099, Samara, Chapaevskaya str., 89

STULIN VLADIMIR V., C. Tech. Sci., associate professor of the Department of mathematics and practical informatics of Samara State Technical University, Russia, 443100, Samara, Molodogvardeyskaya str., 244

Abstract. Aim. Assessment of occupational asthma risk factors was performed taking iterative algorithm in a group of nurses as an example. **Material and methods.** The group of health care providers with the largest number of occupational diseases — 222 (Group of nurses) has served as experimental group in our study. Simulations based on iterative algorithm developed by employees of Samara State Technical University called approximation-optimization approach (POA) were conducted in order to choose optimal strategy for occupational diseases. The algorithm is based on the principle of risk factor maximum variability. A group of professional allergies (asthma) was selected for simulation. **Results and discussion.** Sanitary hygienic characteristics analysis of working conditions of nurses was conducted. Presence of significant amount of production risk factors for development of occupational asthma was revealed. The following indicators have been identified: penicillins, Grippol vaccine, disinfectants (with and without chlorine), latex gloves and mycelia fungus. **Conclusion.** Iterative algorithm application makes it possible to predict occupational bronchial asthma progression in order to develop preventative programs.

Key words: bronchial asthma risks, processing of medical information, statistical methods.

For reference: Dudintseva NV, Zhestkov AV, Lotkov VS, Stulin VV. Iterative algorithm of professional asthma risk assessment. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (2): 25—29. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).25-29.

Приоритетными заболеваниями населения на протяжении длительного периода являются болезни органов дыхания (26,5%). Наибольший уровень заболеваемости относится к субъектам Российской Федерации, расположенным в Северо-Западном, Приволжском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Заболеваемость населения болезнями органов дыхания ассоциирована с загрязнением атмосферного воздуха аммиаком, толуолом, фтором и его соединениями, хлором и его соединениями, ксилолом, ароматическими углеводородами в 34 субъектах Российской Федерации (к приоритетным территориям относятся Красноярский, Пермский, Алтайский края, Калужская, Владимирская, Самарская области, Чеченская Республика), формируя от 15,69 до 64,7 дополнительных случаев заболеваемости астмой и астматическим статусом на 100 тыс. взрослого населения [1].

В последние годы растет число медицинских работников с клиническими проявлениями лекарственной аллергии, что приводит к потере профессиональной трудоспособности и квалифицированных трудовых кадров. Рост профессиональной аллергии обуславливается выпуском и внедрением в медицинскую практику новых лекарственных препаратов, дезинфицирующих средств, а также повышением реактивности организма, связанным с нарастающей урбанизацией [2].

Современные статистические методы планирования и анализа экспериментов достаточно широко применяются в научных исследованиях. Практический опыт показывает, что с их помощью может быть повышена эффективность экспериментальных медико-биологических и других исследований, требующих значительных материальных и временных затрат. Особенно возможен значительный эффект при изучении сложных многофакторных процессов, к которым, например, относятся процессы измерения, анализа и обработки медицинской информации различными методами математического описания и моделирования. Несмотря на высокую эффективность методов планирования экспериментов, они не нашли еще достаточно широкого применения при решении задач оптимальной обработки опытных данных (под опытными данными в рассматриваемой области приложений подразумеваются записи параметров медицинского эксперимента, записи в истории болезни, различные другие формы представления медицинских баз данных).

Цель исследования — оценка факторов риска развития профессиональной бронхиальной астмы на примере итерационного алгоритма в группе средних медицинских работников.

Материал и методы. Из 15 838 медицинских карт стационарного больного отобрано 477 карт медицинских работников. Из них врачи составили 37,5% ($n=179$), средние медицинские работники — 60,1% ($n=287$) и младший медицинский персонал — 2,4% ($n=11$). Для анализа степени риска профессиональных заболеваний все медицинские работники были распределены на группы

в зависимости от медицинских специальностей. Среди специальностей среднего медицинского персонала профессиональные заболевания выявлены у 222 медицинских сестер (122,7 на 10 000 работающих).

Прочие специальности средних медицинских работников с профессиональной заболеваемостью составили 65 случаев (26,0 на 10 000 работающих).

Для выявления вредного производственного фактора, который непосредственно вызывал профессиональные заболевания, анализировались санитарно-гигиенические характеристики условий работы среднего медицинского персонала (форма 362-1/у-2001 г.).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью специализированного статистического пакета SPSS 21 (лицензия № 20130626-3). Определяли критерии Пирсона с поправкой Йетса, отношения правдоподобия, критерии Колмогорова — Смирнова с поправкой Лилифорса и Шапиро — Уилка, критерии Стьюдента, критерии Манна — Уитни — Вилкоксона, дисперсионный анализ Краскела — Уоллиса, анализ корреляции Пирсона и Спирмена. Во всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости (p) принимали равное 0,05.

Результаты и их обсуждение. Заболеваемость аллергозами медицинских сестер составляет 38,3% от всей выявленной профессиональной патологии и диагностирована у 85 больных. Бронхиальная астма занимает ведущее положение среди всех выявленных аллергических заболеваний и диагностирована у 61 человека (71,4%), аллергический контактный дерматит — у 7 (8,3%), хроническая рецидивирующая крапивница — у 5 человек (5,8%), хроническая экзема кистей — у 5 (5,8%), аллергический ринит — у 2 человек (2,4%).

Анализ возникновения заболевания в зависимости от стажа работы показал, что профессиональная бронхиальная астма чаще развивается у медицинских работников со стажем работы в данной профессии ($19,67 \pm 1,25$) года ($p=0,468$), средний возраст — $(44,95 \pm 8,81)$ года ($p=0,416$).

Предлагается новый подход к решению подобно рода задач на примере обработки медицинской информации по оценке рисков бронхиальной астмы, при проведении специально спланированной серии экстремальных численных экспериментов. Необходимая статистическая информация собрана, а экспериментальная часть исследовательской программы реализована на кафедрах сестринского дела, профессиональных болезней и клинической фармакологии Самарского государственного медицинского университета.

Анализ баз данных разнообразной медицинской информации требует специфического подхода к решению таких задач. Задача исследования таких систем методами планирования экспериментов может быть решена последовательно и с учетом ряда обстоятельств и требований:

- на основе экспериментального опыта накопления медицинской информации и ее систем-

ного анализа выбирается фактор или факторы, параметрический характер которых в заданном или варьируемом диапазоне рассматривается как последовательное возмущение на всех этапах выполнения экспериментальной оптимизационной программы, назовем их факторы-параметры (ФП) (возмущения);

- проводится необходимая по количеству и полноте серия экстремальных численных экспериментов, в каждом из которых ФП фиксируются на определенном уровне из области своего изменения. Следовательно, при таком подходе эффект влияния ФП на исследуемые свойства объекта будет наиболее стабильным и каким-то образом распределен по коэффициентам полиномиальных регрессионных моделей, получаемых для каждого эксперимента;

- после каждого эксперимента (исходя из конкретных целей исследования) выбирается одна точка (или несколько точек) факторного пространства, с которой однозначно связывается некоторая особенная характеристика процесса [обобщенный параметр оптимизации Y или локальная характеристика (ЛХ) процесса], обычно это максимальное или минимальное значение параметра оптимизации (Y^{max} или Y^{min}), некоторые усредненные или средне-интегральные характеристики процесса (Y_{cp} , Y_{cp}^{max} или Y_{cp}^{min}), $grad(Y)$ или другие специальным образом установленные величины или характеристики (ЛХ = Y_i^* , где i — номер эксперимента);

- после серии экспериментов выявляется вид функциональной или дискретной зависимости ЛХ, указанная зависимость выбирается в таком классе функций, чтобы появилась возможность ее использования для выполнения дальнейшей стратегии оптимального поиска;

- обычно увеличение числа факторов влияет на длительность и содержание эксперимента, а это может эволюционно повлиять на показатели процесса, факторы, условия и обстоятельства проводимых исследований;

- чтобы какие-либо внешние факторы не вносили систематической ошибки в результаты исследования, устанавливается при необходимости случайным образом (например, по таблице

случайных чисел) сбалансированный порядок реализации опытов (рандомизация эксперимента).

С целью оптимизации процедуры медико-биологических численных экспериментов нами реализована экспериментальная программа, состоящая из двух этапов, в содержательную основу программы положена теория планирования эксперимента [3, 4, 5, 6] и некоторые элементы методологии эволюционного планирования (ЭВОП) [7]. Совместное использование элементов обоих направлений позволяет с учетом специфики наших исследований применить известный подход (точнее его разновидность в виде итерационного алгоритма), который разработан В.В. Стулиным [8] и называется аппроксимационно-оптимизационным подходом (АОП).

Для выбора оптимальной стратегии профессиональной заболеваемости было проведено моделирование на основе аппроксимационно-оптимизационного подхода. Для моделирования выбраны наиболее распространенные профессиональные заболевания медицинских работников — группа профессиональных аллергиков — бронхиальная астма (табл. 1).

В основу алгоритма положен принцип максимальной вариативности факторов риска. В качестве возможных факторов риска профессиональной бронхиальной астмы при построении модели нами были выделены следующие показатели: пенициллины, вакцина гриппол, антисептики, содержащие и не содержащие хлор, латексные перчатки, плесневые грибы. Установленные начальные условия для серии численных экспериментов приведены в табл. 2.

Для оценки меры определенности системы использованы дисперсионные характеристики регрессионных математических моделей, а именно: разброс самих коэффициентов (b) регрессионных уравнений для начальной и последней итераций (табл. 3).

Подтверждением обоснованности такого подхода к оценке меры определенности является итерационный процесс сходимости для параметра оптимизации Y при изменении исходных числовых данных

Таблица 1

Заболеваемость профессиональной бронхиальной астмой средних медицинских работников

Профессиональный профиль медсестры	Бронхиальной астмы нет		Бронхиальная астма есть		Вероятность, p^*
	Абсолютное значение	Процентное значение, %	Абсолютное значение	Процентное значение, %	
Медсестра процедурного кабинета	61	37,89	26	42,62	0,624
Медсестра палатная	61	37,89	22	36,07	0,924
Медсестра-анестезист	10	6,21	3	4,92	0,964
Медсестра хирургического отделения	8	4,97	3	4,92	0,741
Медсестра операционная	14	8,7			0,038
Медсестра участковая	2	1,24	6	9,84	0,008
Медсестра физиотерапии	2	1,24	1	1,64	0,674
Медсестра инфекционного отделения	3	1,86			0,674

Примечание: $^* \chi^2$ с поправкой Йетса.

Начальные условия численных экспериментов

Факторы	Натуральные значения			Кодированные значения		
	X_1	X_2	X_3	x_1	x_2	x_3
Основной уровень (X_0)	43,5	41,5	4	0	0	0
Интервалы варьирования (ΔX_i)	10,4043	11,5933	1,18906	-3,181	-2,5796	-2,364
Верхний уровень (+1)	53,9043	53,0933	5,18906	1	1	1
Нижний уровень (-1)	33,0957	29,9067	2,81094	-1	-1	-1
Верхняя звездная точка $+X$ (+1,682)	61	61	6	1,682	1,682	1,682
Нижняя звездная точка $-X$ (-1,682)	26	22	2	-1,682	-1,682	-1,682

Примечание: код X_1 соответствует медицинским сестрам процедурного кабинета; X_2 — палатным медицинским сестрам; X_3 — участковым медицинским сестрам.

Таблица 3

Изменения коэффициентов регрессионной квадратичной модели в процессе итераций

Коэффициенты	Итерация 1	Итерация 4	Итерация 8	Итерация 12
b_0	88,87847413	88,87847413	88,87847413	88,8784741
b_1	10,40203073	2,185949668	0,273109113	0,03412182
b_2	11,59083424	2,435772488	0,304321583	0,03802146
b_3	1,188803512	0,249822819	0,03121247	0,00389964
b_{12}	1,77636E-15	0	0	0
b_{13}	-1,77636E-15	0	0	0
b_{23}	-3,55271E-15	0	1,77636E-15	0
b_{11}	0,03259479	0,03259479	0,03259479	0,03259479
b_{22}	0,03259479	0,03259479	0,03259479	0,03259479
b_{33}	0,03259479	0,03259479	0,03259479	0,03259479

в матрице планирования, которые показывают, что в процессе снижения влияния факторов риска профессиональная заболеваемость снижается до определенного уровня, являющегося минимально возможным (рисунки).

По результатам расчета риск профессиональной бронхиальной астмы составляет около 30% и может быть снижен до 4,5%.

Заключение. Выявлено лидирующее положение профессиональных аллергозов верхних дыхательных путей с учетом конкретной специальности медицинского персонала. Профессиональная бронхиальная астма как одна из нозологических форм профессиональных аллергозов имеет большую вероятность развития у медицинских сестер процедурных кабинетов и палатных медицинских сестер. Применение итерационного алгоритма дает возможность прогнозирования возникновения профессиональной бронхиальной астмы с высокой достоверностью. При этом предполагается, что существенный эффект по снижению риска бронхиальной астмы может быть достигнут только путем последовательного, всестороннего и адекватного усиления уже сложившихся системных медицинских схем и мероприятий по исследованию и обеспе-

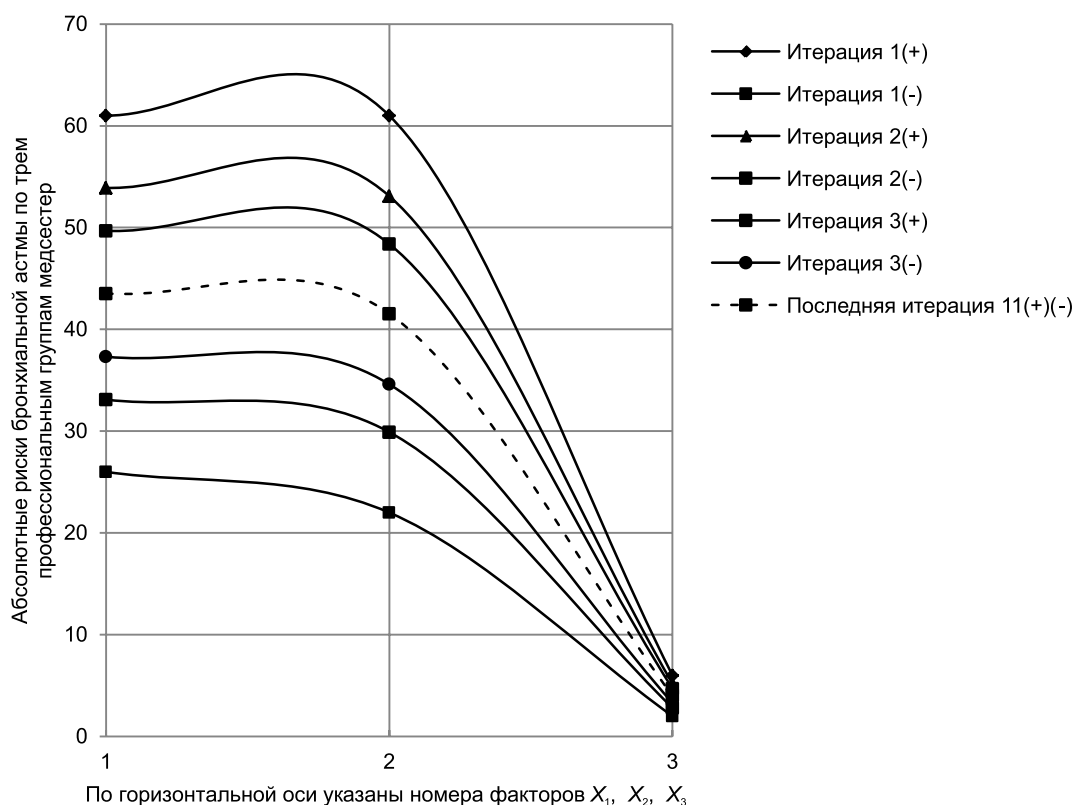
чению безопасности медицинских сестер, а также позволяет оптимизировать разработку программы профилактики профессиональной бронхиальной астмы: соблюдение правил техники безопасности, аттестация рабочих мест, обеспечение персонала средствами индивидуальной защиты и улучшение оснащения материально-технической базы.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году. — М.: Проспект, 2016. — 200 с.
2. Междисциплинарные проблемы аллергических и вирусных заболеваний у медицинских работников /



Итерационный процесс сходимости для параметра оптимизации Y по каждому из трех факторов

- В.А. Жарин, И.Г. Петух, С.В. Федорович [и др.] // Военная медицина. — 2015. — № 4 (37). — С.138—141.
3. Адлер, Ю.П. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий: учеб. пособие / Ю.П. Адлер, Е.В. Маркова, Ю.В. Грановский — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Наука, 1976. — 280 с.
 4. Ахназарова, С.Л. Методы оптимизации эксперимента в химической технологии: учеб. пособие / С.Л. Ахназарова, В.В. Кафаров — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Высшая школа, 1985. — 327 с.
 5. Лисенков, А.Н. Математические методы планирования многофакторных медико-биологических экспериментов / А.Н. Лисенков. — М.: Медицина, 1979. — 344 с.
 6. Налимов, В.В. Статистические методы планирования экстремальных экспериментов / В.В. Налимов, Н.А. Чернова. — М.: Наука, 1965. — 340 с.
 7. Планирование эксперимента в исследовании технологических процессов / К. Хартман, Э. Лецкий, В. Шефер, Д. Бальцер. — М.: Мир, 1977. — 552 с.
 8. Стулин, В.В. Вероятностная модель оценки влияния фактор-параметра на локальную характеристику серии экстремальных экспериментов / В.В. Стулин, Д.В. Зипаев, А.В. Зимичев // Вестник Самарского государственного технологического университета. Сер. Математика. — 2008. — № 2(8). — С.112—133.

REFERENCES

1. Gosudarstvennyj doklad o sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2015 godu [State report on the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in Russian Federation in 2015]. Moskva [Moscow]: Prospekt [Prospect]. 2016; 200 p.
2. Zharin VA, Petuh IG, Fedorovich SV et al. Mezhdisciplinarnye problemy allergicheskikh i virusnyh zabolevanij

u medicinskih rabotnikov [Interdisciplinary problems of allergic and viral diseases in health care workers]. Voennaja medicina [Military medicine]. 2015; 4 (37): 138-141.

3. Adler YP, Markova EV, Granovskij YV. Planirovanie eksperimenta pri poiske optimal'nyh uslovij: uchebnoe posobie [Planning an experiment when searching for optimal conditions: tutorial]. Moskva: Nauka [Moscow: Science]. 1976; 280 p.
4. Ahnazarova SL, Kafarov VV. Metody optimizacii eksperimenta v himicheskoj tehnologii : ucheb posobie [Methods of experiment optimization in chemical technology: tutorial]. Moskva: Vysshaja shkola [Moscow: High school]. 1985; 327 p.
5. Lisenkov AN. Matematicheskie metody planirovaniya mnogofaktornyh mediko-biologicheskikh eksperimentov [Mathematical methods of planning multifactorial biomedical experiments]. Moskva: Medicina [Moscow: Medicine]. 1979; 344 p.
6. Nalimov VV, Chernova NA. Statisticheskie metody planirovaniya ekstremal'nyh eksperimentov [Statistical Methods for Planning Extreme Experiments]. Moskva: Nauka [Moscow: Science]. 1965; 340 p.
7. Hartman K, Leckiy E, Shefer V, Balcer D. Planirovanie eksperimenta v issledovanii tehnologicheskikh processov [Planning an experiment in the study of technological processes]. Moskva: Mir [Moscow: World]. 1977; 552 p.
8. Stulin VV, Zipaev DV, Zimichev AV. Veroyatnostnaja model' ocenki vlijanija faktor-parametra na lokal'nuju harakteristiku serii ekstremal'nyh eksperimentov [Probabilistic model for estimating the influence of the factor-parameter on the local characteristic of a series of extreme experiments]. Vestnik SamGTU: Serija matematicheskaja [SamSTU Messenger: Mathematical Series]. 2008; 2 (8): 112-133.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ДИАРЕЙ У ДЕТЕЙ

ЗАЙЦЕВА ЛЮДМИЛА ЮРЬЕВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305004, Россия, Курск, ул. К. Маркса, 3, тел. 8-920-720-77-01, e-mail: luda201235@yandex.ru

ХМЕЛЕВСКАЯ ИРИНА ГРИГОРЬЕВНА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии, проректор по лечебной работе и взаимодействию с клиническими базами ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305004, Россия, Курск, ул. К. Маркса, 3

КАЛУЦКИЙ ПАВЕЛ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой микробиологии, проректор по учебной работе и общим вопросам ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305004, Россия, Курск, ул. К. Маркса, 3

Реферат. Цель исследования — определение этиологической структуры вирусных диарей у детей и клинико-лабораторных особенностей их течения, выявление изменений со стороны гуморального звена иммунитета у детей при острых кишечных инфекциях, вызванных рота- и норовирусами, в г. Курске. **Материал и методы.** Под нашим наблюдением на стационарном лечении в отделении кишечных инфекций в 2015—2016 гг. находилось 60 детей. Помимо стандартного обследования проводилось обнаружение РНК астро-, норо- и ротавирусов в кале методом полимеразной цепной реакции. Иммунологическое исследование включало определение уровня общих иммуноглобулинов М и G в сыворотке крови и концентрацию IgA в копрофильтратах, определение в сыворотке крови методом иммунно-ферментного анализа содержание интерлейкинов 6 и 10. **Результаты и их обсуждение.** Показаны основные клинико-лабораторные особенности течения вирусных диарей у детей. Выявлено более продолжительное течение заболевания у детей в группе с неуточненной этиологией заболевания. При исследовании цитокинового статуса зафиксировано значительное повышение содержания интерлейкина 6 у пациентов с неустановленным возбудителем кишечной инфекции. При этом выявлены достоверные различия ($p \leq 0,05$) в содержании интерлейкина 6 в данной группе детей и больных норовирусной и ротавирусной инфекциями. **Заключение.** Самой частой причиной кишечной инфекции вирусной этиологии является ротавирус; астровирусной инфекции не зарегистрировано. Наибольшие изменения со стороны иммунологических показателей зарегистрированы среди пациентов в группе с неидентифицированным этиологическим агентом. Вышеописанные клинико-лабораторные признаки, а также невозможность идентификации возбудителя инфекции рутинными методами позволяет предположить высокую вероятность участия анаэробной флоры в развитии патологического процесса в кишечнике.

Ключевые слова: вирусные диареи, дети, ротавирусы, норовирусы, иммуноглобулины, цитокины.

Для ссылки: Зайцева, Л.Ю. Клинико-иммунологические особенности течения вирусных диарей у детей / Л.Ю. Зайцева, И.Г. Хмелевская, П.В. Калущий // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 2. — С.30—33. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).30-33.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF VIRAL DIARRHEA IN CHILDREN

ZAYTSEVA LUDMILA YU., C. Med. Sci, associate professor of the Department of pediatrics Kursk State Medical University, 305004, Russia, Kursk, K. Marks str., 3, e-mail: luda201235@yandex.ru

KHMELEVSKAYA IRINA G., D. Med. Sci, professor, Head of the Department of pediatrics, vice-rector of Kursk State Medical University, 305004, Russia, Kursk, K. Marks str., 3

KALUTSKIY PAVEL V., D. Med. Sci, professor, Head of the Department of microbiology, vice-rector of Kursk State Medical University, 305004, Russia, Kursk, K. Marks str., 3

Abstract. Aim. Determination of the etiological structure, clinical and laboratory features of viral diarrhea and detection of changes in humoral immunity in children with acute intestinal infections caused by Rota- and Noroviruses in Kursk. **Material and methods.** 60 patients of the Department of intestinal infections hospitalized in 2015—2016 were under our observation. In addition to the standard investigation Astro-, Noro- and Rotavirus RNA detection in feces was carried out via polymerase chain reaction. Immunologic study included serum total immunoglobulin M and G level determination as well as serum IgA concentration in coprofiltrates. Interleukins 6 and 10 were determined via immunoenzymatic essay. **Results and discussion.** The main clinical and laboratory features of viral diarrhea course in children were shown. The longer course of the disease in children with unspecified etiology of the disease was identified. The study of cytokine status has showed significant increase in the content of IL-6 in patients with unidentified origin of intestinal infection. At the same time significant differences ($p < 0,05$) in IL-6 content were revealed between this group of children and patients with infections caused by Norovirus and Rotavirus. **Conclusion.** The most common cause of intestinal infection of viral etiology is Rotavirus, while Astroviruses were not detected. Major changes in immunological parameters were recorded in patients with undetected etiological agent. Described clinical and laboratory signs, as well as the impossibility of pathogen identification by routine methods allows to assume high probability of anaerobic flora participation in development of pathological process in intestine.

Key words: viral diarrhea, children, Rotavirus, Norovirus, immunoglobulins, cytokines.

Forreference: Zaytseva LYu, Khmelevskaya IG, Kalutskiy PV. Clinical and immunological features of viral diarrhea in children. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (2): 30—33. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).30-33.

Введение. Частота встречаемости острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей сохраняется на стабильно высоком уровне. Однако в последние годы произошли значительные изменения в этиологической структуре и распространенности ОКИ [1]. По данным большинства авторов, ведущая роль в заболеваемости кишечными инфекциями принадлежит вирусам. На долю вирусных диарей приходится до 80% всех случаев ОКИ у детей. Считается, что основная роль в развитии гастроэнтеритов вирусной этиологии принадлежит ротавирусам [2]. Реже в качестве причин диарейного заболевания регистрируются норовирусы, астровирусы, аденовирусы, калицивирусы и т.д. Такие клинические особенности вирусных диарей, как их склонность к быстрому распространению, бурное начало с развитием эксикоза, стойкость инфекционного агента в окружающей среде, большое количество бессимптомных носителей инфекции, обращают особое внимание со стороны клиницистов к данной группе заболеваний. Все перечисленные факторы, а также отсутствие специфической клиники заболевания и трудности лабораторной диагностики обуславливают необходимость более детального изучения особенностей течения данной патологии.

Благодаря длительному сохранению жизнеспособности вирусов на контаминированных предметах и низкой инфицирующей дозе норовирусы достаточно контагиозны, что может привести к развитию групповой заболеваемости, особенно в организованных коллективах. Так, например, ежегодно в мире норовирусы являются причиной 64 000 эпизодов диареи, требующих госпитализации, 900 000 посещений клиник детьми в развитых странах и до 200 000 смертельных случаев детей в возрасте до 5 лет в развивающихся странах [3, 4]. В России, по данным разных авторов, в этиологической структуре острых кишечных инфекций на долю норовирусов приходится 5—27% [5, 6]. Норовирусную инфекцию считают одной из ведущих причин в формировании эпидемических очагов с пищевым фактором передачи в Российской Федерации. В последние годы повсеместно в мире наблюдается тенденция к росту заболеваемости норовирусным гастроэнтеритом, что определило возросший интерес к данной инфекции. Вместе с тем не до конца изучено действие рота- и норовирусов на иммунную систему, что может иметь значение для последующего формирования внекишечных проявлений заболевания, хронизации инфекции, ее рецидивов, определения триггера возникновения аутоиммунного поражения желудочно-кишечного тракта. Как правило, все ОКИ независимо от этиологии протекают на фоне местной иммуносупрессии и дефицита IgAs [2], однако изменения гуморального иммунитета и цитокинового статуса более подробно изучены при кишечных инфекциях бактериальной этиологии [7, 8]. Таким образом, **целью исследования** явилось определение этиологической структуры вирусных диарей, выявление изменений со стороны гуморального иммунитета и цитокинового статуса у детей на фоне кишечных инфекций вирусной природы.

Материал и методы. Работа проводилась на базе инфекционного боксированного отделения кишечных инфекций ОБУЗ «Областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» г. Курска. Под нашим наблюдением находилось 60 детей в возрасте от 1 до 5 лет, проходивших стационарное лечение в отделении кишечных инфекций в 2015—2016 гг. — 34 мальчика (56,7%) и 26 девочек (43,3%). Критериями исключения из исследования было наличие у ребенка хронической соматической патологии, заболеваний иммунной системы, пищевой и лекарственной аллергии. Нами оценивались следующие клинические критерии: выраженность признаков желудочно-кишечной диспепсии (частота и характер стула, боли в животе и их интенсивность), повышение температуры тела (длительность и характер температурной кривой), длительность заболевания. Все дети проходили общеклиническое обследование: сбор жалоб, анамнез и осмотр в динамике. Лабораторно-инструментальное обследование включало общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, копрологическое исследование с оценкой выраженности воспалительных изменений по наличию слизи и крови в каловых массах, бактериологическое исследование кала на кишечную группу, кампилобактериоз, серологическое исследование (РПГА) с определением титра антител к дизентерийным и комплексному сальмонеллезному диагностикуму, определялась РНК астрo-, норо- и ротавирусов в копрофильтратах методом полимеразной цепной реакции, ультразвуковое исследование внутренних органов. Иммунологическое исследование включало определение уровня общих иммуноглобулинов М, G в сыворотке крови по методу Манчини и концентрацию IgAs в копрофильтратах методом радиальной иммунодиффузии. В сыворотке крови больных методом иммунно-ферментного анализа с помощью тест-систем производства «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия) определяли содержание цитокинов [интерлейкин 6 (ИЛ-6) и интерлейкин 10 (ИЛ-10)].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1 с использованием параметрического t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. После получения результатов обследования все дети были разделены на 3 группы: у 16 пациентов был выделен норовирус, у 28 — ротавирус, у 1 ребенка обнаружена ассоциация ротавируса и норовируса, у 15 детей не удалось идентифицировать инфекционный агент. Астровирусы не были выделены ни у одного ребенка. У всех детей были получены отрицательные результаты бактериологического исследования кала и отсутствие титров антител к шигеллам, сальмонеллам, иерсиниям. Это позволило исключить кишечную инфекцию бактериальной этиологии, вызванную облигатными патогенами у детей в исследуемых группах.

Особенности клинической картины кишечных инфекций у детей в зависимости от этиологического фактора представлены в *табл. 1*.

Клинические особенности течения острых кишечных инфекций в зависимости от этиологии

Диагностические критерии		Норовирусная инфекция (n=16)		Ротавирусная инфекция (n=28)		Острая кишечная инфекция неустановленной этиологии (n=15)	
		Абс.	Отн. (%)	Абс.	Отн. (%)	Абс.	Отн. (%)
Госпитализация на 1—3-и сут от начала заболевания		16	100	19	67,8	6	40
Госпитализация на 4—6-е сут от начала заболевания		0	0	9	33,2	9	60
Рвота	отсутствует	0	0	4	14,3	5	33,3
	1—4 раз в сут	2	12,5	21	75	9	60
	5—10 раз в сут	14	87,5	3	10,7	1	6,7
Жидкий стул	отсутствует	8	50	0	0	0	0
	1—4 раз в сут	8	50	14	50	8	53,3
	5—10 раз в сут	0	0	14	50	7	46,7
Средняя продолжительность пребывания в стационаре, дней		4,2±0,6 ³		5,4±1,2 ³		9,2±1,8 ^{1,2}	

Примечание: ^{1,2,3} — надстрочным индексом указан номер группы, различия с которой достоверны ($p \leq 0,05$).

В группе больных с норовирусной инфекцией регистрировалось бурное начало заболевания (в 100% случаев дети госпитализировались в первые трое суток от начала заболевания), преобладали симптомы желудочной диспепсии (рвота от 5 до 10 раз у 87,5% пациентов). Жидкий стул от 1 до 5 раз регистрировался у 50% больных, а у 50% детей жидкого стула не было вообще. При этом в общем анализе крови значительных отклонений от нормы не наблюдалось. Общее количество лейкоцитов составило $6,8 \pm 1,2 \times 10^9/\text{л}$. Воспалительные изменения при микроскопии кала в виде незначительного количества слизи зарегистрированы у 2 (12,5%) больных. У пациентов с ротавирусной инфекцией также преобладало острое начало заболевания, однако порядка 1/3 детей (9 человек) были госпитализированы позже 3-го дня болезни. У 86% детей в первые дни заболевания регистрировалась повторная рвота (у 73% от 1 до 5 раз, у 13% — более 5 раз), а у 14% рвоты не было. С момента госпитализации основной жалобой пациентов был жидкий стул, у 26% больных в стуле регистрировались патологические примеси в виде слизи. Интенсивность диарейного синдрома была различной; так, у 50% пациентов частота стула в первые дни заболевания была 7 раз и более. У 32% — от 5 до 10 раз в сут, а у 18% — от 1 до 3 раз в сут. У 6 (21%) детей с ротавирусной инфекцией развилось осложнение в виде экзикоза 2-й степени, что потребовало проведения инфузионной терапии. Все случаи осложненного течения ротавирусного гастроэнтерита регистрировались у детей младше 3 лет. Нормализация температуры тела и стула у 78,5% больных (22 пациента) происходила в первые четверо суток от момента госпитализации. В группе детей с неидентифицированным кишечным возбудителем начало заболевания было как острым (60%), так и постепенным (40%). В клинической картине заболевания преобладали симптомы кишечной диспепсии (у 100% детей). У 71% пациентов лихорадка была субфебрильной, а у 29% больных температура тела достигала фебрильных значений. Обращает на себя внимание поздняя нормализация стула; так, у 86% пациентов стул становился нормальным после

5-го дня от начала лечения. Помимо этого, у 53% детей регистрировались патологические примеси в стуле в виде комочков слизи, а у 40% — слизь с примесью крови, что свидетельствует о развитии симптомов колита. Среди пациентов этой группы средние показатели лейкоцитов крови составили $9,8 \pm 2,4 \times 10^9/\text{л}$. В данной группе пациентов, несмотря на отсутствие выделенного возбудителя, заболевание протекало в наиболее выраженной форме с вовлечением в патологический процесс тонкого и толстого кишечника.

Результаты приведенных иммунологических исследований представлены в табл. 2. Концентрации IgM и IgG были незначительно повышены во всех исследуемых группах. Достоверных различий по данным показателям получено не было, однако максимальные значения регистрировались в группе пациентов с неидентифицированным возбудителем. Максимальные значения IgAs зафиксированы у больных ротавирусной инфекцией [$(1,4 \pm 0,4)$ г/л], а минимальные — у детей с неустановленным возбудителем ОКИ [$(0,9 \pm 0,3)$ г/л].

Таблица 2

Изменения иммунологических показателей при острых кишечных инфекциях в зависимости от этиологии

Показатель	Норовирусная инфекция (n=16)	Ротавирусная инфекция (n=28)	Острая кишечная инфекция неустановленной этиологии (n=15)
IgM, г/л	1,8±0,3	2,2±0,4	2,4±0,3
IgG, г/л	9,2±0,4	9,6±0,6	10,4±0,8
IgAs, г/л	1,2±0,3	1,4±0,4	0,9±0,3
ИЛ-6, пкг/мл	10,5±1,1 ³	9,1±1,2 ³	16,2±0,8 ^{1,2}
ИЛ-10, пкг/мл	3,8±1,1	3,4±0,9	3,9±0,9

Примечание: ^{1,2,3} — надстрочным индексом указан номер группы, различия с которой достоверны ($p \leq 0,05$).

При исследовании цитокинового статуса зафиксировано значительное повышение содержания ИЛ-6 у пациентов с неустановленным возбудителем кишечной инфекции. При этом выявлены достоверные различия ($p \leq 0,05$) в содержании ИЛ-6 в данной

группе детей и больных норовирусной и ротавирусной инфекциями.

Выводы. Таким образом, нами был проведен анализ частоты и структуры вирусных диарей у детей в Курской области. Самой частой причиной кишечной инфекции вирусной этиологии является ротавирус, астровирусной инфекции не зарегистрировано. Значительное количество случаев кишечной инфекции так и остается нерасшифрованными. Наибольшие изменения со стороны иммунологических показателей, а именно, минимальные значения секреторного IgAs и максимальные концентрации провоспалительного цитокина (ИЛ-6) были зарегистрированы среди пациентов в группе с неидентифицированным этиологическим агентом. Вышеописанные клинико-лабораторные признаки, а также невозможность идентификации возбудителя инфекции рутинными методами позволяет предположить высокую вероятность участия анаэробной флоры в развитии патологического процесса в кишечнике.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Калущий, П.В. Анализ заболеваемости острыми кишечными инфекциями различных возрастных групп регионов с повышенным и фоновым уровнями напряженности геомагнитного поля / П.В. Калущий, О.А. Медведева, Л.Ю. Зайцева // Бюллетень Оренбургского научного центра УРО РАН. — 2012. — № 3. — С.9.
2. Мазанкова, Л.Н. Цитокиновый статус и эффективность иммунобиологической терапии при ротавирусной инфекции у детей / Л.Н. Мазанкова, Т.А. Чеботарева, И.Д. Майкова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. — 2014. — № 24. — С.6—13.
3. A non-foodborne norovirus outbreak among school children during a skiing holiday, Austria, 2007 / H.W. Kuo, D. Schmid, K. Schwarz [et al.] // When. Klin. Wochenschr. — 2009. — Vol. 121, № 3/4. — P.120—124.
4. Mechanisms of GII.4 Norovirus Persistence in Human Populations / L.C. Lindesmith, E.F. Donaldson, A.D. LoBue [et al.] // PLoS Medicine. — 2008. — Vol. 5. — P.269—290.
5. Этиологическая значимость ротавирусов, норовирусов и астровирусов в структуре острых кишечных инфекций у детей раннего возраста Новосибирска в период сезонного подъема заболеваемости / С.А. Боднев, В.В. Малеев, Е.В. Жираковская [и др.] // Инфекционные болезни. — 2008. — Т. 6, № 1. — С.61—64.
6. Горелов, А.В. Клинико-эпидемиологические особенности течения норовирусной инфекции у детей / А.В. Горелов, Е.А. Дорошина, А.Т. Подколзин // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2008. — Прил. 2 (22). — С.554.
7. Зайцева, Л.Ю. Клинико-иммунологические особенности течения острых кишечных инфекций у детей раннего возраста, проживающих на территории Курской магнитной аномалии / Л.Ю. Зайцева, П.В. Калущий // Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2006. — № 3-1. — С.66.
8. Калущий, П.В. Состояние прооксидантной системы и содержание цитокинов у детей при острых кишечных инфекциях различной этиологии / П.В. Калущий, Л.Ю. Зайцева, И.Г. Хмелевская // Современные проблемы науки и образования. — 2016. — № 6. — URL: <https://science-education.ru/pdf/2016/6/25470.pdf>
1. Kaluckij PV, Medvedeva OA, Zajceva LJ. Analiz zaboлеваemosti ostrymi kischechnymi infekcijami razlichnyh vozrastnyh grupp regionov s povыshennym i fonovym urovnjami naprjazhennosti geomagnitnogo polja [Analysis of the incidence of acute intestinal infections of various age groups of regions with elevated and basic levels of intensity of the geomagnetic field]. Bjulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra URO RAN [Bulletin of the Orenburg scientific center, Ural branch, Russian Academy of Sciences]. 2012; 3: 9.
2. Mazankova LN, Chebotareva TA, Majkova ID et al. Citokinovыj status i jeffektivnost' immunobiologicheskoy terapii pri rotavirusnoj infekcii u detej [Cytokine state and the efficacy of immunological therapy for rotavirus infection in children]. Jeffektivnaja farmakoterapija [Effective pharmacotherapy]. 2014; 24: 6-13.
3. Kuo HW, Schmid D, Schwarz K et al. A non-foodborne norovirus outbreak among school children during a skiing holiday, Austria, 2007. When Klin Wochenschr. 2009; 121 (3-4): 120-124.
4. Lindesmith LC, Donaldson EF, LoBue AD et al. Mechanisms of GII 4 Norovirus Persistence in Human Populations. PLoS Medicine. 2008; 5: 269-290.
5. Bodnev SA, Maleev VV, Zhirakovskaja EV et al. Jetiologicheskaja znachimost' rotavirusov, norovirusov i astrovirusov v strukture ostrыh kischechnыh infekcij u detej rannego vozrasta Novosibirsk v period sezonnogo pod#ema zaboлеваemosti [The etiological role of rotaviruses, noroviruses and astroviruses in the structure of acute intestinal infections in children of early age in Novosibirsk in the period of seasonal rise of morbidity]. Infekcionnye bolezni [Infectious diseases]. 2008; 6 (1): 61-64.
6. Gorelov AV, Doroshina EA, Podkolzin AT. Kliniko-jepidemiologicheskije osobennosti techenija norovirusnoj infekcii u detej [The clinical and epidemiological features of norovirus infection in children]. Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii [Bulletin of Russian military medical Academy]. 2008; 2 (22): 554.
7. Zajceva LJ, Kaluckij PV. Kliniko-immunologicheskije osobennosti techenija ostrыh kischechnыh infekcij u detej rannego vozrasta, prozhivajushhih na territorii Kurskoj magnitnoj anomalii [The clinical and immunological features of acute intestinal infections in children of early age living on the territory of the Kursk magnetic anomaly]. Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki [Bulletin of the Ural medical academic science]. 2006; 3 (1): 66.
8. Kaluckij PV, Zajceva LJ, Hmelevskaja IG. Sostojanie prooksidantnoj sistemy i soderzhanie citokinov u detej pri ostrыh kischechnыh infekcijah razlichnoj jetiologii [The state of the prooxidant system and the level of cytokines in children with acute intestinal infections of different etiology]. Sovremennыe problemy nauki i obrazovanija [Modern problems of science and education]. 2016; 6: <https://science-education.ru/pdf/2016/6/25470.pdf>

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ «АБИСИЛ» У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ БРОНХИТОМ

ЗАКИРОВА АЛЬФИЯ МИДХАТОВНА, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: azakirova@gmail.com
МОРОЗ ТАТЬЯНА БОРИСОВНА, канд. мед. наук, зав. детским стационаром ГАУЗ «Центральная клиническая больница № 18», Россия, 420073, Казань, ул. Рихарда Зорге, 2а, e-mail: azakirova@gmail.com
РАШИТОВ ЛЕНАР ФАРИДОВИЧ, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Минобрнауки РФ, Россия, 420018, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: rashlen@gmail.com
ФЕТИСОВА ТАТЬЯНА ГЕОРГИЕВНА, врач-неонатолог Университетской клиники ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Минобрнауки РФ, Россия, 420018, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: tatiananeon@mail.ru

Реферат. В настоящее время в связи с ростом устойчивости ряда возбудителей болезней к препаратам, полученным в процессе химического синтеза (в частности, к антибиотикам), а также нередко с развитием нежелательных лекарственных реакций на их применение внимание врачей и пациентов все чаще обращается к лекарственным веществам природного происхождения. **Цель исследования** — проследить терапевтический эффект методики и переносимость ингаляций с «Абисилом», представляющий собой набор терпенов, детьми на фоне острого бронхита относительно динамики клинических и лабораторных симптомов воспалительного процесса. **Материал и методы.** Под наблюдением находилось 50 детей с острым бронхитом в возрасте от 1 года до 7 лет (включительно), получавших стационарное лечение в детском отделении ГАУЗ ЦГКБ № 18 г. Казани. Ингаляции проводились ежедневно 2 раза в день в течение 10—15 мин курсом 7 дней через паровой ингалятор фирмы «B. Well». На одну ингаляцию использовалось 8 капель «Абисила». **Результаты и их обсуждение.** Нами изучена эффективность использования ингаляций с применением препарата «Абисил» (комплекс природных терпеноидов пихты сибирской) в комплексном лечении детей раннего возраста с острым бронхитом. **Заключение.** Разносторонние свойства «Абисила», а также результаты проведенных клинических наблюдений подтверждают многонаправленность терапевтического действия и высокую лечебную эффективность и безопасность препарата, что позволяет рекомендовать его для широкого применения в лечении острых бронхитов у детей.

Ключевые слова: дети, острый бронхит, терпеноиды, паровые ингаляции

Для ссылки: Опыт применения препарата растительного происхождения «Абисил» у детей с острым бронхитом / А.М. Закирова, Т.Б. Мороз, Л.Ф. Рашитов, Т.Г. Фетисова // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 2. — С. 34—39. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).34-39.

PLANT EXTRACT BASED MEDICATION «ABISIL» ADMINISTRATION EXPERIENCE IN CHILDREN WITH ACUTE BRONCHITIS

ZAKIROVA ALFIYA M., C. Med. Sci., associate professor of the Department of pediatrics of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: azakirova@gmail.com

MOROZ TATYANA B., C. Med. Sci., Head of Pediatric hospital of Central Clinical Hospital № 18, Russia, 420073, Kazan, Richard Zorge str., 2a, e-mail: azakirova@gmail.com

RASHITOV LENAR F., C. Med. Sci., associate professor, Head of the Department of emergency medicine and medical simulation of Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga) Federal University, Russia, 420018, Kazan, Kremlevskaya str., 18, e-mail: rashlen@gmail.com

FETISOVA TATYANA G., neonatologist of University clinic of Kazan (Volga) Federal University, Russia, 420018, Kazan, Kremlevskaya str., 18, e-mail: tatiananeon@mail.ru

Abstract. Nowadays, due to increasing pathogen resistance to synthetic medications (in particular, to antibiotics) and also due to often adverse drug reaction development, the attention of doctors and patients is being dragged to plant extract based medications. **Aim.** To trace the therapeutic effect and tolerability of the inhalation technique with «Abisil», which is a set of terpens, in children for acute bronchitis treatment with respect to the dynamics of clinical and laboratory symptoms of the inflammatory process. **Material and methods.** 50 children with acute bronchitis aged from 1 to 7 years (inclusive) hospitalized to the children department of the State Sanitary Epidemiologic Service of the Central Clinical Hospital № 18 in Kazan were placed under observation. Inhalations were carried out daily 2 times a day for 10—15 minutes with a course of 7 days via steam inhaler by «B. Well». 8 drops of «Abisil» were used for each inhalation. **Results and discussion.** The effectiveness of the inhalations with the use of the drug «Abisil» (a complex of natural terpenoids of Siberian fir) in the complex treatment of infants with acute bronchitis was studied. **Conclusion.** Versatile properties of «Abisil», as well as the results of clinical observations confirm multidirectional therapeutic effect and safety of the drug, which allows us to recommend it for widespread use in treatment of acute bronchitis in children. **Key words:** children, acute bronchitis, terpenoid, steam inhalations.

For reference: Zakirova AM, Moroz TB, Rashitov LF, Fetisova TG. Plant extract based medication «Abisil» administration experience in children with acute bronchitis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (2): 34—39. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).34-39.

Актуальность. В настоящее время внимание врачей и пациентов все чаще обращается к лекарственным веществам природного происхождения в связи с ростом устойчивости ряда возбудителей болезней к препаратам, полученным в процессе химического синтеза (в частности, к антибиотикам), а также нередко с развитием нежелательных лекарственных реакций на их применение. Как известно, широкую распространенность эфирные масла получили еще в Средние века, однако в настоящее время многие исследователи проявляют интерес к ним, выявляя перспективные новые качества [1, 2]. В процессе производства в результате перегонки получают сложные по составу эфирные масла, содержащие физиологически действующие активные вещества (терпены и терпеноиды, ароматические соединения, спирты с их сложными эфирами и т.д.), которые придают им ценные свойства и обеспечивают разностороннее и мягкое действие на организм, более эффективное, чем действие каждого из них в отдельности [3, 4]. При этом каждый ингредиент, входящий в состав эфирного масла, обладает самостоятельным индивидуальным действием, часто усиливая активность других составляющих. Кроме того, препараты растительного происхождения обладают стойким терапевтическим эффектом и редко оказывают побочные действия [5, 6].

Эфирные масла, обладая, прежде всего, антибактериальной, противовирусной, фунгицидной, противовоспалительной и антиоксидантной активностью, созданы природой для защиты растений [7, 8, 9]. Общность обменных процессов растительных и животных клеток объясняет положительное влияние действующих веществ растений на живой организм, в частности человека, не причиняя ему вредного воздействия, который оказывают иногда некоторые синтетические препараты.

Среди лекарственных растений особое место принадлежит хвойным деревьям, которые по количественному содержанию и качественному составу природных биологически активных веществ (фитонцидов) многократно превосходят другие виды, широко распространенные в растительном мире [7, 10]. Хвойные деревья, как и другие растения, обладают поразительным разнообразием обмена веществ и способны синтезировать из углекислого газа, воды и неорганических веществ огромное количество самых различных соединений, а именно: смолянистые, бальзамические соединения, фитогормоны, витамины, азотсодержащие продукты, дубильные вещества, микроэлементы и т.д. Хвоя, почки, кора хвойных пород деревьев и их смолистые выделения содержат большой набор терпеноидных соединений с уникальными фармакологическими свойствами. Поэтому они являются перспективными природными источниками для получения высокоэффективных лекарственных препаратов, обладающих широким спектром фармакотерапевтического действия (антимикробное, болеутоляющее, противовоспалительное, ранозаживляющее, противоопухолевое, иммуномодулирующее, общеукрепляющее и др.) [11, 12]. В связи с этим они находят достойное применение в современной медицине при лече-

нии сердечно-сосудистых заболеваний, болезней верхних дыхательных путей, мочеполовых органов, гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей и кожи [13]. Исследованиями ряда авторов показано, что соединения терпеноидной структуры являются наиболее активно действующими и играют важную роль в жизнедеятельности растений [14, 15, 16, 17]. Их формирование проходило в процессе эволюции в условиях взаимодействия растительного организма с окружающей средой. Так, загадочную силу, исходящую от хвойных деревьев, люди ощущали с давних пор, а сами хвойные деревья были объектом поклонения у многих народов.

В связи с вышеизложенным возникает необходимость отбора из природной флоры перспективных лекарственных растений, обладающих высоким потенциалом синтеза и накопления биологически активных веществ, а также проявляющих разностороннюю лечебную активность.

Цель исследования — проследить терапевтический эффект методики и переносимость ингаляций с «Абисилом» детьми на фоне острого бронхита относительно динамики клинических и лабораторных симптомов воспалительного процесса.

Материал и методы. Данное исследование проводилось в строгом соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (WMA, 1964) и Декларации о политике в области обеспечения прав пациентов в Европе (WHO/EURO, 1994). В исследовании применялся новый высокоэффективный препарат «Абисил», представляющий собой набор терпенов (регистрационный номер ЛС 003339/02 от 17.10.2008).

Критерии включения. Под наблюдением находилось 50 детей с острым бронхитом в возрасте от 1 года до 7 лет (включительно), получавших стационарное лечение в детском отделении ГАУЗ ЦГКБ № 18 г. Казани.

Основную группу составили 25 детей, получавших паровые ингаляции с «Абисилом». В группу сравнения вошли 25 пациентов, получавших общепринятое лечение острого бронхита. У всех пациентов (родителей) получено информированное согласие на применение препарата.

Средний срок пребывания больных в стационаре составил $(8 \pm 2,2)$ дня, что согласуется с медико-экономическими стандартами. Для выявления этиологического фактора всем детям в возрасте с 1 до 4 лет проведена ПЦР-диагностика и бактериологический анализ мазка из зева, пациентам с 4 до 7 лет — микроты. Лабораторные исследования оценивались нами в динамике дважды: при поступлении и при клиническом выздоровлении. Всем детям проводилась общепринятая терапия с применением муколитических средств (ингаляции с амброксолом), а при наличии синдрома бронхиальной обструкции в терапию включали бронходилататоры (ингаляции с беродуалом и ипратропия бромидом). Кроме того, широко использовались лечебная физкультура и массаж грудной клетки. Эффективность терапии острого бронхита у детей обеих групп оценивалась по клиническим параметрам, динамике лабораторных и инструментальных показателей.

Критерии исключения. Наличие противопоказаний к физиотерапии.

Статистическая обработка данных проводилась с исчислением количественных данных в виде абсолютных (n , N), относительных (%) и средних значений (M), стандартного отклонения (SD). По результатам исследования проверка статистических гипотез проводилась при уровне значимости (p -ошибке), равном 0,05.

Результаты и их обсуждение. Состояние всех пациентов при поступлении оценивалось как среднетяжелое: регистрировались признаки интоксикации, респираторного синдрома; физикальные и рентгенологические изменения в легких соответствовали острому бронхиту.

Оценивая этиологический фактор по структуре возбудителя острого бронхита можно говорить о том, что выборки обследованных детей были идентичны по спектру возбудителей и близки по их процентному соотношению внутри группы (табл. 1).

Таблица 1

Спектр возбудителей острого бронхита у обследованных детей до и после лечения препаратом «Абисил»

Наименование	До лечения	После лечения
	N (ДНК обнаружена), КОЕ/г	N (ДНК обнаружена), КОЕ/г
Вирус Эпштейн — Барра	19	0
<i>Escherichia coli</i>	10^4	Отсутствует- 10^3
<i>Staphylococcus aureus</i>	10^3 — 10^6	Отсутствует- 10^3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10^3	Отсутствует- 10^3
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	10^3	Отсутствует- 10^3
<i>Streptococcus pyogenes</i> (гр.А)	10^5	Отсутствует- 10^3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10^5	Отсутствует- 10^3
<i>Streptococcus viridans</i>	10^3	Отсутствует- 10^3

В курс терапии детей основной группы с первого дня пребывания в стационаре были включены сеансы ингаляций с «Абисилом». Ингаляции проводились ежедневно 2 раза в день в течение 10—15 мин

курсом 7 дней через паровой ингалятор фирмы «B. Well». На одну ингаляцию использовалось 8 капель «Абисила», что показалось нам достаточно экономичным методом лечения (рис. 1, 2). Можно оставлять ингалятор в помещении для его насыщения парами «Абисила».

Сравнительная характеристика динамики клинических симптомов в зависимости от характера проводимой терапии представлена на рис. 3.

Так, клинические наблюдения, проведенные у детей основной группы, выявили благоприятное влияние паровых ингаляций с «Абисилом» на динамику течения воспалительного процесса. Анализ представленных данных показал, что синдром интоксикации в основной группе у большинства детей купировался уже на 2-й день, тогда как в группе сравнения лишь на 5—6-й день заболевания. Кроме того, при терапии с использованием паровых ингаляций отмечалось сокращение длительности респираторного синдрома более чем в 1,5 раза [$(3,8 \pm 1,3)$ дня], а регресс сухого навязчивого кашля фиксировался в среднем на 3-й ($3,3 \pm 0,9$) день госпитализации, тогда как в группе сравнения только на 6-й ($6,4 \pm 1,2$) день ($p < 0,05$). Быстрый регресс сухого навязчивого кашля на фоне проводимых ингаляций с «Абисилом» позволил нам сделать вывод, что препарат обладает выраженной муколитической активностью и способствует скорейшему разжижению и выведению мокроты при бронхитах у детей. К концу лечения при проведении ПЦР-диагностики не было зарегистрировано ни одного случая обнаружения ДНК вируса Эпштейн — Барра, а бактериологический анализ показал достоверное снижение уровня патогенов, отмеченное до лечения или их отсутствие.

Купирование клинических симптомов у детей основной группы сопровождалось более благоприятными сдвигами показателей гемограммы и характеризовалось достоверным ($p < 0,05$) снижением активности воспалительного процесса по основным параметрам уже к 5-му дню (табл. 2). При этом к 7-му дню у всех детей, независимо от проводимого лечения, отмечалась нормализация показателей периферической крови по основным показателям.



Рис. 1. Разведение препарата «Абисил». Подготовка ингалятора

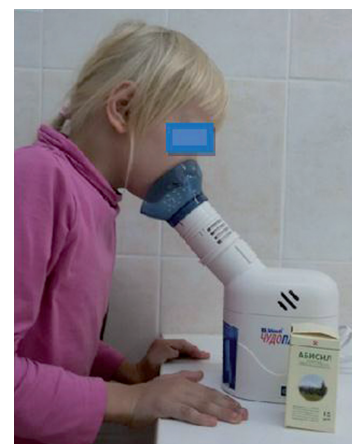


Рис. 2. Сеанс ингаляции

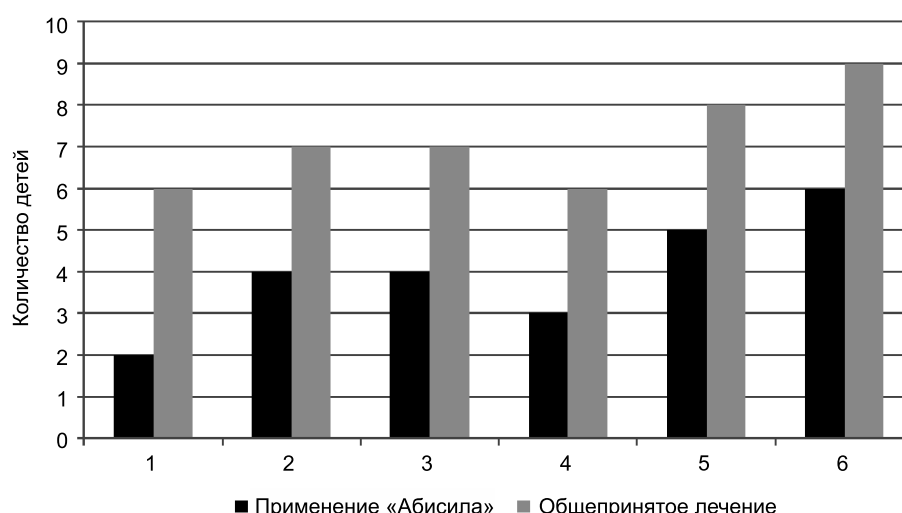


Рис. 3. Динамика клинических признаков острого бронхита у детей на фоне проводимой терапии. Наименование параметров:

1 — синдром интоксикации; 2 — бронхообструктивный синдром; 3 — респираторный синдром; 4 — наличие сухого навязчивого кашля; 5 — корочечный перкуторный звук; 6 — дыхание жесткое

Т а б л и ц а 2

Динамика показателей гемограммы у детей с острым бронхитом на фоне терапии

Параметры	Основная группа (n=25)				Группа сравнения (n=25)			
	1-й день		7-й день		1-й день		7-й день	
	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.
Снижение гемоглобина	2	1	0	0	0	0	0	0
Лейкоцитоз	64	29	4	2*	56	31	29	16
Нейтрофилез	69	31	6,7	3*	69	38	38	21
Палочкоядерный сдвиг	62	28	2	1*	62	34	25	14
Лимфопения	13	6	0	0	16	9	11	6
Лимфоцитоз	2	1	0	0	2	1	2	1
Ускорение СОЭ	84	38	6,7	3*	78	43	45	25

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении показателей гемограммы в исследуемых группах к 7-му дню терапии.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что включение ингаляций с «Абисилом» в комплексную терапию острых бронхитов у детей раннего возраста ускоряет сроки регрессии клинической симптоматики, значительно снижает титр патогенных возбудителей, уменьшает медикаментозную нагрузку на ребенка, сокращает длительность его пребывания в стационаре с 10 до 7 дней и, соответственно, экономические затраты на лечение, в среднем превышающие 4,7 тыс. руб. (1592,9 руб. — 1 койко-день) на одного пациента. Безусловным преимуществом ингаляций с «Абисилом» является его доступность, безопасность применения и отсутствие нежелательных лекарственных реакций (в наших исследованиях не зарегистрировано ни одного).

Таким образом, паровые ингаляции с «Абисилом», по нашему мнению, могут быть включены в комплексную терапию детей с острым бронхитом. Набор терпенов в препарате «Абисил» оказывает на организм широкий спектр фармакологических воздействий, среди которых иммуномодулирующее, антибактериальное, противовоспалительное и т.д.

Выводы:

1. Широкий спектр фармакологически значимых эффектов препарата (антимикробный, противовос-

палительный, иммуномодулирующий), по нашему мнению, обусловлен синергичным действием всего комплекса природных терпеноидов пихты сибирской.

2. Препарат нетоксичен и не имеет побочных эффектов. Осложнений от применения «Абисила» не зарегистрировано, во всех случаях отмечалась его хорошая переносимость.

3. Разносторонние свойства «Абисила», а также результаты проведенных клинических наблюдений подтверждают многонаправленность терапевтического действия и высокую лечебную эффективность препарата, что позволяет рекомендовать его для широкого применения в лечении острых бронхитов у детей.

Прозрачность исследования. Исследование спонсировалось компанией ООО «ИНИТИУМ-ЭДВАНС». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Essential oils loaded in nanosystems: a developing strategy for a successful therapeutic approach / A.R. Bilia, C. Guccione, B. Isacchi [et al.] // *Evid. Based Complement Alternat. Med.* — 2014. — P.651593.
2. Aromatherapy and essential oils for health professionals (PDQ®) / National Cancer Institute. — 2014. — URL: <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/aromatherapy-pdq>
3. *Basre, K.H.* Handbook of Essential Oils: Science, Technology, and Applications / K.H. Basre, G. Buchber. — Boca Raton, Fla: Taylor and Francis Group, 2010. — 994 p.
4. Булгакова, В.А. Композиция натуральных эфирных масел: место в профилактике и комплексной терапии острых респираторных инфекций у детей / В.А. Булгакова // *Фарматека*. — 2016. — № 4. — С.14—20.
5. Antidepressant-like Effect of l-perillaldehyde in Stress-induced Depression-like Model Mice through Regulation of the Olfactory Nervous System / N. Ito, T. Nagai, T. Oikawa [et al.] // *Evid. Based Complement Alternat. Med.* — 2011. — P.512697.
6. Effect of eucalyptus oil inhalation on pain and inflammatory responses after total knee replacement: a randomized clinical trial / Y.S. Jun, P. Kang, S.S. Min [et al.] // *Evid. Based Complement Alternat. Med.* — 2013. — P.502727.
7. *Buckle, J.* Clinical Aromatherapy: Essential Oils in Practice / J. Buckle // Elsevier Health Sciences. — 2014. — 214 p.
8. Essential oils of aromatic plants with antibacterial, antifungal, antiviral, and cytotoxic properties-an overview / J. Reichling, P. Schnitzler, U. Suschke, R. Salier // *Forsch Komplementmed.* — 2009. — Vol. 16. № 2. — P.79—90.
9. *Sadlon, A.E.* Immune-modifying and antimicrobial effects of Eucalyptus oil and simple inhalation devices / A.E. Sadlon, D.W. Lamson // *Alternative Medicine Review.* — 2010. — Vol. 15, № 1. — P.33—47.
10. Composition, antimicrobial and antioxidant activities of seven essential oils from the North American boreal forest / B. Poaty, J. Lahlah, F. Porqueres, H. Bouafif // *World J. Microbiol. Biotechnol.* — 2015. — Vol. 31, № 6. — P.907—919.
11. *Лацерус, Л.А.* Абисил: опыт и показания клинического применения / Л.А. Лацерус, А.Ф. Пинигин, Н.М. Пинигина. — М., 2010. — 53 с.
12. *Степень, Р.А.* Летучие терпеноиды сосновых лесов / Р.А. Степень, С.М. Репях. — Красноярск: СибГТУ, 1998. — 406 с.
13. *Новожилов, А.А.* Опыт применения препарата «Абисил» для местного лечения ран у больных с хирургической инфекцией / А.А. Новожилов, В.С. Матушкин, Б.Б. Родивилов // Актуальные проблемы оказания специализированной медицинской помощи в условиях стационара и применение стационарозамещающих технологий: тез. докл. науч.-практ. конф. — М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2009. — С.54—55.
14. *Лацерус, Л.А.* Эффективность лечения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей препаратом «Абисил-1»: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Лацерус Людмила Анатольевна; Иркутский гос. ин-т усовершенствования врачей. — М., 1999. — 23 с.
15. *Даниленко, В.Ф.* Препараты из пихты и их применение в лечебной практике / В.Ф. Даниленко, М.С. Хорук. — Хабаровск, 1989. — 63 с.
16. *Кинтя, П.К.* Терпеноиды растений / П.К. Кинтя, Ю.М. Фадеев, Ю.А. Акимов. — Кишинев: Штиинц, 1990. — 151 с.
17. Лекарственные растения как средства дополнительной терапии для лечения опухолей / Е.Н. Амосова, Е.П. Зу-

ева, Т.Г. Разина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2003. — № 2. — С.24—34.

REFERENCES

1. Bilia AR, Guccione C, Isacchi B, Righeschi C, Firenzuoli F, Bergonzi MC. Essential oils loaded in nanosystems: a developing strategy for a successful therapeutic approach. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014; 651593.
2. National Cancer Institute. Aromatherapy and essential oils for health professionals (PDQ®). 2014; <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/aromatherapy-pdq>
3. Basre KH, Buchber G. Handbook of Essential Oils: Science, Technology, and Applications. Boca Raton, Fla: Taylor and Francis Group. 2010; 994 p.
4. Bulgakova VA. Kompozicija natural'nyh jefirnyh masel: mesto v profilaktike i kompleksnoj terapii ostryh respiratornyh infekcij u detej [The composition of natural essential oils: a place in the prevention and comprehensive therapy of acute respiratory infections in children]. *Farmateka [Pharmateka]*. 2016; 4: 14-20.
5. Ito N, Nagai T, Oikawa T, Yamada H, Hanawa T. Antidepressant-like Effect of l-perillaldehyde in Stress-induced Depression-like Model Mice through Regulation of the Olfactory Nervous System. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011; 512697.
6. Jun YS, Kang P, Min SS, Lee JM, Kim HK, Seol GH. Effect of eucalyptus oil inhalation on pain and inflammatory responses after total knee replacement: a randomized clinical trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 502727.
7. Buckle J. Clinical Aromatherapy: Essential Oils in Practice. Elsevier Health Sciences. 2014; 214 p.
8. Reichling J, Schnitzler P, Suschke U, Salier R. Essential oils of aromatic plants with antibacterial, antifungal, antiviral, and cytotoxic properties-an overview. *Forsch Komplementmed.* 2009; 16 (2): 79-90.
9. Sadlon AE, Lamson DW. Immune-modifying and antimicrobial effects of Eucalyptus oil and simple inhalation devices. *Alternative Medicine Review.* 2010; 15 (1): 33-47.
10. Poaty B, Lahlah J, Porqueres F, Bouafif H. Composition, antimicrobial and antioxidant activities of seven essential oils from the North American boreal forest. *World J Microbiol Biotechnol.* 2015; 31 (6): 907-919.
11. Lacerus LA, Pinigin AF, Pinigina NM. Abisil: opyt i pokazaniya klinicheskogo primeneniya [Abisil: experience and indications of clinical use]. Moskva. 2010; 53 p.
12. Stepen' RA, Repjah SM. Letuchie terpenoidy sosnovykh lesov. Krasnojarsk. 1998; 406 p.
13. Novozhilov AA, Matushkin VS, Rodivilov BB. Opyt primeneniya preparata «Abisil» dlya mestnogo lecheniya ran u bol'nykh s hirurgicheskoy infekciej [Experience of application of the drug «Abisil» for local treatment of wounds in patients with surgical infection]. Aktual'nye problemy okazaniya specializirovannoj medicinskoj pomoshhi v uslovijah stacionara i primenenie stacionarozameshchajushhih tehnologij: tezisy [Actual problems of rendering specialized medical care in a hospital environment and the use of stationary substitution technologies: abstracts]. Moskva: GVKG imeni NN Burdenko [Moscow: GVKG them NN Burdenko]. 2009; 54-55.
14. Lacerus LA. Jefferktivnost' lecheniya gnojno-vospalitel'nyh zabolevanij mjagkih tkanej preparatom «Abisil» (jeksperimental'no-klinicheskoe issledovanie) [Efficiency of treatment of pyoinflammatory diseases of soft tissues with the drug «Abisil» (experimental and clinical study)]. Moskva [Moscow]. 1999; 23 p.
15. Danilenko VF, Horuk MS. Preparaty iz pihty i ih primenenie v lechebnoj praktike [Preparations from fir and their

application in medical practice]. Habarovsk [Khabarovsk]. 1989; 63 p.

16. Kintja PK, Fadeev JuM, Akimov JuA. Terpenoidy rastenij [Terpenoids of plants]. Kishinev: «Shtikinco» [Chisinau: «Shtikintso»]. 1990; 151 p.

17. Amosova EN, Zueva EP, Razina TG et al. Lekarstvennye rastenija kak sredstva dopolnitel'noj terapii dlja lechenija opuholej [Medicinal plants as a means of additional therapy for the treatment of tumors]. Bjull jeksper biol i med [Bul Expert Biol and honey]. 2003; 2: 24-34.

© И.В. Король, Л.А. Иванова, 2017

УДК 616.12-018.2-007.17-085.2/.3

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).39-43

КОМБИНИРОВАННАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В СОЧЕТАНИИ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

КОРОЛЬ ИННА ВЛАДИМИРОВНА, ассистент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7-918-414-44-19, e-mail: innakorol1@mail.ru
ИВАНОВА ЛЮДМИЛА АЛЕКСАНДРОВНА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7-988-242-13-90, e-mail: endocrinkgmu@mail.ru

Реферат. Цель исследования — изучить эффективность комбинированной медикаментозной терапии у больных с дисплазией соединительной ткани в сочетании с инсулинорезистентностью. **Материал и методы.** В исследование включены 69 пациентов [средний возраст — $(31,1 \pm 2,8)$ года] с дисплазией соединительной ткани в сочетании с инсулинорезистентностью, которые были распределены на основную ($n=42$) и контрольную ($n=27$) группы. В течение 6 мес больные основной группы принимали магния оротат (2000—3000 мг/сут) и тиоктовую кислоту (600 мг/сут), пациенты контрольной группы получали магния оротат (2000—3000 мг/сут). Изучали влияние терапии на течение синдрома вегетативной дисфункции, частоту нарушений ритма и проводимости сердца, частоту маркеров дисплазии сердца. Больным проводили оценку вегетативного статуса, стандартную электрокардиографию покоя, эхокардиографию, лабораторные исследования исходно и через 6 мес лечения.

Результаты и их обсуждение. У больных с дисплазией соединительной ткани в сочетании с инсулинорезистентностью через 6 мес лечения магнием оротатом и тиоктовой кислотой получено существенное уменьшение частоты и выраженности синдрома вегетативной дисфункции, снижение частоты эпизодов нарушения ритма сердца, уменьшение частоты и выраженности маркеров дисплазии сердца относительно исходных показателей.

Заключение. У больных с дисплазией соединительной ткани в сочетании с инсулинорезистентностью рекомендовано назначать комбинированную терапию препаратами магния оротата и тиоктовой кислоты с целью коррекции эндокринной и соединительнотканной патологии.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, инсулинорезистентность.

Для ссылки: Король, И.В. Комбинированная медикаментозная терапия дисплазии соединительной ткани в сочетании с инсулинорезистентностью / И.В. Король, Л.А. Иванова // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 2. — С.39—43. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).39-43.

COMBINED DRUG THERAPY OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA CONCURRENT WITH INSULIN RESISTANCE

KOROL INNA V., assistant of professor of the Department of endocrinology of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7-918-414-44-19, e-mail: innakorol1@mail.ru

IVANOVA LYUDMILA A., D. Med. Sci, professor, Head of the Department of endocrinology of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7-988-242-13-90, e-mail: endocrinkgmu@mail.ru

Abstract. Aim. Effectiveness of combined drug therapy in patients with connective tissue dysplasia in combination with insulin resistance was studied. **Material and methods.** The study included 69 patients [mean age $(31,1 \pm 2,8)$ years] with connective tissue dysplasia in combination with insulin resistance. They were divided into main ($n=42$) and control ($n=27$) clinical groups. During 6 months the patients of the main group were taking magnesium orotate (2000—3000 mg/day) and thioctic acid (600 mg/day). The patients from control group were receiving Magnesium orotate (2000—3000 mg/day). We have studied the effect of therapy on the course of autonomic dysfunction syndrome, the frequency of arrhythmias and heart conduction and rate disorders as well as dysplasia markers. Vegetative status evaluations, standard electrocardiogram at rest, echocardiography as well as laboratory tests were performed at baseline and after 6 months of treatment. **Results and discussion.** The patients with connective tissue dysplasia combined with insulin resistance presented with significant decrease in the incidence and severity of autonomic dysfunction syndrome, heart rhythm disorders, as well as heart dysplasia markers revealing after 6 months of treatment with magnesium orotate and thioctic acid comparing to the baseline. **Conclusion.** Combined therapy with magnesium orotate and thioctic acid can be recommended for the patients with connective tissue dysplasia in combination with insulin resistance in order to assure endocrine and connective tissue disease correction.

Key words: connective tissue dysplasia, insulin resistance.

For reference: Korol IV, Ivanova LA. Combined drug therapy of connective tissue dysplasia concurrent with insulin resistance. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (2): 39—43. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).39-43.

Введение. Последние 30 лет уделяется все больше внимания дисплазии соединительной ткани (ДСТ), обусловленного ее прогрессирующей частотой в популяции, существенным негативным влиянием на здоровье детей и взрослых. Кардиальные осложнения ДСТ, во многом определяющие прогноз пациента, развиваются чаще всего на фоне первичного пролапса митрального клапана (ПМК) и коррелируют со степенью выраженности его митральной регургитации (МР) и миксоматозной дегенерации (МД) [1, 2]. Выявлено отрицательное влияние инсулинорезистентности (ИР) на течение ДСТ. Так, ИР у больных с ДСТ существенно усугубляет течение синдрома вегетативной дисфункции (ВД), учащает эпизоды синусовой тахикардии, удлинённого интервала QT, желудочковой экстрасистолии, способствует повышению частоты ПМК I степени и увеличению его глубины [3]. В доступной литературе не найдено исследований, направленных на оптимизацию лечения данной сочетанной патологии, поэтому изучение эффективности комбинированной медикаментозной терапии ДСТ в сочетании с инсулинорезистентностью представляется оправданным и актуальным.

Цель исследования — изучить эффективность комбинированной медикаментозной терапии у больных с ДСТ в сочетании с инсулинорезистентностью.

Материал и методы. В исследование (после подписания добровольного информированного согласия и одобрения этического комитета) были включены 69 пациентов с ДСТ в сочетании с ИР [средний возраст (31,1±2,8) года], которые были распределены на 2 группы — основную (n=42) и контрольную (n=27). Больные основной группы принимали комбинацию магния оротата (2000—3000 мг/сут) и тиоктовой кислоты (600 мг/сут), а пациенты контрольной группы получали монотерапию магнием оротатом (2000—3000 мг/сут). Для определения влияния терапии на выраженность синдрома ВД, частоту нарушений ритма и проводимости сердца, частоту признаков дисплазии сердца проводились оценка вегетативного статуса, стандартная электрокардиография (ЭКГ) покоя, эхокардиография (ЭхоКГ), лабораторные исследования исходно и через 6 мес лечения.

Критериями включения в исследование считали наличие ДСТ, подписание информированного согласия. Критериями исключения из исследования были возраст больных младше 18 и старше 60 лет, вторичные пролапсы клапанов сердца, вторичная дилатация корня аорты, ишемическая болезнь сердца, ревматическая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, онкологические заболевания, злоупотребление алкоголем и (или) наркотиками, отказ пациента от исследования.

ДСТ диагностировалась путем выявления определенных жалоб, данных анамнеза, анализа медицинской документации для верификации заболеваний, характерных для данной патологии. Проводили антропометрическое исследование [рост, вес, соотношение окружности талии (ОТ, см) к окружности бедер (ОБ, см)], клинический осмотр для выявления внешних признаков системного вовле-

чения соединительной ткани (костных, суставных, эктодермальных, мышечных), диагностику синдрома гипермобильности суставов (по Р. Beighton) [4]. Для верификации патологии сердечно-сосудистой системы проводили измерение пульса и артериального давления (АД) (в трех положениях), аускультацию сердца, стандартную ЭКГ покоя в 12 отведениях на электрокардиографе «Shiller AT-1» (Швейцария), ЭхоКГ на ультразвуковом аппарате «Combison-420» (Австрия). Проводили рентгенографию органов грудной клетки и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, малого таза и почек для исключения висцеральных маркеров. Для диагностики первичного ПМК и диспластических фенотипов использовали критерии, рекомендованные Всероссийским научным обществом кардиологов в 2012 г. [5].

Всем обследуемым исходно и через 6 мес терапии был проведен пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с глюкозой весом 75 г с определением уровня инсулина натощак и через 1 ч. Глюкоза плазмы венозной крови [референсный интервал (РИ) составил 3,9—5,9 ммоль/л] определялась глюкозооксидазным методом с помощью реагентов «Sentinel Diagnostics» (Италия) на анализаторе «Konelab» («Thermo Fisher Scientific», Финляндия). Инсулин плазмы крови (РИ — 3,0—25,0 мкЕд/мл) исследовался посредством иммуноферментного метода реактивами ELECSYS Insulin аппаратом «Roche Diagnostics Cobas e 411» («Roche», Швейцария). ИР определяли по формуле: $HOMA\ IR = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} : 22,5$. Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) (РИ — 4,0—6,0%) в цельной крови определяли методом жидкостной хроматографии набором реактивов и калибраторов для анализатора «D-10™» («Био-Рад Инк., Геркулес», США). Критериями диагностики ИР считали индекс $HOMA\ IR \geq 2,7$ при нормальном уровне гликемии, ОТ более 80 см у женщин и ОТ более 94 см у мужчин, папиллярно-пигментная дистрофия кожи (acanthosis nigricans). Всем больным проводили оценку вегетативного статуса согласно опроснику А.М. Вейна (2000) [6] и подсчету индекса Кердо [$ИК = (1 - ДАД / ЧСС) \times 100$, где ИК — индекс Кердо, ДАД — величина диастолического АД, ЧСС — частота сердечных сокращений в 1 мин].

Результаты, полученные в ходе исследования, обрабатывали с помощью пакета программы Statistica 6.0. Сравнение полученных результатов в связанных совокупностях, представленных в виде средних величин ± ошибка средней ($M \pm m$), определяли с помощью Т-критерия Уилкоксона в виде качественных признаков — χ^2 для теста Мак-Немара. Достоверными считали полученные значения при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Исходные демографические, клинические и лабораторные показатели в сравниваемых группах оказались сопоставимыми, в связи с чем объяснялись изменения показателей в динамике влиянием медикаментозной терапии. Через 6 мес лечения в основной группе нормализовался уровень базального инсулина, уменьшились значения стимулированного инсулина

и индекса HOMA-IR ($p<0,05$), а уровень магния в сыворотке крови нормализовался в обеих группах ($p<0,05$).

Эффективность лечения в течение 6 мес магнием оротатом и тиоктовой кислотой больных с ДСТ и ИР в отношении синдрома ВД представлена на рисунке.

Через 6 мес лечения больных с ДСТ в сочетании с ИР получено существенное снижение частоты синдрома ВД на 33,3% в основной (χ^2 теста Мак-Немара — 9,333; $p<0,01$) и контрольной (χ^2 теста Мак-Немара — 6,0; $p<0,05$) группах. Также в динамике уменьшилась выраженность ВД (по А.М. Вейну) с $(38,55\pm 0,68)$ до $(27,33\pm 0,85)$ балла (Т-критерий Уилкоксона — 0; $p<0,01$) в основной группе и с $(38,11\pm 1,14)$ до $(30,85\pm 1,56)$ балла (Т-критерий Уилкоксона — 20,5; $p<0,01$) в контроле, снизилось среднее значение ИК в основной группе с $(16,09\pm 1,49)$ до $(9,91\pm 1,06)$ балла (Т-критерий Уилкоксона — 170; $p<0,01$), а в контрольной — с $(18,0\pm 1,79)$ до $(10,0\pm 1,27)$ балла (Т-критерий Уилкоксона — 50; $p<0,01$) относительно исходных значений.

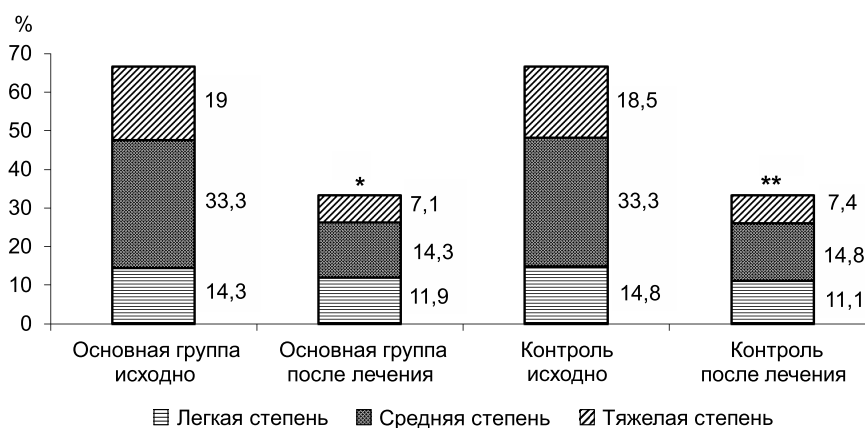
Результаты влияния комбинированной терапии у больных с ДСТ и ИР на частоту эпизодов наруше-

ний ритма и проводимости сердца представлены в табл. 1.

Результаты влияния комбинированной терапии у больных с ДСТ и ИР на признаки дисплазии сердца представлены в табл. 2.

Из табл. 1 следует, что через 6 мес терапии препаратами магния оротата и тиоктовой кислоты у больных с ДСТ в сочетании с ИР получено существенное снижение частоты эпизодов синусовой тахикардии, желудочковой экстрасистолии, удлиненного интервала QT, а в группе сравнения значительно снизилась частота эпизодов синусовой тахикардии по сравнению с исходными показателями. На основании данных табл. 2 можно сделать вывод, что в основной группе после лечения достоверно уменьшились частота и выраженность ПМК I степени, частота МД створок МК, а в контроле выявлено значимое уменьшение глубины ПМК I степени.

Мы полагаем, что эффективность терапии у больных с ДСТ и ИР обусловлена сочетанным действием препаратов магния оротата и тиоктовой кислоты. Доказано, что магниевый дефицит является основополагающим фактором в развитии синдрома ВД, аритмического синдрома, МД сердца [7, 8].



Частота и выраженность синдрома вегетативной дисфункции у больных с ДСТ в сочетании с ИР через 6 мес лечения магнием оротатом и тиоктовой кислотой (по сравнению с исходными показателями: * $p<0,01$, ** $p<0,05$)

Таблица 1

Динамика частоты нарушений ритма и проводимости сердца по данным ЭКГ покоя у больных с ДСТ в сочетании с инсулинорезистентностью через 6 мес лечения магнием оротатом и тиоктовой кислотой

Нарушения ритма и проводимости сердца	Основная группа (n=42)	Контрольная группа (n=27)	Основная группа (n=42)	Контрольная группа (n=27)
	Исходно		Через 6 мес	
Синусовая тахикардия, %	69,0 (n=29)	74,1 (n=20)	40,5 (n=17) ¹	48,1 (n=13) ²
Синусовая брадикардия, %	7,1 (n=3)	7,4 (n=2)	7,1 (n=3)	7,1 (n=2)
Предсердная экстрасистолия, %	35,7 (n=15)	40,7 (n=11)	16,7 (n=7)	18,5 (n=5)
Желудочковая экстрасистолия, %	45,2 (n=19)	33,3 (n=8)	23,8 (n=10) ³	22,2 (n=6)
Мерцательная аритмия, %	7,1 (n=3)	3,7 (n=1)	7,1 (n=3)	3,7 (n=1)
Удлиненный интервал QT, %	64,3 (n=27)	66,7 (n=18)	33,3 (n=14) ⁴	44,4 (n=12)
БНПГ, %	38,0 (n=16)	33,3 (n=9)	28,6 (n=12)	25,9 (n=7)
AV-блокада, %	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)

Примечание. По сравнению с исходными показателями:

индекс¹ χ^2 Мак-Немара — 6,857; $p<0,01$; индекс² χ^2 Мак-Немара — 4,741; $p<0,05$; индекс³ χ^2 Мак-Немара — 3,857; $p<0,05$; индекс⁴ χ^2 Мак-Немара — 8,048; $p<0,01$.

Маркеры дисплазии сердца у больных с ДСТ в сочетании с ИР через 6 мес лечения магнием оротатом и тиоктовой кислотой

Маркер ДСТ сердца	Основная группа (n=42)	Контрольная группа (n=27)	Основная группа (n=42)	Контрольная группа (n=27)
	Исходно		Через 6 мес	
ПМК I степени, %	85,7 (n=36)	70,3 (n=19)	59,5 (n=25) ¹	48,1 (n=13)
Глубина ПМК I степени, мм	4,6±0,17	4,67±0,22	4,05±0,25 ²	4,26±0,28 ³
ПМК II степени, %	23,8 (n=10)	25,9 (n=7)	19,0 (n=8)	18,5 (n=5)
Глубина ПМК II степени, мм	8,02±0,12	7,89±0,24	7,86±0,22	7,8±0,18
МД I степени, %	52,4 (n=22)	40,7 (n=11)	31,0 (n=13)	25,9 (n=7)
МД II степени, %	2,4 (n=1)	3,7 (n=1)	2,4 (n=1)	3,7 (n=1)
МД (всего), %	54,8 (n=23)	44,4 (n=12)	33,3 (n=14) ⁴	29,6 (n=8)
МР I степени, %	71,4 (n=30)	55,6 (n=15)	50,0 (n=21)	40,7 (n=11)
МР II степени, %	38,0 (n=16)	40,7 (n=11)	28,6 (n=12)	25,9 (n=7)

Примечание. По сравнению с исходными показателями:

индекс¹ χ^2 Мак-Немара — 5,762; $p < 0,05$; ²Т-критерий Уилкоксона — 161; $p < 0,01$;

³Т-критерий Уилкоксона — 83; $p < 0,05$; индекс⁴ χ^2 Мак-Немара — 3,857; $p < 0,05$.

А инсулинорезистентность как адаптивный процесс развивается в ответ на тканевую гипоксию, которая часто имеет место у больных с ДСТ. При этом известно, что инсулин регулирует внутриклеточную концентрацию магния в миокарде, мышечной ткани, эритроцитах, тромбоцитах и лимфоцитах, поэтому ИР уменьшает транспортировку магния в клетки и тем самым усугубляет течение ДСТ. В свою очередь, дефицит магния способствует нарушению секреции инсулина и снижает чувствительность рецепторов к нему, что способствует формированию ИР. Поэтому применение комбинации магния оротата и тиоктовой кислоты у больных с ДСТ и ИР улучшает чувствительность к инсулину, снижает гиперинсулинемию, повышает концентрацию магния [9]. Инсулин обладает выраженным анаболическим эффектом, поэтому при ИР замедляется синтез коллагена и эластина, что приводит к утяжелению МД сердца. Прогрессированию дисплазии сердца при ИР способствует также нарушение микроциркуляции в миокарде за счет утолщения базальной мембраны капилляров и развития микроциркуляторной эндотелиальной дисфункции. Доказано, что дефицит тиоктовой кислоты может быть причиной гиперинсулинемии и ИР, поэтому нормализация уровня тиоктовой кислоты снижает ИР. Тиоктовая кислота обладает мощным антиоксидантным эффектом, обусловленным двумя тиоловыми группами в молекуле, которые связывают свободные радикалы и свободное тканевое железо, а также протективным действием на гомеостаз в системе глутатиона и убихинона. Длительный дефицит магния в организме, который имеет место при ДСТ, снижает антиоксидантную защиту, поэтому нормализация уровня магния имеет также опосредованный антиоксидантный эффект.

На основании полученных результатов исследования можно сделать **вывод**, что комбинированная терапия препаратами магния оротата и тиоктовой кислоты в течение 6 мес у больных с ДСТ в сочетании с ИР существенно уменьшает частоту и выраженность синдрома ВД, частоту эпизодов

нарушений сердечного ритма, частоту и глубину ПМК I степени, частоту миксоматозной дегенерации створок МК.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Земцовский, Э.В. Пролапс митрального клапана / Э.В. Земцовский. — СПб.: Знание, 2010. — 160 с.
2. Ягода, А.В. Малые аномалии сердца / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких. — Ставрополь: Ставрополье, 2005. — 248 с.
3. Король, И.В. Влияние инсулинорезистентности на течение дисплазии соединительной ткани / И.В. Король, Л.А. Иванова // Кубанский научный медицинский вестник. — 2017. — № 1(162). — С.69—73.
4. Beighton, L.G. Abstract of the Meeting of the Clinical Genetics Held on 2 and 3 April 1987 at the University of Leicester. The Berlin nomenclature for inherited disorders of connective tissue / L.G. Beighton // J. Med. Genet. — 1987. — Vol. 24. — P.634—635.
5. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр) / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малев, Г.А. Березовская [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2013. — № 1 (прил. 1). — С.1—32.
6. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / А.М. Вейн. — М.: Медицинское информационное агентство, 2000. — 752 с.
7. Клеменов, А.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: клинические проявления, возможности диагностики и патогенетического лечения / А.В. Клеменов. — М.: ООО «Информтех», 2005. — 136 с.
8. Мартынов, А.И. Диагностика и тактика ведения пациентов с дисплазией соединительной ткани в условиях первичной медико-санитарной помощи: метод. реко-

мендации для врачей / А.И. Мартынов, В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева. — Омск: ОмГМА, 2013. — 133 с.

9. Кадурин, Т.И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т.И. Кадурин, В.Н. Горбунова. — СПб.: Элби-СПб., 2009. — 704 с.

REFERENCES

1. Zemtovsky EV. Prolaps mitralnogo klapana [Mitral valve prolapse]. Saint-Peterburg: Znanie [St Petersburg: Knowledge]. 2010; 160 p.
2. Yagoda AV, Gladkich NN. Malie anomalii serdca [Minor cardiac anomalies]. Stavropol: Stavropol [Stavropol: Stavropol]. 2005; 248 p.
3. Korol IV, Ivanova LA. Vliyanie insulinorezistentnosti na techenie displasii soedinitelnoi tkani [Effect of insulin resistance on connective tissue dysplasia]. Kubanski nauchni medicinskiy vestnik [Kuban scientific medical bulletin]. 2017; 1 (162): 69-73.
4. Beighton LG. Abstract of the Meeting of the Clinical Genetics Held on 2 and 3 April 1987 at the University of Leicester; the Berlin nomenclature for inherited disorders of connective tissue. Journal Med Genetica. 1987; 24: 634-635.
5. Zemtovsky EV, Malev EG, Berezovskaya GA, Parfenova NN, Reeva SV, Luneva EB, Belyaeva EL, Lobanov MU, Krasavina DA. Nasledstvennie narusheniya soedinitelnoi

tkani v kardiologii; Diagnostika i lechenie: Rossiyskie rekomendatsii (I peresmotr) [Heritable disorders of connective tissue in cardiology; Diagnosis and treatment: Russian recommendations (I revision)]. Rossiyskii kardiologicheskii zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2013; 1 (1): 1-32.

6. Wayne AM. Vegetativnie rasstroistva: clinica, techenie, diagnostica [Autonomic dysfunction: clinical features, treatment, diagnosis]. Moscva: Medicinskoe Informazionnoe agenstvo [Moscow: Medical news agency]. 2000; 752 p.
7. Klemenov AV. Nedifferenzirovannaya displasija soedinitelnoi tkani: clinicheskie projavleniya, vozmozhnosti diagnostiki i patogeneticheskogo lecheniya [Undifferentiated connective tissue dysplasia: clinical manifestations, diagnosis and treatment of pathogenic]. Moskva: OOO Informmeks [Moscow: Informteh]. 2005; 136 p.
8. Martynov AI, Yakovlev VM, Nechaeva GI. Diagnostika i tactica vedeniya pazientov s displasiei soedinitelnoi tkani u vsroslich: pervichnoi medico-sanitarnoy pomozi [Diagnostics and tactics of patients with connective tissue dysplasia in primary health care: guidelines for physicians]. Omsk: OmgMA [Omsk: OmgMA]. 2013; 133 p.
9. Kadurina TI, Gorbunova VN. Displasia soedinitelnoi tkani: rucovodstvo dly vrachei [Connective tissue dysplasia: A Guide for Physicians]. Saint-Peterburg: ELBI-SPb [SPb: Albee-SPb]. 2009; 704 p.

© С.Ю. Огнетов, 2017

УДК 616.28-089.168.1:616-003.9

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).43-47

ПРОБЛЕМА РАНОЗАЖИВЛЕНИЯ В ХИРУРГИИ УХА И СПОСОБЫ ЕЕ РЕШЕНИЯ

ОГНЕТОВ СЕРГЕЙ ЮРЬЕВИЧ, канд. мед. наук, ассистент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 426000, Ижевск, ул. Коммунаров, 281, e-mail: ognetovlor@rambler.ru

Реферат. Цель исследования — изучить и сравнить существующие способы решения проблемы ранозаживления в хирургии уха. Предложить свой способ эпидермизации полости, полученной в ходе санирующей операции на среднем ухе по открытому типу (canal wall down). **Материал и методы.** В статье обсуждается проблема ранозаживления в хирургии уха и способы ее решения. Описаны преимущества и недостатки методов решения. Приведены данные литературы. Предложен свой метод использования эпидермального фактора роста. Способ заключается в том, что на седьмой день после произведенной общеполостной санирующей операции на среднем ухе, после удаления тампона из уха послеоперационная полость обрабатывается эпидермальным фактором роста, по показаниям использование мази повторяют один раз в два дня. В нашем исследовании участвовало 87 пациентов, из них 47 мужчин и 40 женщин в возрасте от 15 до 64 лет. В контрольной группе (группе сравнения) было 88 пациентов. Результаты эпидермизации полости оценивали при помощи отомикроскопии (микроскоп «OPMI Sensera»). **Результаты и их обсуждение.** Во всех случаях достигнута полная эпидермизация послеоперационной полости, полученной в ходе санирующей операции на среднем ухе по открытому типу. **Заключение.** Проблема ранозаживления в хирургии уха по-прежнему актуальна. Обилие предложений по решению проблемы ранозаживления в хирургии уха говорит о недостаточной эффективности каждого из предложений. Эпидермальный фактор роста можно использовать для эпидермизации послеоперационной полости у пациентов, перенесших общеполостную санирующую операцию на среднем ухе (canal wall down).

Ключевые слова: ранозаживление, эпидермальный фактор роста.

Для ссылки: Огнетов, С.Ю. Проблема ранозаживления в хирургии уха и способы ее решения / С.Ю. Огнетов // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 2. — С.43—47. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).43-47.

THE PROBLEM OF WOUND HEALING IN EAR SURGERY AND THE WAYS TO RESOLVE IT

OGNETOV SERGEY YU., C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of otorhinolaryngology of Izhevsk State Medical Academy, 426000, Russia, Izhevsk, Communar str., 281, e-mail: ognetovlor@rambler.ru

Abstract. Aim. Study and comparison of the modern methods of wound healing in ear surgery. Suggestion of the personal method of cavity epithelization obtained in the course of canal wall down mastoidectomy. **Material and methods.** The article highlights the problem of wound healing in ear surgery as well as the ways to resolve it. The

advantages and disadvantages of the methods were discussed. The literature data is presented. We propose a method, which assumes the use of epidermal growth factor. The essence of the method is that on the 7 day after canal wall down mastoidectomy after removal of the tampon from the ear, the postoperative cavity is being treated with epidermal growth factor (ointment «Ebermin»). According to the prescription the ointment is being applied once in two days. The study involved 87 patients: 47 men and 40 women aged 15 to 64 years. The control group (comparison) consisted of 88 patients. The results of cavity epithelialization were evaluated by ear microscopy («OPMI Sensera» microscope).

Results and discussion. Complete epithelialization of post-operative cavity obtained during mastoidectomy was achieved in all cases. **Conclusion.** The problem of wound healing in ear surgery is still relevant. The abundance of wound healing problem solution proposals in ear surgery confirms the lack of effectiveness of each. Epidermal growth factor can be used for post-operative cavity epithelialization in patients undergoing canal wall down mastoidectomy.

Key words: wound healing, epidermal growth factor.

For reference: Ognetov SYu. The problem of wound healing in ear surgery and the ways to resolve it. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (2): 43—47. **DOI:** 10.20969/VSKM.2017.10(2).43-47.

Введение. Из года в год в медицине появляется что-то новое. Даже в проблеме сенсоневральной тугоухости, которая, казалось, никогда не решится, появились значительные успехи благодаря генной инженерии. Пока, правда, на экспериментальном этапе. Американские ученые из Медицинского колледжа при Гарвардском университете научились восстанавливать волосковые клетки внутреннего уха. В ходе исследования ученые выявили ген (pRb), тормозящий регенерацию волосковых клеток. Опыты на мышах показали, что «выключение» этого гена способствовало активному обновлению волосковых клеток [1]. Однако проблема ранозаживления в хирургии уха по-прежнему остается нерешенной. Если посмотреть медико-экономические стандарты, то выяснится, что шифры болезней уха, сопровождающиеся оперативным лечением, требуют большого количества койко-дней. Более того, в 13—35% saniрующих операций вообще не наступает полная эпидермизация раневой поверхности [2]. Некоторые авторы дают еще более печальные цифры. По данным Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи, полная эпидермизация послеоперационной полости после санирующей операции на ухе наступает только у 46,5% пациентов, т.е. меньше чем в половине случаев! [3].

Последние годы в Российской Федерации существует тенденция к сокращению коечного фонда, обусловленная высокой стоимостью стационарного лечения. В приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.06.2011 г. № 624 «Об утверждении порядка выдачи листов нетрудоспособности» произошел ряд изменений, направленных на сокращение дней временной нетрудоспособности. Что вынуждает врачей ускорять процессы заживления.

Так почему же проблема ранозаживления в хирургии уха существует с момента появления самой хирургии уха и по сей день? Особенно эта проблема актуальна для пациентов, перенесших общеполостную санирующую операцию на среднем ухе. Причин для этого множество.

Показанием для операции на среднем ухе является наличие хронического заболевания (хронический мезотимпанит или эптитимпанит) [4]. Значит, операция проходит на инфицированных тканях, в условиях нарушенного местного иммунитета [5]. Если в основе патологии лежит хронический гнойный эптитимпанит с холестеатомой, то к осложняющим факторам добавляется кариес височной кости. В

ходе общеполостной санирующей операции на ухе (открытая тимпанопластика, консервативно-радикальная операция, консервативно-радикальная мастоидэктомия, canal wall-down [6]) из эптитимпанума, антрума и ячеек сосцевидного отростка создается единая послеоперационная полость, которая должна подвергнуться эпидермизации. Тот факт, что эти структуры (эптитимпанум, антрум и ячейки сосцевидного отростка) изначально покрыты слизистой оболочкой (однослойный плоский эпителий), создает дополнительные проблемы для регенерации эпидермальных тканей. Послеоперационная полость должна полностью покрыться многослойным плоским ороговевающим эпителием, иначе в будущем не избежать обострений хронического процесса. Процесс репарации эпидермиса в костной полости является нетипичным и малоизученным. Например, в костной ране отсутствует феномен раневой контракции — планомерного концентрического стягивания краев и стенок раны, способствующий ранозаживлению [7]. Низкий метаболизм в костной ране также снижает скорость регенерации [8]. Все вышеперечисленное заставляет научных сотрудников и практических врачей искать способы решения данной проблемы.

Цель исследования — изучить и сравнить существующие способы решения проблемы ранозаживления в хирургии уха. Предложить свой способ эпидермизации полости, полученной в ходе санирующей операции по открытому типу (canal wall-down).

Материал и методы. В исследовании участвовало 87 пациентов, из них 47 мужчин и 40 женщин в возрасте от 15 до 64 лет. Исследование проводилось с января 2008 г. по декабрь 2015 г. в отделе оториноларингологии БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР». В группу исследования отбирались пациенты с диагнозом «хронический гнойный средний отит с холестеатомой, кариесом кости». Всем участникам статистического наблюдения была произведена общеполостная санирующая операция на среднем ухе (санирующая операция по открытому типу, canal wall-down). Все операции выполнял один хирург, применяя стандартные методы. В ходе операции бором удалялась задняя костная стенка наружного слухового прохода и латеральная стенка аттика, а также производилась ревизия барабанной полости (тимпанотомия). Холестеатома, грануляции и другие патологические ткани удалялись. Тимпанопластика проводилась либо одномоментно, либо вторым эта-

пом через 6 мес. Из костных структур (эпитимпанум, антрум и ячейки сосцевидного отростка) формировалась единая послеоперационная полость. Затем кожа задней стенки наружного слухового прохода рассекалась и укладывалась нижним лоскутом в послеоперационную полость. После этого полость выкладывалась силиконовой пленкой и тампонировалась комочками гемостатической губки. На 7-й день после операции тампон удалялся из уха. Затем в послеоперационном периоде использовался эпидермальный фактор роста (мазь «Эбермин»). Препарат наносился в послеоперационную полость на 7-е сут после операции на ватнике слоем в 1 мм. Результаты эпидермизации полости оценивали при помощи отомикроскопии (микроскоп «OPMI Sensera»). Пациенты наблюдались в течение более одного года после первоначального хирургического вмешательства.

В контрольную группу (группу сравнения) было отобрано 88 пациентов, из них 46 мужчин и 42 женщины. Возрастной интервал пациентов составлял от 15 до 65 лет. Всем участникам контрольной группы была также проведена общеполостная санирующая операция на среднем ухе (санирующая операция по открытому типу, canal wall-down). Все операции выполнял один хирург, применяя стандартные методы. На 7-й день после операции тампон удалялся из уха. В послеоперационном периоде не использовалось местное лечение. Пациенты наблюдались также в течение более одного года после операции.

Значимых различий по полу, среднему возрасту, стороне проведения операции (правое ухо, левое ухо) между опытной и контрольными группами не было (табл. 1).

Таблица 1

Демографические и клинические параметры в группе с использованием эпидермального фактора роста и в контрольной группе

Показатель	Группа, в которой использовался эпидермальный фактор роста, n=87	Контрольная группа, n=88
Пол (мужчины, женщины)	47, 40	46, 42
Возраст, лет	41,3	40,2
Сторона (правая, левая)	46, 41	43, 45

Если изучить научную литературу по данной теме, то выяснится, что предложений достаточно, и предлагаемые способы крайне разнообразны. Существует масса предложений по решению проблемы эпидермизации послеоперационной полости при помощи лазера. Используются как низкоэнергетические, так и высокоэнергетические лазеры. Так, профессор, член Лазерной академии наук РФ В.М. Свистушкин использует способ послеоперационного лечения хронических отитов низкоэнергетическим гелий-неоновым лазером [9]. Способ осуществляют следующим образом. После туалета полости в среднем ухе осуществляют введение в нее (в полость) антибактериальных препаратов в соответствии с чувствительностью к ним микрофлоры. Через некоторое время после этого производят облучение трепанационной полости лазером. Автор

отмечает положительное влияние излучения гелий-неонового лазера на репаративно-регенеративные процессы, стимулирование им местного иммунитета.

Однако недостатком низкоэнергетического гелий-неонового лазера является поверхностное воздействие, что исключает влияние на патологические структуры в более глубоких отделах. Этот вид излучения практически не воздействует на патогенную микрофлору, персистирование которой часто оказывает влияние на поддержание воспалительного процесса в среднем ухе [10].

Чтобы устранить эти недостатки, было предложено использовать высокоэнергетический АИГ (алюмо-иттриевый гранат)-неодимовый (YAG-Nd) лазер [11]. Методика заключается в следующем. Послеоперационную полость после радикальной операции на среднем ухе санируют раствором фурацилина или другого антимикробного препарата. При необходимости предварительно производят деструкцию избыточных грануляций, иссекают рубцовые перемычки и кисты. Затем после аппликационной местной анестезии, через воронку вводят кварцевое моноволокно и производят облучение патологически измененных участков трепанационной полости 4—6 короткими импульсами (по 0,5—1 с).

Однако общим недостатком является направленность действия лазера на деструкцию патологических участков и отсутствие стимулирующего влияния на процессы эпидермизации в послеоперационной полости.

Помимо высоких технологий предлагаются и более простые решения проблемы ранозаживления в хирургии уха. Есть мнение, что для эффективного ведения полости достаточно длительной асептики [12]. Данное утверждение достигается тем, что после окончания костного этапа операции, радикальная полость тампонируется сухими стерильными марлевыми турундами. Сухие турунды, по мнению автора, способствуют беспрепятственному очищению обширной костной раневой поверхности от раневого секрета. Есть и более экзотичные способы. Например, рекомендуется закапывать в ухо в послеоперационном периоде собственную слюну [13].

Чтобы устранить вышеперечисленные недостатки, мы предложили новый способ. Эпидермальный фактор роста стимулирует миграцию и пролиферацию фибробластов, кератиноцитов, эндотелиальных и других клеток, активно участвующих в ранозаживлении, способствуя эпидермизации. Эпидермальный фактор роста входит в состав мази «Эбермин» (Эбер Биотек С.А., Куба; номер регистрации П N012569/01 от 01.10.2007). Наш способ заключается в том, что на 7-й день после произведенной общеполостной санирующей операции на среднем ухе, после удаления тампона из уха послеоперационная полость обрабатывается эпидермальным фактором роста (мазь «Эбермин»), по показаниям использование мази повторяют один раз в два дня.

Предложенный способ позволяет достичь полной эпидермизации послеоперационной полости. Данный способ предложен и внедрен в работу оториноларингологического отделения 1-й Республиканской клинической больницы (Ижевск, Уд-

муртская Республика). Методика апробирована на 87 пациентах, перенесших общеполостную санлирующую операцию на среднем ухе, из них 47 мужчин и 40 женщин в возрасте от 15 до 64 лет. Результаты эпидермизации полости оценивали при помощи отомикроскопии (микроскоп «OPMI Sensera»). Во всех случаях в опытной группе была достигнута полная эпидермизация послеоперационной полости. В контрольной группе у 18 пациентов $[(20,45 \pm 4,2)\%]$ к сроку первого года после операции так и не была достигнута полная эпидермизация полученной костной полости (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Результаты эпидермизации в группе с использованием эпидермального фактора роста и в контрольной группе

Показатель	Группа, в которой использовался эпидермальный фактор роста, $n=87$	Контрольная группа, $n=88$
Количество пациентов, у которых достигнута полная эпидермизация полости, чел.	87	70
% от общего количества пациентов	100	79,56

Выводы:

1. Проблема ранозаживления в хирургии уха по-прежнему актуальна.

2. Обилие предложений по решению проблемы ранозаживления в хирургии уха говорит о недостаточной эффективности каждого из предложений.

3. Эпидермальный фактор роста можно использовать для эпидермизации послеоперационной полости у пациентов, перенесших общеполостную санлирующую операцию на среднем ухе.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Огнетов, С.Ю. Проблема ранозаживления в хирургии уха / С.Ю. Огнетов, А.П. Кравчук // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. — 2015. — № 3. — С.75—76.
- Семенов, Ф.В. Анализ некоторых причин рецидива хронического гнойного среднего отита в послеоперационном периоде / Ф.В. Семенов, В.А. Ридненко, С.В. Немцева // Вестник оториноларингологии. — 2005. — № 3. — С.48—49.
- Янов, Ю.К. Болезнь оперированного уха: клиническая характеристика и патоморфологическое обоснование // Ю.К. Янов, В.П. Ситников, И.А. Аникин / Российская оториноларингология. — 2005. — № 4. — С.149—154.
- Пальчун, В.Т. Оториноларингология: национальное руководство / под ред. В.Т. Пальчун. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 960 с.

- Ярилин, А.А. Иммунология / А.А. Ярилин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 752 с.
- Тос, М. Руководство по хирургии среднего уха. Т. 2. Хирургия сосцевидного отростка и реконструктивные операции / М. Тос; под ред. А.В. Старохи; пер. с англ. А.В. Давыдова. — Томск: Сибирский государственный медицинский университет, 2005. — 436 с.
- Кузин, М.И. Раны и раневая инфекция: руководство для врачей / М.И. Кузин. — М.: Медицина, 1990. — 592 с.
- Белоусов, А.Е. Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия / А.Е. Белоусов. — СПб.: Гиппократ, 1998. — 744 с.
- Использование гелий-неоновой лазерной установки ЛТМ-01 в лечении больных хроническим средним отитом / В.М. Свистушкин, М.Я. Бесчинская, С.В. Морозова, Н.С. Макеева // Вестник оториноларингологии. — 1992. — № 1. — С.16—18.
- Губачек, И. Влияние излучения гелий-неонового лазера на рост некоторых микробов / И. Губачек, И. Черна // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. — 1984. — № 5. — С.66—68.
- Пат. 94017333 RU, МПК A61N 5/06 (1995.01), A61F 11/00 (1995.01). Способ лечения незаживающих трепанационных полостей в среднем ухе / Н.И. Муратов, Ф.В. Семенов. — № 94017333/14; заявл. 10.05.1994; опубл. 10.08.1996.
- Пат. 2171638 RU, МПК A61B 17/24 (2000.01). Способ ведения радикальной полости височной кости в послеоперационном периоде / А.Ф. Патрин; заявитель и патентообладатель Дальневосточный гос. мед. университет. — № 2000111604/14; заявл. 10.05.2000; опубл. 10.08.2001. Бюл. № 22.
- Пат. 2342151 RU, МПК A61K 35/24 (2006.01), A61K 31/431 (2006.01), A61P 27/16 (2006.01). Способ лечения хронического гнойного среднего отита / В.П. Шпотин, А.И. Проскурин; заявл. 15.02.2007; опубл. 27.12.2008. Бюл. № 36.

REFERENCES

- Ognetov SJu, Kravchuk AP. Problema ranozazhivleniya v hirurgii uha [The problem of wound healing in surgery of the ear]. Zdorov'e, demografija, jekologija finno-ugorskih narodov [Health, demography, ecology Finno-Ugric Peoples]. 2015; 3: 75-76.
- Semenov FV, Ridnenko VA, Nemceva SV. Analiz nekotoryh pricin recidiva hronicheskogo gnojnogo srednego otita v posleoperacionnom periode [An analysis of some of the causes of recurrence of chronic suppurative otitis media in the postoperative period]. Vestnik otorinolaringologii [Journal of otorhinolaryngology]. 2005; 3: 48-49.
- Janov JuK, Sitnikov VP, Anikin IA. Bolezn' operirovannogo uha: klinicheskaja harakteristika i patomorfologicheskoe obosnovanie [The operated ear disease: clinical characteristics and pathomorphological study]. Rossijskaja otorinolaringologija [Russian otorhinolaryngology]. 2005; 4: 149-154.
- Pal'chun VT ed. Otorinolaringologija : nacional'noe rukovodstvo [Otorhinolaryngology]. Moskva [Moscow]: GJeOTAR-Media. 2008; 960 p.
- Jarilin AA. Immunologija [Immunology]. Moskva [Moscow]: GJeOTAR-Media. 2010; 752 p.
- Tos Mirko. Rukovodstvo po hirurgii srednego uha: hirurgija soscevidnogo otrostka i rekonstruktivnye operacii [Guide to middle ear surgery]. Tomsk: Sibirskij gosudarstvennyj medicinskij universitet. 2005; 2: 436 p.
- Kuzin MI. Rany i ranevaja infekcija [Wounds and wound infection]. Moskva: Medicina [Moscow: Medicine]. 1990; 592 p.

8. Belousov AE. Plasticheskaja, rekonstruktivnaja i jesteticheskaja hirurgija [Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery]. SPb: Gippokrat. 1998; 744 p.
9. Svistushkin VM, Beschinskaja MJa, Morozova SV, Makeeva NS. Ispol'zovanie gelij-neonovoj lazernoj ustanovki LTM-01 v lechenii bol'nyh hronicheskim srednim otitom [The use of a helium-neon laser system LTM-01 in the treatment of patients with chronic otitis media]. Vestnik otorinolaringologii [Journal of otorhinolaryngology]. 1992; 1: 16-18.
10. Gubachek I, Cherna I. Vlijanie izlucheniya gelij-neonovogo lazera na rost nekotoryh mikrobov [Effect of helium-neon laser on the growth of some bacteria]. Zhurnal ushnyh, nosovyh i gorlovyh boleznej [Ear Magazine, Nose and Throat Diseases]. 1984; 5: 66-68.
11. Muratov NI, Semenov FV. Patent 94017333 RU, MPK A61N 5/06 (1995.01), A61F 11/00 (1995.01): Sposob lechenija nezazhivajushhih trepanacionnyh polostej v srednem uhe [A method of treating non-healing burr in the middle ear cavity]. 1994; 94017333/14.
12. Patrin AF. Patent 2171638 RU, MPK A61B 17/24 (2000.01): Sposob vedenija radikal'noj polosti visochnoj kosti v posleoperacionnom periode [The method of conducting a radical cavity of the temporal bone in the postoperative period]. 2000; 22: 2000111604/14.
13. Shpotin VP, Proskurin AI. Patent 2342151 RU, MPK A61K 35/24 (2006.01), A61K 31/431 (2006.01), A61P 27/16 (2006.01): Sposob lechenija hronicheskogo gnojnogo srednego otita [A method for treating chronic suppurative otitis media]. 2007; 36.

© В.В. Фишер, И.В. Яцук, В.А. Батурин, Е.В. Волков, 2017

УДК 616-089.5:615.33:546.46

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).47-53

ВЛИЯНИЕ ОПЕРАЦИОННОГО СТРЕССА НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ И КАЛЬЦИЙ-МАГНИЕВОЕ РАВНОВЕСИЕ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В СОСТАВ ПРЕМЕДИКАЦИИ РАСТВОРА СУЛЬФАТА МАГНИЯ

ФИШЕР ВАСИЛИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Ставропольский край, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, e-mail: vfisher26@gmail.com

ЯЦУК ИВАН ВИКТОРОВИЧ, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Ставропольский край, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, e-mail: yatsukiv@gmail.com

БАТУРИН ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии, аллергологии и иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Ставропольский край, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, e-mail: prof.baturin@gmail.com

ВОЛКОВ ЕВГЕНИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Ставропольский край, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, e-mail: volkov26@mail.ru

Реферат. Цель исследования — изучить эффективность дополнительной анестезиологической фармакологической защиты пациентов от операционного стресса, включая в состав премедикации препарат «Сульфат магния». **Материал и методы.** В исследование было включено 60 человек (из них 30 человек составили контрольную группу, а 30 — основную) из отделения челюстно-лицевой хирургии без значимой сопутствующей патологии. Значения внутриклеточного магния, кальция и циркулирующих эндотелиальных клеток оценивались за сутки до оперативного вмешательства, во время операции, на 3-и и 5-е сут после хирургического вмешательства. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что в момент оперативного вмешательства количество циркулирующих эндотелиальных клеток начинало увеличиваться и достигало максимума к 5-м сут послеоперационного периода. С момента операции и в послеоперационном периоде у пациентов наблюдается увеличение содержания кальция в эритроцитах крови по сравнению с предоперационными значениями. Внутриклеточный уровень кальция был наиболее высоким во время операции и на 3-и сут после нее. При этом в эритроцитах обнаруживалось повышение магния в момент оперативного вмешательства. Затем происходило его постепенное снижение. На 5-е сут после операции содержание магния оказывалось ниже исходных цифр, при этом уровень кальция был существенно повышен. Добавление в схему анестезиологического пособия раствора $MgSO_4$ сопровождалось менее выраженными изменениями в количестве циркулирующих эндотелиальных клеток и уровней внутриклеточного содержания кальция и магния, что может указывать на стресс-протективные свойства сульфата магния. **Заключение.** Использование раствора $MgSO_4$ в составе премедикации может служить дополнительным фактором защиты пациентов от операционного стресса.

Ключевые слова: операционный стресс, кальций, магний, премедикация, препараты магния, циркулирующие эндотелиальные клетки.

Для ссылки: Влияние операционного стресса на эндотелиальную дисфункцию и кальций-магниевое равновесие при включении в состав премедикации раствора сульфата магния / В.В. Фишер, И.В. Яцук, В.А. Батурин, Е.В. Волков // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 2. — С.47—53. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).47-53.

THE EFFECT OF SURGICAL STRESS ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND MAGNESIUM-CALCIUM BALANCE IN CASE OF INCLUSION OF MAGNESIUM SULFATE SOLUTION IN PREMEDICATION

FISHER VASILY V., C. Med. Sci., associate professor of the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medical care of Stavropol State Medical University, Russia, 355017, Stavropol, Mir str., 310, e-mail: wfisher26@gmail.com

YATSUK IVAN V., assistant of professor of the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medical care of Stavropol State Medical University, Russia, 355017, Stavropol, Mir str., 310, e-mail: yatsukiv@gmail.com

BATURIN VLADIMIR A., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of clinical pharmacology, allergology and immunology of Stavropol State Medical University, Russia, 355017, Stavropol, Mir str., 310, e-mail: prof.baturin@gmail.com

VOLKOV EVGENY V., C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medical care of Stavropol State Medical University, Russia, 355017, Stavropol, Mir str., 310, e-mail: volkov26@mail.ru

Abstract. Aim. The effectiveness of supplementary anesthetic pharmacological patient protection from surgical stress from inclusion of sedative drug «Magnesium Sulfate» was studied. **Material and methods.** The study included 60 patients (30 persons in control group and 30 ones in main group) of maxillofacial surgery department without significant comorbidities. The values of intracellular magnesium, calcium and circulating endothelial cells were evaluated one day prior to surgery, during surgery, 3 and 5 days after surgery. **Results and discussion.** It was established that at the time of surgery the number of circulating endothelial cells began to grow and reached a maximum on the 5th day of the postsurgical period. After surgery and during postsurgical period the increase in calcium in erythrocytes was shown comparing to presurgical values. Intracellular calcium levels were the highest during the surgery, and on the 3rd day after. While in erythrocytes raising magnesium levels were detected during the surgery. There was a gradual decline after. On the 5th day after the surgery magnesium content was lower than initial, while the calcium level was significantly increased. Adding $MgSO_4$ solution to the anesthesiology aid protocol was accompanied by less significant changes in the number of circulating endothelial cells and intracellular levels of calcium and magnesium. It might indicate stress-protective properties of magnesium sulfate. **Conclusion.** Using the solution of $MgSO_4$ as a component of sedation may become an additional factor protecting patients from the surgical stress.

Key words: surgical stress, calcium, magnesium, premedication, magnesium products, circulating endothelial cells.

For reference: Fisher VV, Yatsuk IV, Baturin VA, Volkov EV. The effect of surgical stress on endothelial dysfunction and magnesium-calcium balance in case of inclusion of magnesium sulfate solution in premedication. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (2): 47—53. **DOI:** 10.20969/VSKM.2017.10(2).47-53.

Введение. Способность живого организма обеспечивать стабильность своего функционирования и поддерживать состояние удовлетворительной адаптации является одной из основных и необходимых. Оценка резервных возможностей организма, а также изучение возможности модуляции компенсаторных реакций с целью оптимизации адаптации является одной из основных в современной анестезиологической практике.

Самым простым для примера, но в то же время максимально сложным для понимания патофизиологических изменений, является пребывание организма в состоянии операционного стресса. Структура его многолика и состоит, прежде всего, из двух диаметрально противоположных частей: хирургического стресса (операционная травма, кровопотеря и т.д.) и анестезиологического пособия. При этом считается, что хирургический стресс представляет собой абсолютный фактор повреждения, а анестезиологическое пособие — фактор защиты, но с собственными механизмами и элементами стресс-повреждения.

Кроме того, следует учитывать, что состояние операционного стресса является не статичным, а динамическим процессом, что, безусловно, определяет трудности изучения адаптационных механизмов организма человека в этих условиях. Адаптация организма в периоперационном периоде протекает индивидуально и в зависимости от регуляторной активности вегетативной нервной системы, активация которой происходит еще в стадии тревоги общего адаптационного синдрома. Одновременно с акти-

вацией вегетативной нервной системы происходит оптимизация работы и эндокринной системы как фактора стресс-протекции. Их взаимодействие определяет исход адаптации [1].

Адекватность баланса между стресс-реализующей системой и стресс-протекцией зависит от многих факторов, но, прежде всего, от функционирования клеточных мембран и процессов энергообмена в нервной системе. Патогенетическими механизмами, приводящими к поражению нервной системы, являются процессы, нарушающие энергетический обмен и трансмембранный транспорт [2]. Для нормального функционирования клетки необходимо наличие субстрата энергии в виде АТФ. Общеизвестно, что процесс высвобождения энергии из АТФ протекает под контролем ионов магния Mg^{2+} . При этом дефицит этого микроэлемента нарушает процессы энергообмена в нервной системе, которые, в свою очередь, отражаются на пластическом и электролитном обмене [3].

Таким образом, магний является крайне необходимым микроэлементом, участвующим в синтезе и передаче энергии, а также является нейрорегулятором возбуждения в нервной системе. Указанные эффекты обуславливают стресс-протективное действие магния в организме [4].

Со времени первого упоминания о циркулирующих эндотелиальных клетках (ЦЭК) наше понимание их значимости и биологической роли в организме человека значительно изменилось [5]. Немаловажную роль в отражении реакций организма на стресс принадлежит эндотелию микроциркуляторного рус-

ла. На начальных этапах стресс-реакции происходит функциональная перестройка его с минимальными морфологическими изменениями [6]. Эндотелий играет роль мишени при различных патологических состояниях, реализуя многие звенья в их патогенезе. Примером такой значимости является непосредственная связь между уровнем эндотелиальной дисфункции и степенью окислительного стресса [7]. Поэтому в последнее время уделяется повышенное внимание вопросам изучения функциональной активности эндотелия сосудов. Согласно данным определенных экспериментальных исследований, доказана эффективность использования показателей уровня ЦЭК при прогнозировании и диагностике различных патологических процессов [8].

Учитывая накопленные сведения о стресс-протективном действии препаратов магния, представлялось перспективным изучить возможность использования магния сульфата в качестве дополнительной стресс-протекции у пациентов во время операционного стресса. На наш взгляд, анализ колебаний уровня ЦЭК и изменений концентрации внутриклеточного кальция и магния на фоне введения препаратов магния в условиях операционного стресса может быть одним из предикторов клеточного повреждения и, соответственно, состоятельности анестезиологической защиты.

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности дополнительной анестезиологической фармакологической защиты пациентов от операционного стресса путем включения в состав премедикации препарата «Сульфат магния».

Материал и методы. Исследование выполнено на базе кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи СтГМУ, кафедры клинической фармакологии с курсом ДПО СтГМУ и ГБУЗ СК «Городская клиническая больница СМП г. Ставрополя».

В исследование было включено 60 человек (из них 30 человек составили контрольную группу, а 30 — основную) из отделения челюстно-лицевой хирургии без значимой сопутствующей патологии, которые были прооперированы в плановом порядке и представивших информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам выполнены оперативные вмешательства в плановом порядке по поводу заболеваний челюстно-лицевой области. По типу выполненных операций, их продолжительности, травматичности, размеру операционной раны, величине кровопотери различий между пациентами (группами) не было.

Отнесение пациента к основной группе или группе сравнения носило случайный характер. Протокол исследования был согласован с локальным этическим комитетом. Средний возраст пациентов составил ($26,5 \pm 8,3$) года (гендерное распределение — 58% мужчин и 42% женщин). Наличие значимой сопутствующей патологии и прием дополнительных лекарственных препаратов рассматривался как критерий исключения.

Значения определяемых параметров оценивались за сутки до оперативного вмешательства, во

время операции, на 3-и и 5-е сут после хирургического вмешательства. Исходными признавались значения, определенные за сутки до операции. Забор крови во время операции совершался в момент наиболее травматичного этапа.

Содержание ионизированного кальция определяли по методу Лилли с щавелевой кислотой (Лилли Р.Д., 1972), определение магния проводилось по Д. Глику, Е. Фрейеру, М. Оксу с последующей оценкой концентрации методом цитоспектрофотометрии, основанном на степени поглощения оптического пучка в зависимости от концентрации определяемого вещества. На основании данных полученной оптической плотности судили о концентрации вещества, выраженной в цитоспектрофотометрических единицах (ЦФЕ). Количество циркулирующих эндотелиальных клеток крови определяли по методике, предложенной Н.Н. Петрищевым и соавт. [9]. Принцип метода основан на выделении эндотелиальных клеток вместе с тромбоцитами с последующим осаждением последних с помощью раствора АДФ. Статистическая обработка результатов производилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows и модуля Excel пакета Office 2007.

Все пациенты были прооперированы под тотальной внутривенной анестезией с ИВЛ по эндотрахеальной методике в условиях тотальной миоплегии. В состав премедикации (за 30 мин до начала оперативного вмешательства внутривенно «на операционном столе») входили: холинолитик [0,1% раствор атропина сульфата ($0,007 \pm 0,001$) мг/кг], блокатор H1-гистаминовых рецепторов [1% раствор димедрола ($0,11 \pm 0,02$) мг/кг], бензодиазепиновый транквилизатор [0,5% раствор диазепама ($0,11 \pm 0,02$) мг/кг] [10]. Пациентам основной группы в схему премедикации дополнительно был добавлен 25% раствор $MgSO_4$ 5 мл.

Результаты и их обсуждение. Количество ЦЭК до операции в среднем составило $5,7 \pm 2,12 \times 10^4$ /мл. В наиболее травматичный этап оперативного вмешательства показатель возрастал на 49% в основной и на 72% в группе сравнения (рис. 1). Однонаправленные изменения происходили в обеих группах в раннем послеоперационном периоде: наблюдалось увеличение количества циркулирующих эндотелиальных клеток в кровотоке. Однако степень выраженности этих изменений в сравниваемых группах отличалась. К 3-м сут после операции у пациентов, получавших сульфат магния, произошло повышение указанного показателя выше исходных цифр на 64%, а во второй группе количество ЦЭК выросло заметно больше — на 103%. На 5-е сут значения показателей достигали своих максимумов: в группе с модифицированной премедикацией количество ЦЭК возросло на 122% от исходных, а в группе сравнения увеличилось на 208% от стартовых, т.е. больше на 86%, чем у пациентов с включенным в премедикацию раствором $MgSO_4$. Следовательно, увеличение ЦЭК при введении в премедикацию препарата сульфата магния было заметно меньшим, чем при использовании стандартной схемы премедикации.

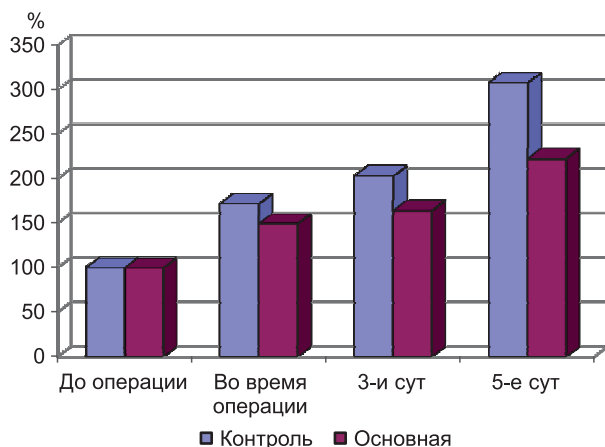


Рис. 1. Изменения количества ЦЭК в периоперационном периоде

До операции содержание внутриклеточного кальция у пациентов обеих групп было сопоставимо: в контрольной группе — $(1,13 \pm 0,1)$ ЦФЕ, в основной группе — $(1,11 \pm 0,1)$ ЦФЕ (рис. 2).

Во время оперативного вмешательства внутриклеточное содержание кальция повышалось сопоставимо у пациентов обеих групп и составило $(1,2 \pm 0,1)$ ЦФЕ.

Однако к 3-м сут после операции у пациентов основной группы отмечается тенденция к снижению содержания внутриклеточного кальция, величина показателя оптической плотности в среднем составила $(1,18 \pm 0,07)$ ЦФЕ. У пациентов группы сравнения, напротив, отмечалось дальнейшее увеличение анализируемого параметра: содержание кальция в клетке увеличилось до $(1,39 \pm 0,09)$ ЦФЕ

(увеличение по сравнению с исходными величинами на 17%).

На 5-е сут послеоперационного периода у пациентов, получивших дополнительную премедикацию раствором сульфата магния, содержание внутриклеточного кальция снизилось до уровня предоперационного периода $[(1,1 \pm 0,06)$ ЦФЕ]. При этом у пациентов группы сравнения уровень внутриклеточного кальция оставался выше исходных значений и составлял $(1,35 \pm 0,1)$ ЦФЕ, что на 19,5% выше по сравнению с предоперационными значениями.

За сутки до оперативного вмешательства уровень внутриклеточного магния был сопоставим у пациентов обеих групп и составил $(1,01 \pm 0,04)$ ЦФЕ в группе со стандартной премедикацией и $(1,01 \pm 0,03)$ ЦФЕ у тех, кому в премедикацию был включен раствор сульфата магния (рис. 3).

Во время хирургического вмешательства у пациентов, получивших сульфат магния в составе премедикации, отмечался подъем содержания внутриклеточного магния, о чем говорит нарастание оптической плотности до $(1,2 \pm 0,08)$ ЦФЕ (увеличение на 18,8% по сравнению с исходными значениями). В группе сравнения тоже отмечался прирост показателя, но до $(1,15 \pm 0,06)$ ЦФЕ (повышение на 13,9% по отношению к предоперационному уровню).

В послеоперационном периоде отмечается тенденция к восстановлению исходных значений предоперационного внутриклеточного уровня магния. Через 3-е сут после операции у пациентов, получивших дополнительную премедикацию препаратом сульфата магния, значение внутриклеточного магния составило $(1,08 \pm 0,04)$ ЦФЕ (повышение на 6,9% по сравнению с исходными значениями). В те

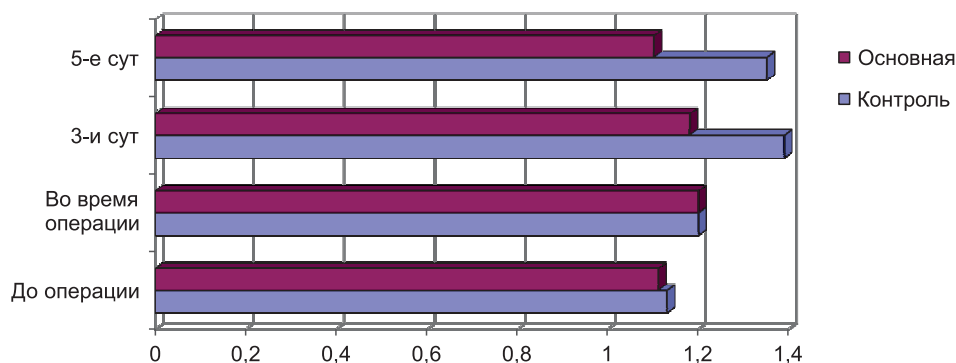


Рис. 2. Динамика ионизированного кальция в периоперационном периоде

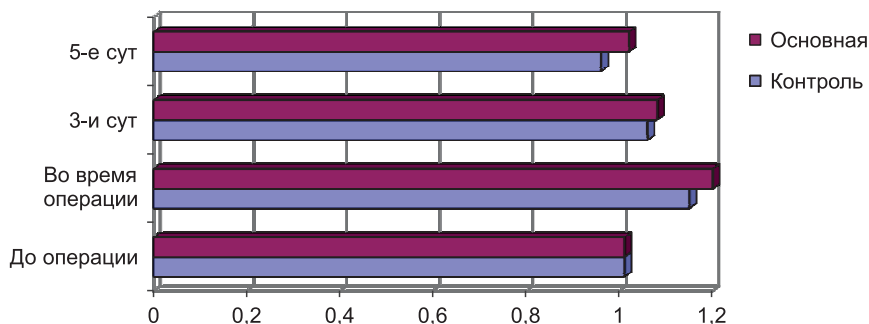


Рис. 3. Динамика ионизированного магния в периоперационном периоде

же сроки у больных без дополнительного введения раствора сульфата магния содержание магния в клетке достигло значения ($1,06 \pm 0,04$) ЦФЕ (увеличение на 5,0% по сравнению с дооперационным измерением).

К 5-м сут послеоперационного периода у пациентов с включением в состав премедикации раствора $MgSO_4$ отмечалась тенденция к восстановлению исходных значений содержания внутриклеточного магния — ($1,02 \pm 0,09$) ЦФЕ. В то же время у пациентов группы сравнения значение оптической плотности составило ($0,96 \pm 0,03$) ЦФЕ, что меньше значения до хирургического вмешательства (меньше на 5,0% по сравнению с исходным значением).

Операционный стресс, являясь классическим примером стресс-реакции, вызывает определенные колебания концентрации внутриклеточного кальция и магния, а также вариации в количестве ЦЭК [11].

В ответ на оперативное вмешательство происходило изменение концентрации циркулирующих эндотелиальных клеток, которое отражает степень десквамации эндотелия и является непосредственным показателем повреждения эндотелия [12]. Так, в контрольной группе отмечается увеличение количества ЦЭК с момента операции и далее в послеоперационном периоде, сохраняя тренд увеличения и на 5-е сут. В то же время у пациентов с дополнительным введением в составе премедикации раствора $MgSO_4$ отмечен тот же вектор колебаний ЦЭК, однако степень десквамации была значительно ниже.

Дисбаланс в кальций-магниевом равновесии в сторону недостаточности магния является причиной изменений в способности клетки реагировать на раздражители извне, что заключается в манифестации дисфункции эндотелия [13]. Патогенетическим механизмом такого состояния может служить сниженное образование эндотелиальной NO-синтазы [14].

Десквамация эндотелия и увеличение числа поврежденных эндотелиальных клеток в кровотоке могут опосредовать изменения во внутриклеточном соотношении кальций-магний, которые, в свою очередь, способны провоцировать синтез тромбосана A_2 .

Изменения во внутриклеточном содержании кальция и магния определялись с началом оперативного вмешательства и сохранялись вплоть до 5-х сут послеоперационного периода. Следует отметить, что у пациентов со стандартной премедикацией колебания в ионном балансе носят более выраженный характер, чем у пациентов, которым в состав премедикации был включен сульфат магния.

Обращает внимание, что наиболее выраженное повышение концентрации магния в цитозоле клетки происходило в момент оперативного вмешательства. Однако, если увеличение содержания магния в группе с дополнительной премедикацией закономерно можно объяснить введенным раствором магния, то повышение концентрации магния (вероятно, как антагониста кальция в организме) в контрольной группе, безусловно, является проявлением активизации компенсаторных ме-

ханизмов адаптации, одним из которых является способность ионов магния активировать систему глутатиона за счет увеличения его синтеза и, как следствие, снижать проявления оксидантного стресса [15].

Далее отмечено снижение количества магния в послеоперационном периоде. При этом в группе с дополнительной премедикацией к 5-м сут зафиксировано восстановление исходного уровня магния, тогда как в контрольной группе отмечается уменьшение количества магния по сравнению с исходным уровнем. Одним из механизмов снижения внутриклеточных запасов магния является угнетение его реабсорбции в тубулярном аппарате, другим — связывание продуктами липолиза [16]. Магниевая недостаточность является неразрывной частью стресс-реакции организма. В исследовании зафиксировано нарастание содержания кальция в цитозоле с началом оперативного вмешательства. Такие изменения, вероятно, согласуются с дестабилизацией работы энергозависимых ионных каналов и, как следствие, прогрессированием внутриклеточного поступления кальция.

Подобные опосредованные стрессом реакции проявляются максимальным приростом количества кальция к 3-м сут после оперативного вмешательства. Далее на 5-е сут послеоперационного периода установлено снижение количества кальция, т.е. склонность к возвращению к исходным значениям. В группе с дополнительной премедикацией концентрация кальция достигает своего максимума за весь периоперационный период во время операции, а далее в послеоперационном периоде отмечалось снижение содержания кальция с приближением к исходным значениям к 5-м сут после хирургической операции.

Заключение. Согласно результатам нашего исследования, у пациентов со стандартной премедикацией имела место выраженная степень эндотелиальной дисфункции как проявление, вероятно, срыва работы компенсаторных механизмов адаптации. Нельзя исключить наличия связи между количеством циркулирующих эндотелиальных клеток и изменениями в ионном равновесии между кальцием и магнием. Колебания внутриклеточного содержания этих ионов носят более выраженный характер и к пятым послеоперационным суткам свидетельствуют о зафиксированной магниевой недостаточности на фоне повышенного содержания кальция в клетке. В то же время у лиц, которым в состав премедикации включали сульфат магния, отмечалась менее выраженная степень эндотелиальной дисфункции и общая тенденция по более полноценному восстановлению исходных показателей ионного состава клетки.

Очевидно, что добавление в состав премедикации раствора $MgSO_4$ сопровождалось позитивными изменениями количества ЦЭК и уровней внутриклеточного содержания кальция и магния, что может указывать на стресс-протективные свойства сульфата магния и, вероятно, возможность использовать его как средство дополнительной защиты пациентов от факторов операционного стресса.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / А.М. Вейн — М.: МИА, 1998. — 752 с.
2. Литвицкий, П.Ф. Патифизиология. Курс лекций: учеб. пособие / под ред. П.Ф. Литвицкого. — М.: Медицина, 1995. — 752 с.
3. Сметник, В.П. Место магне В₆ в коррекции психовегетативных расстройств у женщин с климактерическим синдромом в постменопаузе / В.П. Сметник, Л.Б. Бутарева // Фарматека. — 2004. — № 15. — С.1—4.
4. Городецкий, В.В. Препараты магния в медицинской практике (Малая энциклопедия магния) / В.В. Городецкий, О.Б. Талибов. — М.: ИД Медпрактика-М., 2003. — С.44.
5. McClung, J.A. Endothelial Biology: The Role of Circulating Endothelial Cells and Endothelial Progenitor Cells. / J.A. McClung, N.G. Abraham // Translational Research in Coronary Artery Disease. — 2016. — Pt.1 — P.1—14.
6. Ходжаева, М.Х. Эндотелий сосудов и механизмы его дисфункции / М.Х. Ходжаева, М.С. Исаева, Р.А. Саидмуродова // Здравоохранение Таджикистана. — 2014. — № 2. — С.77—86.
7. Mooradian. Inhibition of endoplasmic reticulum stress and oxidative stress by vitamin D in endothelial cells / M.J. Haas, M. Jafri, K.R. Wehmeier [et al.] // Free Radical Biology and Medicine. — 2016. — Vol. 99. — P.1—10.
8. Сушков, С.А. Структурные и функциональные изменения эндотелия при экспериментальном венозном тромбозе / С.А. Сушков // Клінічна флебологія. — 2013. — Т. 6, № 1. — С.126—135.
9. Петрищев, Н.Н. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток крови / Н.Н. Петрищев, О.А. Беркович, Т.Д. Власов // Клиническая лабораторная диагностика. — 2001. — № 1. — С.50—52.
10. Кальций-магниевое равновесие и эндотелиальная дисфункция при операционном стрессе / В.А. Батурин, В.В. Фишер, С.А. Сергеев, И.В. Яцук // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2014. — № 1. — С.22—25.
11. Динамика эндокринного ответа при стресс-реакциях при хирургическом лечении калькулезного холецистита / И.М. Самохвалов, Г.В. Зачиняев, Б.Г. Андруков [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2013. — № 3. — С.38—42.
12. Blood levels, apoptosis, and homing of the endothelial progenitor cells after skin burns and escharectomy / C. Foresta [et al.] // J. Trauma. — 2011. — Vol. 70. — P.459—465.
13. Wolf, F.I. Magnesium deficiency and endothelial dysfunction: is oxidative stress involved? / F.I. Wolf, V. Trapani, M. Simonacci, S. Ferre, J.A. Maier // Magnes. Res. — 2008. — Vol. 21. — P.58—64.
14. Влияние солей магния на концентрацию эндотелиальной NO-синтазы в условиях алиментарного дефицита магния / А.А. Спасов, И.Н. Иежица, М.В. Харитонкова

[и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. — 2011. — № 15. — С.156—157.

15. Magnesium sulfate may ameliorate oxidative stress through increasing glutathione synthesis gene in preeclampsia / K. Kawasaki, K. Eiji, C. Yoshitsugu [et al.] // Placenta. — 2016. — Vol. 46. — P.119.
16. Влияние препарата «Магне В₆» на цереброваскулярную реактивность у детей с синдромом дефицита внимания в зависимости от содержания магния в организме / А.В. Андреев, О.А. Громова, Л.Э. Федотова, Е.М. Бурцев // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — № 5. — С.31—34.

REFERENCE

1. Vein AM. Vegetativnie rasstroistva: klinika, diagnostika, lechenie. [Autonomic dysfunction: clinical features, diagnosis, treatment]. Moskva: MIA [Moscow: MIA]. 1998; 752 p.
2. Litvickii PF. Patofiziologiya; Kurs lekci: uchebnoe posobie [Pathophysiology; Lecture Course: Tutorial]. Moskva [Moscow]: Medicina [Medicine]. 1995; 752 p.
3. Smetnik VP, Butareva LB. Magne B₆ v korrikcii psihovegetativnih rasstroistv u jenchin s klimaktericheskim sindromom v postmenopauze [Place Magne B₆ in the correction of psycho-vegetative disorders in women with climacteric syndrome in postmenopausal women]. Farmateka [Farmateka]. 2004; 15: 1-4.
4. Gorodeckii VV, Talibov OB. Preparati magniya v medicinskoj praktike (Malaya enciklopediya magniya) [Magnesium preparations in medical practice (Low Magnesium Encyclopedia)]. Moskva: ID Medpraktika-M [Moscow: PH Medpraktika-M]. 2003; 44 p.
5. McClung JA, Abraham NG. Chapter 1 — Endothelial Biology: The Role of Circulating Endothelial Cells and Endothelial Progenitor Cells. Translational Research in Coronary Artery Disease. 2016; 1: 1-14.
6. Hodjaeva MH, Isaeva MS, Saidmuradova RA. Endoteliiy sosudov i mehanizmi ego disfunkcii [The endothelium of blood vessels and the mechanisms of its dysfunction]. Zdravoohranenie Tadjikistana [Health of Tajikistan]. 2014; 2: 77-86.
7. Haas MJ, Mohammad Jafri, Wehmeier KR, Onstead-Haas LM, Mooradian DA. Inhibition of endoplasmic reticulum stress and oxidative stress by vitamin D in endothelial cells. Free Radical Biology and Medicine. 2016; 99: 1-10.
8. Sushkov SA. Strukturnie i funktsional'nie izmeneniya endoteliiya pri eksperimental'nom venoznom tromboze [Structural and functional changes of the endothelium in experimental venous thrombosis]. Klinichna flebologiya [Clinical phlebology]. 2013; 6 (1): 126-135.
9. Petrishev NN, Berkovich OA, Vlasov TD. Diagnosticheskaya cennost' opredeleniya deskvamirovannih endotelial'nih kletok krovi [Diagnostic value of determination of desquamated endothelial blood cells]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical Laboratory Diagnostic]. 2001; 1: 50-52.
10. Baturin VA, Fisher VV, Sergeev SA, Yatsuk IV. Kal'cii-magnievoe ravnovesie i endotelial'naya disfunktsiya pri operatsionnom stresse. [Calcium-magnesium balance and endothelial dysfunction in operating stress]. Medicinskii vestnik Severnogo Kavkaza. [Medical Bulletin of the North Caucasus]. 2014; 1: 22-25.
11. Samohvalov IM, Zachinayev GV, Andrukov BG, Golovko KP, Apchel VY. Dinamika endokrinnoy otveta pri stress-reakciyah pri hirurgicheskom lechenii kal'kulyaznogo holecistita [The dynamics of the endocrine response in stress reactions in the surgical treatment of calculous cholecystitis]. Vestnik Rossiiskoi voenno-medicinskoi akademii [Herald of the Russian Academy of Military — Medical]. 2013; 3: 38-42.

12. Foresta C et al. Blood levels, apoptosis, and homing of the endothelial progenitor cells afterskin burns and escharectomy. *J Trauma*. 2011; 70: 459–465.
13. Wolf FI, Trapani V, Simonacci M, Ferre S, Maier JA. Magnesium deficiency and endothelial dysfunction: is oxidative stress involved? *Magnes Res*. 2008; 21: 58–64.
14. Spasov AA, Iejica IN, Haritonova MV, Jeltova AA, Ozerov AA. Vliyanie solei magniya na koncentraciu endotelial'noi NO-sintazi v usloviyah alimentarnogo deficit magniya [Effect of magnesium salts at concentrations of endothelial NO- synthase in terms of nutritional magnesium deficiency]. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta* [Bulletin of the Orenburg State University]. 2011; 15: 156–157.
15. Kawasaki K, Eiji K, Yoshitsugu C, Satou M, Hiroshi T, Hikaru K, Satoru T, Noriomi M, Ikuo K. Magnesium sulfate may ameliorate oxidativestress through increasing glutathione synthesis gene in preeclampsia. *Placenta*. 2016; 46: 119.
16. Andreev AV, Gromova OA, Fedotova EL, Burtsev EM. Vlianie preparata Magne B6 na cerebrovaskularnuiu reaktivnost' u detei s sindromomdeficita vnimaniya v zavisimosti ot soderjaniya magniya v organizme [The impact with attention deficit disorder drug Magne B6 on cerebrovascular reactivity in children, depending on the content of magnesium in the body]. *Klin. Farmakologiya i terapiya* [Clinical Pharmacology and Therapeutics]. 2000; 5: 31–34.

© S. Turan, M. Elcin, A. Derese, 2017

УДК 61:378.4(560).091.212:303.62

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).53-57

ADAPTATION OF THE MEDICAL ACHIEVEMENT SELF-EFFICACY SCALE (MASS) INTO TURKISH

TURAN SEVGI, MSc, PhD, Associate Professor of Medical Education, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Education and Informatics, Sıhhiye Campus, Turkey, 06100, Ankara, e-mail: sturan@hacettepe.edu.tr

ELCIN MELIH, MD, MSc, CHSE, Professor of Medical Education, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Education and Informatics, Sıhhiye Campus, Turkey, 06100, Ankara,

DERESE ANSELME, MD, PhD, Associate Professor of Family Medicine and Medical Education, Ghent University Faculty of Medicine, Department of Family Medicine and Primary Health Care, De Pintelaan 185, 6K3, 9000, Ghent, Belgium

Abstract. Aim. Curriculum innovators are eager to evaluate the overall effects of curriculum changes. In a Belgian-Turkish collaboration we developed a scale, for content validity based on the competency frameworks of CanMEDs and The Five Star Doctor, to measure self-efficacy changes in undergraduate medical students. In this study, the reliability and construct validity of Medical Achievement Self-efficacy Scale (MASS) among Turkish medical students were examined.

Material and methods. The MASS contains 18 items, to be rated on a five-point Likert scale. The study was conducted with undergraduate medical students at Hacettepe University ($n=547$). The Turkish form of the scale was examined for content validity by five experts. Cronbach's alpha was calculated for reliability of the scale. Item-total correlation was calculated and the scores of lowly and highly performing groups were compared by means of a t-test. Exploratory factor analysis was conducted to determine the construct validity. **Results and discussion.** The content validity of the Turkish MASS was considered appropriate. The reliability of the scale was high (Cronbach's $\alpha=0.89$). Item-total correlation coefficients of the Turkish MASS ranged from 0.53 to 0.70. Lower and upper score groups were compared as an indicator of the discriminant validity. All items discriminated significantly between lowly and highly performing students. Factor analysis showed that the scale has a one factor structure which explains 37.89% of the variance. Factor loadings ranged from 0.56 to 0.73. **Conclusions.** The study showed the reliability and delivered evidence about the construct validity of the Turkish adaptation of the MASS.

Key words: academic self-efficacy, medical students, scale development.

For reference: Turan S, Elcin M, Derese A. Adaptation of the Medical Achievement Self-efficacy Scale (MASS) into Turkish. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017; 10 (2): 53—57. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).53-57.

АДАПТАЦИЯ ШКАЛЫ САМОЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ДОСТИЖЕНИЙ (MASS) ДЛЯ ТУРЦИИ

ТУРАН СЕВГИ, магистр наук, доцент кафедры медицинского образования и информатики медицинского факультета Университета Хачеттепе, кампус Сиххийе, Турция, 06100, Анкара, e-mail: sturan@hacettepe.edu.tr

ЭЛЬЧИН МЕЛИХ, магистр наук, сертифицированный педагог в области симуляционной медицины, профессор кафедры медицинского образования и информатики медицинского факультета Университета Хачеттепе, кампус Сиххийе, Турция, 06100, Анкара

ДЕРЕСЕ АНСЕЛМЕ, докт. мед. наук, профессор кафедры медицинского образования и информатики медицинского факультета Университета Хачеттепе, кампус Сиххийе, Турция, 06100, Анкара

Реферат. Цель. Новаторы образовательного процесса стремятся оценить общие последствия изменений в учебной программе. В бельгийско-турецком сотрудничестве мы разработали шкалу валидности содержания для измерения изменений самооэффективности студентов-медиков на основе квалификационных рамок CanMEDs и The Five Star Doctor. В данном исследовании была проверена достоверность и обоснованность шкалы самооэффективности медицинских достижений (MASS) среди турецких студентов-медиков. **Материал и методы.** MASS содержит 18 пунктов, которые должны быть оценены по пятибалльной шкале Ликерта. Исследование проводилось с участием студентов-медиков в Университете Хачеттепе ($n=547$). Турецкая форма шкалы была проверена пятью экспертами на достоверность. Альфа (α) Кронбаха рассчитывалась для вычисления надежности. Выводили итоговую корреляцию по всем пунктам, а баллы групп с низкой и высокой эффективностью сравнивали

с помощью t-критерия Стьюдента. Оценка факторной структуры была проведена для определения конструктивной достоверности. **Результаты и их обсуждение.** Валидность турецкого MASS была признана приемлемой. Достоверность шкалы была высокой (α Кронбаха=0,89). Суммарные коэффициенты корреляции для турецкого MASS варьировались от 0,53 до 0,70. Группы с низкими и высокими результатами сравнивались по показателю дискриминантной валидности. Все пункты значимо различались между студентами с низким и высоким уровнем успеваемости. Факторный анализ показал, что шкала имеет однофакторную структуру, которая объясняет 37,89% дисперсии. Коэффициент загрузки составлял от 0,56 до 0,73. **Заключение.** Исследование показало достоверность и предоставило доказательства валидности конструкции турецкой адаптированной версии MASS.

Ключевые слова: академическая самооэффективность, студенты-медики, разработка шкалы.

Для ссылки: Туран, С. Адаптация шкалы самооэффективности медицинских достижений (MASS) для Турции / С. Туран, М. Эльчин, А. Дересе // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 2. — С.53—57. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).53-57.

Introduction

Besides being medical experts, physicians are expected to be good communicators, managers, collaborators, patient advocates, scholars and professionals [1—3]. As those aptitudes are much harder to measure than the classic knowledge and skills, we developed a self-efficacy scale (Medical Achievement Self-efficacy Scale-MASS) in an earlier study that the students could judge their own capability to meet those expectations [4].

Self-efficacy is defined as «beliefs in one's own capabilities to organize and execute the courses of action required to produce given attainments» and — as it is asserted — a mediator of behavioral change [5]. Many studies showed self-efficacy to be related with achievement [6—13]. Self-efficacy is expected to evolve over the study years as it is sensitive to changes in the personal context and becomes developed from educational experiences [14]. Therefore an evaluation of students' self-efficacy might reflect the impact of the entire medical curriculum.

In the earlier study, the MASS was studied with Flemish students enrolled in medical curricula [4]. Its content framework was based on the two most universal frameworks, the Five-star Doctor [1] and the CanMEDS roles [2, 3]. The MASS was reported to have a high internal consistency reliability (Cronbach's α =0,89) [4]. The discriminant validity and predictive validity of the MASS were examined and it was shown that the MASS scores differed between lowly and highly achieving student groups, increased over the study years and predicted an acceptable proportion (10%) of the variance in student performance on the Maastricht Progress Test [4].

In this study, our aim was to report the adaptation process of the MASS into Turkish, studying with medical students to initiate a broader study of medical curriculum innovations.

Material and methods

Instrument. The original MASS contained 18 items. It was rated on a five-point Likert scale. The scale score ranged from 18 to 90, a higher score reflecting greater self-efficacy [4]. In the first step of the adaptation process, two experts translated the scale, and then two other experts back-translated it. Three experts checked whether the original statement and the translation had the same meaning. Native Turkish speakers (five-experts) also checked the translated version for meaningfulness of items. The original structure was preserved when translating into Turkish to ensure content validity.

Subjects. The study was conducted with undergraduate medical students at Hacettepe University ($n=547$). Fifty percent (50,1%) of the participants were female and almost sixty-five percent (64,9%) of the participants were enrolled in the English stream of the medical curriculum (table 1).

Table 1

Percentages of gender, curriculum stream and grade of participants

	Frequency	Percent
Gender		
Female	274	50,1
Male	273	49,9
Curriculum stream		
English	355	64,9
Turkish	192	35,1
Year		
1	92	16,8
2	117	21,4
3	108	19,7
4	123	22,5
5	61	11,2
6	46	8,4
Total	547	100,0

Data Analysis. Cronbach's alpha was calculated for internal consistency reliability of the scale. Item-total correlation was calculated and the scores of lowly (27% undermost) and highly performing groups (27% upmost) were compared by means of a t-test. Exploratory factor analysis was conducted to determine the construct validity.

Ethical Considerations

Participation was voluntary. The instrument included a brief cover letter informing students about the purpose of the study. Students were asked to read and complete the informed consent form before answering the scale. The completed forms were anonymous.

Results

Content and face validity. During to the adaptation process of the MASS, we conformed to translation and back-translation procedure. The items of the MASS were based on the CanMEDS and the Five Stars Doctor. This structure was preserved when translating into Turkish to ensure content validity (table 2).

Item analysis and internal consistency reliability. Item-total correlation coefficients of the Turkish MASS ranged from 0,53 to 0,70 (table 3). The scores of lowly and highly performing groups scores were compared:

Description of CanMEDS roles and items of MASS

CanMEDS Roles	Description of CanMEDS Roles	Items	Items in Turkish scale
Medical Expert	As Medical Experts, physicians integrate all of the roles, applying medical knowledge, clinical skills, and professional attitudes in their provision of patient-centered care	1. I am able to perform the skills we learned thus far on a patient. 4. I am able to adequately apply the subsequent steps of diagnosis and treatment on a clinical problem. 7. I have adequate knowledge of basic medical sciences	1. Bu güne kadar öğrendiğim becerileri bir hasta üzerinde uygulayabildim. 4. Klinik bir vakada uygun tanı ve tedavi basamaklarını yeterli şekilde uygulayabildim. 7. Temel tıp bilimlerinde yeterli bilgiye sahibim
Communicator	As Communicators, physicians effectively facilitate the doctor-patient relationship and the dynamic exchanges that occur before, during, and after the medical encounter	5. I am able to react in a conflict situation with a patient in a communicatively adequate way. 15. In a consultation I am able to structure the information I obtain from a patient	5. Bir fikir uyuşmazlığı durumunda hastaya iletişim açısından yeterli biçimde tepki verebilirim. 15. Görüşme (konsültasyon) sırasında hastadan aldığım bilgiyi yapılandırabilirim.
Collaborator	As Collaborators, physicians effectively work within a healthcare team to achieve optimal patient care	8. I am able to analyze a health problem of a patient in a group. 12. I feel able to collaborate on a basis of equality with colleagues from other health care disciplines	8. Bir hastanın sağlık sorununu grup içinde analiz edebilirim. 12. Diğer sağlık alanlarından olan çalışma arkadaşlarımda eşit düzeyde işbirliği yapabilirim
Manager	As Managers, physicians are integral participants in healthcare organizations, organizing sustainable practices, making decisions about allocating resources, and contributing to the effectiveness of the healthcare system	16. I am able to make a cost-effective choice when using technical means for diagnosis or therapy. 18. I am able to deal with critical incidents (unexpected, stressful events) when providing health care	16. Tanı ve tedavi için teknik cihazların kullanımında maliyet etkin bir seçim yapabilirim. 18. Sağlık hizmeti verirken kritik durumlarla (beklenmedik, stresli olaylarla) başa çıkabilirim
Health Advocate	As Health Advocates, physicians responsibly use their expertise and influence to advance the health and well-being of individual patients, communities, and populations	2. I have sufficient insight in the social factors that influence the health problems of patients. 14. I am able to handle a health problem in society preventatively	2. Hastaların sağlık problemlerini etkileyen sosyal faktörler hakkında yeterli görüşe sahibim. 14. Toplumdaki bir sağlık sorununu önleyici (koruyucu) şekilde ele alabilirim
Scholar	As Scholars, physicians demonstrate a lifelong commitment to reflective learning, as well as the creation, dissemination, application and translation of medical knowledge	3. I am able to search literature relevant to a health problem electronically. 6. I master the medical aspects that have been dealt with in the Studium generale or Medical Humanities (e.g. philosophy, art, ...). 9. I am able to write a sound scientific paper on a health related subject. 10. I am able to choose/to draw a scientific set up for the solution of a medical research problem	3. Bir sağlık sorunu ile ilgili tıbbi literatürü elektronik olarak araştırabilirim. 6. Tıp fakültesi programında yer alan insan bilimlerinin (felsefe, sanat vb.) bana sunduğu tıbbi görüşe sahibim. 9. Bir sağlık konusu ile ilgili güvenilir bilimsel bir makale yazabilirim. 10. Tıbbi bir araştırma sorununun çözümü için bilimsel araştırma tasarımını seçebilirim
Professional	As Professionals, physicians are committed to the health and well-being of individuals and society through ethical practice, profession-led regulation, and high personal standards of behaviour	11. I am able to take an underpinned personal point of view related to the ethical aspects when a patient asks for euthanasia. 13. I am able to handle my feelings of anxiety when they appear in certain clinical situations. 17. I am able to recognize signs and symptoms of burnout in my professional functioning	11. Bir hasta ötenazi istediğinde etik açıdan desteklenen görüşlerimle bir duruş ortaya koyabilirim. 13. Belirli klinik durumlarda oluşan endişe duygularımın üstesinden gelebilirim. 17. Profesyonel hayatımda (işlevlerimde) tükenmişlik belirtilerini ve işaretlerini tanıyabilirim

it was found that all items discriminated significantly ($p < 0,001$) (table 4). The reliability of the scale was high (Cronbach's $\alpha = 0,89$).

Discriminant validity. Lower and upper score groups were compared as an indicator of discriminant validity. All items discriminated significantly between lowly and highly performing students ($p < 0,001$) (table 4).

Construct of the scale

Exploratory factor analysis was used to obtain information about the structure of the scale. The Kaiser-Meyer-Olkin coefficient (KMO) was 0,92 and Bartlett's test reached statistical significance ($p < 0,001$).

Factor analysis produced three factors. All items loaded on one factor, that explained 37,89% of the variance. Factor loadings ranged from 0,51 to 0,72.

Table 3

Item-Total Statistics of MASS

Item number	Original study (n=1060) (Turan et al., 2013)	Turkish students (n=547)
	Item-Total Correlation	Item-Total Correlation
1	0,40	0,53
2	0,52	0,56
3	0,41	0,53
4	0,63	0,66
5	0,57	0,59
6	0,39	0,55
7	0,56	0,59
8	0,64	0,69
9	0,55	0,57
10	0,60	0,66
11	0,45	0,53
12	0,43	0,62
13	0,49	0,65
14	0,63	0,70
15	0,61	0,69
16	0,57	0,60
17	0,51	0,63
18	0,58	0,67

Table 4

The comparison of lower and upper score groups of MASS

Item number	Lower Group		Upper Group		t-value	p<
	Mean	SS	Mean	SS		
1	3,11	0,92	4,25	0,78	-11,35	0,001
2	3,16	0,81	4,31	0,67	-12,99	0,001
3	3,43	0,91	4,51	0,64	-11,56	0,001
4	2,84	0,83	4,24	0,74	-15,19	0,001
5	3,48	0,86	4,67	0,54	-14,03	0,001
6	2,87	1,02	4,21	0,95	-11,69	0,001
7	2,81	0,89	4,19	0,69	-14,71	0,001
8	3,15	0,74	4,46	0,58	-16,85	0,001
9	1,92	0,91	3,66	0,99	-15,61	0,001
10	2,65	0,83	4,15	0,73	-16,30	0,001
11	3,13	1,03	4,33	0,73	-11,41	0,001
12	3,69	0,91	4,80	0,42	-13,19	0,001
13	3,15	0,88	4,50	0,62	-15,09	0,001
14	3,13	0,82	4,58	0,60	-17,08	0,001
15	3,47	0,82	4,72	0,45	-15,84	0,001
16	2,81	1,04	4,22	0,73	-13,31	0,001
17	3,09	0,96	4,46	0,60	-14,41	0,001
18	2,95	0,96	4,54	0,57	-16,89	0,001

The high loads and the high percentage of explained variance on one factor showed that all items of the instrument indicated the same dimension (table 5).

Table 5

Summary of Exploratory Factor Analysis Results

Item	Communalities	Component		
		1	2	3
Item 14	0,421	0,722	-0,253	-0,036
Item 15	0,561	0,714	-0,213	-0,156
Item 8	0,365	0,697	0,227	0,003
Item 18	0,536	0,691	-0,322	-0,215
Item 13	0,509	0,666	-0,378	0,020
Item 4	0,305	0,661	0,315	0,001
Item 10	0,556	0,651	0,218	-0,131
Item 12	0,537	0,638	-0,330	0,281
Item 17	0,532	0,629	-0,200	-0,270
Item 5	0,489	0,602	-0,142	0,356
Item 16	0,470	0,593	-0,214	-0,448
Item 7	0,595	0,570	0,463	-0,133
Item 2	0,587	0,560	0,246	0,432
Item 9	0,586	0,534	0,381	-0,319
Item 1	0,580	0,530	0,365	0,087
Item 3	0,598	0,519	0,265	0,161
Item 11	0,509	0,515	-0,277	0,358
Item 6	0,627	0,515	0,108	0,169
% of Total Variance Explained		37,886	8,221	5,916

Extraction Method: Principal Component Analysis.

Discussion and Conclusion

Validity refers to the degree to which the scale measures what it claims to measure [15]. Since items of the MASS were based on the CanMEDS and the Five Stars Doctor [4], and this structure was preserved during translation, Turkish MASS has a good content validity.

The Turkish MASS showed a high internal consistency reliability. The high item-total correlation coefficients of all items of the MASS revealed that they measured the same general construct. In the earlier study with Flemish students, the original MASS had also a good reliability value [4].

The significant difference of means of lowly and highly achieving student groups indicated the discriminant validity of the scale. The construct of the scale was investigated: it was found that the MASS has one dimension.

Our study has some limitations. Further studies are needed to provide evidence of the reliability and validity of the MASS. The study was conducted on medical students enrolled in an integrated medical curriculum. The MASS should be further tested in schools with other types of medical curricula. Internal consistency of the MASS should be examined with test-retest correlation.

Despite these limitations, this study reveals that the Turkish MASS has a good reliability. It has a one-

dimension structure and a good content validity since it has been developed based on a universal medical competency framework.

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

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

REFERENCES

1. Boelen C. The Five-star Doctor: an asset to health care reform? Geneva: World Health Organization. 1997; http://www.who.int/hrh/en/HRDJ_1_1_02.pdf
2. Frank JR ed. The CanMEDS 2005 physician competency framework; Better standards. Better physicians; Better care. Ottawa: The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada. 2005; 40 p.
3. Frank JR, Danoff D. The CanMEDS initiative: implementing an outcomes-based framework of physician competencies. *Medical Teacher*. 2007; 29: 642–647.
4. Turan S, Valcke M, De Maeseneer J, Aper L, Koole S, De Wispelaere C, Deketelaere A, Derese A. A novel Medical Achievement Self-efficacy Scale (MASS): A valid and reliable tool. *Medical Teacher*. 2013; 35 (7): 575–580.
5. Bandura A. Self-efficacy: The exercise of control. New York: Freeman. 1997; 604 p.
6. Allen R, Heard J, Savidge M, Bittengle J, Cantrell M, Huffmaster T. Surveying students' attitudes during the OSCE. *Advances in Health Sciences Education*. 1998; 3: 197–206.
7. Tresolini CP, Stritter FT. An analysis of learning experiences contributing to medical students' self-efficacy in conducting patient education for health promotion. *Teaching and Learning in Medicine: An International Journal*. 1994; 6 (4): 247–254.
8. Mann KV, Lindsay EA, Putnam RW, Davis DA. Increasing physician involvement in cholesterol-lowering practices: the role of knowledge, attitudes and perceptions. *Advances in Health Sciences Education*. 1997; 2: 237–253.
9. Kaufman DM, Laidlaw TA, Langille D, Sargeant J, MacLeod H. Differences in medical students' attitudes and self-efficacy regarding patient–doctor communication. *Academic Medicine*. 2001; 76 (2): 188.
10. Mavis B. Self-Efficacy and OSCE performance among second year medical students. *Advances in Health Sciences Education*. 2001; 6: 93–102.
11. Johnston M, O'Carroll R, Hart J, McGee HM. Experiencing the evidence' in behavioural sciences increases self-efficacy. *Medical Education*. 2004; 38: 563–564.
12. Katz S, Feigenbaum A, Pasternak S, Vinker S. An interactive course to enhance self-efficacy of family practitioners to treat obesity. *BMC Medical Education*. 2005; 5: 4.
13. Wright SW, Lindsell CJ, Hinckley WR, Williams A, Holland C, Lewis CH, Heimbürger G. High fidelity medical simulation in the difficult environment of a helicopter: feasibility, self-efficacy and cost. *BMC Medical Education*. 2006; 6: 49.
14. Bandura A. *Encyclopedia of human behavior*. New York: Academic Press. 1994; 4: 71–81.
15. Fraenkel JR, Wallen NE. *Validity and reliability. How to design and research in education*. New York: McGraw-Hill, INC. 1996; 3: 153–171.

РАЗВИТИЕ ПРЕДПРИНИМАТЕЛЬСТВА В НАЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ЗУДИН АЛЕКСАНДР БОРИСОВИЧ, канд. мед. наук, директор Института медико-биологических проблем
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6,
e-mail: zudin@nptemp.ru

Реферат. Цель исследования — внедрение методов стратегического планирования и научно-технологического прогнозирования в процесс эффективного реформирования здравоохранения РФ. Изучался опыт развития предпринимательства в национальной системе здравоохранения. **Материал и методы.** Обзор публикаций, метод теоретического анализа, метод системного анализа, классификации, количественный и качественный методы социологического исследования. **Результаты и их обсуждение.** Предпринимательство в сфере оказания платных медицинских услуг в российском здравоохранении в настоящее время находится в стадии становления. В значительной мере это связано с уровнем развития его инфраструктуры. Российский рынок медицинских услуг в силу разобщенности предпринимательских структур не имеет развитой рыночной инфраструктуры. Однако у предпринимательства в сфере оказания платных медицинских услуг хорошее будущее, но его достижение связано с политикой рационального соотношения рыночных начал в здравоохранении с элементами государственного регулирования. Отставание в ее развитии связано с тем, что управление здравоохранением строилось с момента зарождения в стране по военному образцу иерархичности и подчиненности. Разделение здравоохранения на государственную, муниципальную и частную системы сохраняет иерархичность первых двух и не предусматривает этого для последней. Поэтому частная медицина лишена не только субординации, но и инфраструктуры. Создание рыночной инфраструктуры — задача государственная. **Заключение.** Установлено, что переход к рыночным отношениям предполагает использование преимущественно экономических методов управления. Большинство экономистов делают акцент на получение прибыли, рассматривая ее как конечную цель предпринимательства. Выделены ключевые задачи государственного регулирования предпринимательской деятельности в отечественном здравоохранении.

Ключевые слова: предпринимательство, медицинские услуги, развитие, качество, спрос.

Для ссылки: Зудин, А.Б. Развитие предпринимательства в национальной системе здравоохранения / А.Б. Зудин // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 2. — С.58—63. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).58-63.

ENTERPRISE DEVELOPMENT IN THE NATIONAL HEALTH SYSTEM

ZUDIN ALEXANDER B., C. Med. Sci., Director of the Institute of biomedical problems, of Russian University
of peoples' friendship, Russia, 117198, Moscow, Miklukho-Maklay str., 6, e-mail: zudin@nptemp.ru

Abstract. Aim. The purpose of the study is implementation of the methods of strategic planning and foresight into the process of effective reform of the health care system of the Russian Federation. We have studied the enterprise development experience in the national health care system. **Material and methods.** Review of publications, theoretical and system analysis methods, classification, quantitative and qualitative methods of sociological research were applied. **Results and discussion.** Entrepreneurship in the field of paid medical service rendering in the national health care system is still in its infancy at present. In a great measure it depends on the level of infrastructure development. Russian market of medical services does not have developed market infrastructure because of the fragmentation of business structures. However, entrepreneurship in the sphere of providing paid medical services has a good future, but its achievement is connected to the policy of rational correlation of market principles in health care with the elements of state regulation. The lag in its development was built from the inception of the country on military sample of architect and subordination. Division of health into state, municipal and private systems preserves hierarchical pattern of the first two and cannot be applied on the last. So that private medicine has a lack not only in subordination, but also in the infrastructure. Creation of market infrastructure is a government task. **Conclusion.** It was established that transition to market economy implies the use of mainly economic methods of management. Most of economists are focused on profit as an ultimate goal of entrepreneurship. The key tasks of the state regulation of enterprise activity in national healthcare were highlighted.

Key words: entrepreneurship, medical services, development, quality, demand.

For reference: Zudin AB. Enterprise development in the national health system. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (2): 58—63. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).58-63.

Введение. Переход к рыночным отношениям предполагает использование преимущественно экономических методов управления. Применение на практике экономических методов управления требует разработки новой стратегии функционирования учреждений здравоохранения на рынке медицинских услуг. Одним из важных элементов этой стратегии является развитие предпринимательства в системе платного здравоохранения.

Многие сторонники расширения практики платных медицинских услуг считают, что процесс модернизации здравоохранения следует рассматривать, в первую очередь, не только как социальную программу, а как бизнес-проект, который должен приносить доход государству и гражданам.

«Охрана здоровья может быть прибыльным бизнесом, который создает новые технологии, готовит уникальных врачей, попасть к которым на лечение (как сегодня в г. Кургане в клинику доктора Елизарова) будут стремиться пациенты со всего мира. В процессе модернизации здравоохранения должна быть создана такая система, которая бы покрывала расходы населения на укрепление здоровья и приносила доход. Это, по сути, отдельная отрасль, которой нужны эффективные медицинские учреждения, правила игры, госгарантии и для бизнеса, и для людей», — считает научный руководитель Высшей школы экономики Е. Ясин [1].

Реализация такого подхода возможна через развитие предпринимательства в здравоохранении. По мнению сторонников развития предпринимательства в здравоохранении, государственные и муниципальные лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ), включаясь в рыночные отношения, начинают заниматься предпринимательской деятельностью, оказывая наряду с бесплатными платные медицинские услуги. Предпринимательской деятельностью является оказание только платных медицинских услуг. Формирование и функционирование рынка платных медицинских услуг связано с решением главных проблем: определением спроса, предложения, цен на медицинские услуги, а также их реализация.

В качестве обоснования своей позиции они считают, что существующая система государственного здравоохранения не в состоянии оперативно реагировать на изменение потребности граждан в медицинских услугах, поэтому она компенсировала свою неповоротливость простым введением платных медицинских услуг. В государственном здравоохранении сформировался принцип: «платно сегодня или бесплатно через месяц».

Один из видных теоретиков в области развития отечественного здравоохранения А.В. Тихомиров считает, что предпринимательство в здравоохранении стало фактом, который невозможно отрицать или не замечать.

Материал и методы. Обзор публикаций, метод теоретического анализа, метод системного анализа,

классификация, количественный и качественный методы социологического исследования.

Результаты и их обсуждение. Платные медицинские услуги оказываются государственными и муниципальными ЛПУ и частными учреждениями. Их деятельность одинаково основана на извлечении доходов от оплаты медицинских услуг. Вне зависимости от того приносит она прибыль или убытки, их деятельность является предпринимательской. Различия лишь в том, что медицинские услуги, оказываемые населению частными учреждениями, оказываются за плату, которую производит сам пациент, а государственными и муниципальными ЛПУ — за плату, которую за пациента производит государство. Будучи бесплатными для пациента, получаемые им медицинские услуги для государственных и муниципальных ЛПУ бесплатными не являются [2].

Однако у большого количества населения и должностных лиц в системе здравоохранения вызывает стойкое неприятие не только предпринимательство как вид деятельности, но даже понятие предпринимательства в здравоохранении.

В дискуссиях на эту тему и в практике деятельности ЛПУ происходит лукавая подмена понятий. Государству противопоставляется все частное, хотя продукты и услуги создаются не государством, а непосредственными исполнителями, действующими в рамках, определяемых государством. Частное подменяется коммерческим, хотя коммерческий сектор никто не отменял. Отсутствие элементарного понимания породило понятие платных услуг, хотя бесплатных в природе не существует.

Это связано с тем, что отечественное здравоохранение традиционно формировалось на основе принципа бесплатности медицинской помощи, а в настоящее время этот принцип является конституционной гарантией граждан со стороны государства. Теоретически этот тезис никто не опровергает, но практически ситуация в здравоохранении выглядит по-иному.

Директор Института экономики и здравоохранения Высшей школы экономики Л.Д. Попович, объясняя ситуацию, сложившуюся в здравоохранении, раскрыла ее суть: «В России все всем бесплатно, да еще и на уровне мировых стандартов. Это было декларировано в 1997 г., когда была принята программа государственных гарантий. В ней были прописаны виды медицинской помощи, которые населению гарантируются бесплатно. Но поскольку государство, пообещав своим гражданам бесплатную помощь, одновременно не обещало полностью финансировать ее, вышло как в известном афоризме: хотели как лучше, а получилось как всегда. Лукавое обещание, не подкрепленное деньгами, приводило к тому, что в медицинских учреждениях всегда чего-то не хватало: либо оборудования, либо лекарств, либо совести у врачей. Как следствие, всегда чем-то приходилось жертвовать. И чем больше недофинансировалось здравоохранение, тем больше недооказывалась

помощь пациенту. Врачи очень точно находили баланс между выделенными на оплату лечения деньгами и собственными трудовыми затратами, что в общем-то легко понять: они тоже люди и не хотят работать бесплатно. В результате состояние здоровья людей определялось возможностями их кошелька» [3].

Противники предпринимательской деятельности в здравоохранении считают, что при оказании платных услуг государственные ЛПУ осуществляют деятельность, не предусмотренную уставом учреждения, что является нарушением требований Закона о некоммерческих организациях. Поэтому оказание платных медицинских услуг в государственных ЛПУ не может быть признано предпринимательской деятельностью.

В соответствии с Гражданским кодексом «предпринимательской является самостоятельная, осуществляемая на свой риск деятельность, направленная на систематическое получение прибыли от пользования имуществом, продажи товаров, выполнения работ или оказания услуг лицами, зарегистрированными в этом качестве в установленном законом порядке» (ч.3 п.1 ст.2 ГК РФ).

По мнению противников предпринимательства в здравоохранении, руководители государственных ЛПУ не обладают никакой самостоятельностью в принятии решений, и для оказания платных медицинских услуг они должны получать разрешение органа управления. Все их действия зарегулированы вышестоящим руководством. Даже смета доходов и расходов на платные медицинские услуги утверждается вышестоящим органом управления ЛПУ. Оказывая платные услуги, государственная или муниципальная больница и поликлиника ничем не рискуют, так как все их возможные убытки компенсирует государство.

В отношении систематического получения прибыли их мнение неоднозначно. Извлечение прибыли в качестве основной цели своей деятельности установлено Гражданским кодексом для коммерческих организаций. «Некоммерческие организации могут осуществлять предпринимательскую деятельность лишь постольку, поскольку это служит достижению целей, ради которых они созданы, и соответствующую этим целям» (ст.50 ГК).

Государство создает свои медицинские учреждения для исполнения социальной функции государства, а именно — государственных гарантий обеспечения бесплатной медицинской помощью. Основной целью деятельности государственных медицинских учреждений является обеспечение граждан бесплатной медицинской помощью за счет финансирования государством. Каким образом этой цели может соответствовать предпринимательская деятельность с извлечением прибыли? Граждане платят налоги, на которые существуют эти учреждения. А на практике получается, что учреждения зарабатывают на населении деньги, чтобы обеспечить то же население бес-

платной медицинской помощью. Это не что иное, как соплатежи населения к гарантированному государством объему бесплатной медицинской помощи.

Таким образом, делает вывод один из противников предпринимательства в здравоохранении С.В. Лазарев: «Отсутствие самостоятельной деятельности, риска и несоответствие получения прибыли достижению целей, ради которых они созданы, прямо свидетельствует о том, что оказание платных медицинских услуг в государственных учреждениях не является предпринимательской деятельностью. Можно констатировать, что эта деятельность не укладывается ни в рамки закона, ни в рамки здравого смысла. Такая особая квазипредпринимательская деятельность, направленная на обеспечение квазибесплатной медицинской помощью граждан России» [4].

Дискуссии о роли предпринимательства и тенденциях развитии платного медицинского обслуживания населения не прекратились с принятием закона ФЗ № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», а получили новый импульс.

Председатель Ассоциации частных клиник Санкт-Петербурга Н. Алексеева так формулирует свое отношение к предпринимательству в медицине: «Практически везде и всюду путают понятия платная и частная медицина. Платная медицина — это платные услуги в государственных учреждениях, разрешенные еще в 1996 г. Мы, представители частной медицины, считаем, что в настоящее время это абсолютно недопустимо. Если заглянуть в Гражданский кодекс, то это называется незаконное предпринимательство с использованием государственной собственности, да еще и по сговору группой лиц. Имея все бесплатно, не арендуя помещения, не покупая оборудование, госучреждения с помощью платных услуг извлекают личную выгоду. В процессе участвуют все: и главные врачи, и их замы, и завотделениями, и врачи на местах. Там, где есть платные услуги в госучреждениях, там процветает и черный нал. Всегда можно обойти кассу, и любой сталкивался с тем, что доктор предлагает заплатить меньше рентгенологу и т.д. Так как платят все поголовно, формируется “очередь” на гарантированную бесплатную помощь, обойти которую можно, только заплатив! То, что творится в России, не поддается логике цивилизованного государства» [4].

Конечно, такая ситуация в оказании медицинских услуг не случайна. Медицинским работникам приходилось заботиться о своих доходах, не полагаясь на заработную плату. И нет оснований считать, что доходами они считают только заработную плату, или что заработная плата составляет основу или значимую часть их доходов.

Врачи стационаров значительно раньше, чем врачи поликлиник, обрели рыночные навыки в силу, прежде всего, различий в цене предоставляемых услуг. Практика показывает, что слишком

различаются суммы вознаграждения за оперативное вмешательство, выполненное врачом в стационаре, и выписка направления в другое лечебное учреждение, рецепта или листка временной нетрудоспособности, выданных в поликлинике. Запросы врачей стационаров формируются на основе самооценки и возможностей, которые предоставляет им работа в стационаре: использование аппаратуры, оборудования, инструментария, расходных материалов, которыми не обладают врачи поликлиник. Это сдерживает переход врачей стационаров в частный сектор.

Медики, причастные к «административному ресурсу» (главные врачи и их заместители), имеют возможность использовать конкуренцию среди продавцов товаров медицинского назначения (медикаментов, аппаратуры, оборудования, инструментария, расходных материалов). Ведь именно они осуществляют выбор поставщиков таких товаров, а это мера, которая может принести им ощутимый материальный доход [5].

Материальная заинтересованность медицинских работников, прежде всего врачей, в результатах своего труда, существовала и будет существовать всегда. Как следствие, она либо удовлетворяется, либо не удовлетворяется работодателем. В противном случае работник самостоятельно ищет способы получения достойной заработной платы или неофициальных вознаграждений.

Что касается работы в частных медицинских учреждениях, то мздоимство в них явление, распространенное в значительно меньшей степени. В частных медицинских учреждениях зарплата часто выше, чем в государственных. Кроме того, работникам частных медицинских организаций не возбраняется получать вознаграждение сверх прейскуранта. Вымогательство вознаграждения сверх прейскуранта наносит вред работодателям, которые быстро расстаются с такими работниками. Поэтому наибольшие проблемы такого рода возникают с работниками, занятыми в государственных или муниципальных ЛПУ.

Пользуясь услугами частной медицины, пациент платит только за то, что установлено прейскурантом. Будучи пациентом государственного или муниципального ЛПУ, он оплачивает предоставляемые ему медицинские услуги взимаемыми с него и его работодателя налогами, а также деньгами, которые запросит у него работник этого ЛПУ. В этом смысле частное здравоохранение — бизнес более честный, чем государственное и муниципальное здравоохранение.

По нашему мнению, в чистом виде предпринимательской является деятельность частных ЛПУ, которые оказывают платные медицинские услуги, источником оплаты которых не являются финансы государства или муниципалитета. Медицинской является предпринимательская деятельность по производству и реализации товаров, работ и услуг медицинского назначения.

Можно ли утверждать, что платные услуги, оказываемые государственными и муниципальными учреждениями, также являются предпринимательской деятельностью?

Государственные ЛПУ, финансируемые за счет бюджетных средств, оказывают услуги населению либо бесплатно, либо за плату, которая обычно не превышает себестоимости услуг. В соответствии с Гражданским кодексом они являются некоммерческими организациями. Согласно ст.50 ГК РФ некоммерческие организации могут осуществлять предпринимательскую деятельность лишь постольку, поскольку это служит достижению целей, ради которых они созданы, и соответствующую этим целям.

По закону основными признаками предпринимательства являются: самостоятельная деятельность, направленная на получение прибыли, осуществляемая систематически и выполняемая субъектом, имеющим государственную регистрацию в качестве юридического лица или предпринимателя без образования юридического лица; наличие риска.

Государственные и муниципальные ЛПУ, являясь некоммерческими организациями, имеют государственную регистрацию в качестве юридического лица. Они обладают ограниченной правоспособностью и вправе осуществлять только те виды деятельности, которые определены учредителями в уставе. Но в уставе далеко не каждого государственного и муниципального ЛПУ предусмотрено оказание платных медицинских услуг. Следовательно, предпринимательскую деятельность могут осуществлять только те государственные и муниципальные ЛПУ, которым разрешено уставом оказывать платные медицинские услуги. Они прекратят эту деятельность только с прекращением своей правоспособности, т.е. в случае ликвидации. Следует, однако, заметить, что возможность оказания услуг, не означает их обязательность. Частные ЛПУ также имеют государственную регистрацию в качестве юридического лица. Они могут оказывать платные медицинские услуги на законном основании. Таким образом, наличие государственной регистрации в качестве юридического лица у государственных и негосударственных ЛПУ свидетельствует о выполнении важнейшего признака предпринимательской деятельности.

Если оказание платных медицинских услуг определено уставом государственного или муниципального ЛПУ, они могут оказывать их весь период своего существования, т.е. систематически. Частное ЛПУ, будучи коммерческой организацией, также систематически может оказывать платные медицинские услуги. Это соответствует другому признаку предпринимательской деятельности. В отличие от государственных и муниципальных, частные ЛПУ могут прекратить медицинскую деятельность и начать заниматься любой другой деятельностью в любой момент.

При определении сути предпринимательства большинство экономистов делают акцент на получение прибыли, рассматривая ее как конечную цель предпринимательства. На наш взгляд, это важная, но не единственная цель предпринимательской деятельности. Целью предпринимательской деятельности может стать удовлетворение личных амбиций, стремление к творчеству и другие аспекты. Они являются вторичными, сопутствующими главной движущей силе предпринимательства — стремлению к получению прибыли. Это общая черта предпринимательства в государственных и частных ЛПУ. Получение и распределение получаемой прибыли происходит в государственных, муниципальных и частных ЛПУ по-разному. Частные ЛПУ распределяют полученную прибыль по своему усмотрению. В государственных и муниципальных ЛПУ как в организациях некоммерческих она должна идти только на решение уставных задач. Следовательно, этот признак предпринимательской деятельности работает только применительно к частным ЛПУ.

Что касается четвертого признака предпринимательства — наличия риска в деятельности ЛПУ, то в большей мере он характерен для частных ЛПУ. Однако удорожание медицинских услуг и цен на них может привести к отказу использовать платные услуги государственными и муниципальными ЛПУ. А так как цены на медицинские услуги растут вне зависимости от конъюнктуры спроса и предложения, это может стать причиной отказа от предпринимательства в государственных и муниципальных ЛПУ.

Что мешает развитию предпринимательства в сфере оказания платных медицинских услуг? Анализ деятельности как государственных, так и негосударственных ЛПУ показывает, что главными сдерживающими факторами являются:

- нестабильность существования некоммерческих организаций, осуществляющих медицинские услуги;
- несовершенство финансово-кредитного механизма и непродуманная политика налогообложения и способов распределения прибыли в коммерческих организациях;
- недостаточно развитая инфраструктура оказания платных услуг;
- преобладание административно-командных методов управления государственными медицинскими учреждениями;
- ресурсные ограничения, повышение стоимости средств производства. Быстро растут цены на медицинское оборудование, особенно сложное (компьютерные томографы и др.), растет цена на лекарства. Все это закладывается в цену медицинских услуг;
- ограничения, обусловленные платежеспособным спросом, несовпадение платежеспособного и реального спроса на платные медицинские услуги. Они сильно отличаются друг от друга. Если бы все нуждающиеся одновременно обратились за медицинской помощью, средств у государства

не хватило бы на оплату и малой доли его стоимости;

- неспособность публичных институтов нормализовать ситуацию с оплатой медицинской помощи. Это может выражаться в неправильной стандартизации или тарификации услуг;
- недостаток ответственности ЛПУ и медицинского персонала перед пациентом;
- слабая законодательная база, избыточность или недостаточность нормативно-правового регулирования.

Из-за действия перечисленных факторов предпринимательство в здравоохранении не достигает тех социальных результатов, которые могли бы проявиться, будь действие этих факторов оптимизировано государством.

Функционирование предпринимательства в сфере оказания медицинских услуг предполагает:

- наличие многоукладности экономики в сфере услуг (бесплатных и платных);
- демополизацию существующих форм государственного управления медицинскими учреждениями;
- равноправное существование общественных и частных форм собственности (государственных, муниципальных и частных ЛПУ);
- конкуренцию между субъектами предпринимательской деятельности;
- повышение мотивации труда работников, оказывающих медицинские услуги;
- обеспечение правовой защиты производителей и потребителей медицинских услуг;
- исключение возможностей недобросовестной конкуренции.

Что же может сделать государство для развития предпринимательства в сфере оказания медицинских услуг? Каким должно быть соотношение предпринимательской инициативы и самостоятельности ЛПУ, оказывающих медицинские услуги, и в какой степени эти процессы должны регулироваться государством?

Предпринимательство подчиняется законам рынка, а рыночное регулирование — это уменьшение функций, снижение роли государства в управлении экономическими объектами, передача ряда полномочий государственных органов объединениям хозяйствующих субъектов, замена вертикальных связей горизонтальными. Поэтому, с одной стороны, предпринимательская инициатива требует высокой степени самостоятельности в принятии решений, и ее ограничение пагубно влияет на эффективность предпринимательства. С другой стороны, отсутствие каких-либо ограничений со стороны государства на предпринимательскую деятельность приводит к возникновению незаконной предпринимательской деятельности, связанной со значительно меньшими затратами, чем законная, добросовестная предпринимательская деятельность. Следовательно, одной из важнейших государственных задач в области управления предпринимательской деятельностью является определение путей раз-

вития законной предпринимательской деятельности, разработка стимулирующих ее условий и способов, запрещающих незаконную деятельность.

Помимо условий, определяемых государством, предпринимательская деятельность в сфере предоставления платных медицинских услуг сталкивается с условиями, которые ее ограничивают сами участники рынка. Потребители могут и не приобрести предлагаемые предпринимателем услуги, а конкуренты могут предложить на рынок услуги более качественные или более дешевые. И то и другое возможно в условиях конкурентного рынка. Поэтому вторая важнейшая задача государственного регулирования предпринимательской деятельности заключается в создании условий для свободной и добросовестной конкуренции.

Если конкурентов на рынке услуг недостаточно, в качестве конкурирующего предпринимателя может выступить государство. При этом оно вовсе не должно производить конкурирующие услуги, а должно создать с помощью своих законодательных рычагов управления такие условия (цена, качество, объем продаж), которые сложились бы на рынке в результате конкурентной борьбы.

Выводы. На наш взгляд, государственное воздействие на регулирование предпринимательской деятельности должно быть определяющим фактором, поскольку оно формирует не только правила предпринимательской деятельности, но и влияет на конъюнктуру рынка.

Предпринимательство в сфере оказания платных медицинских услуг в настоящее время все еще находится в стадии становления. В значительной мере это связано с уровнем развития его инфраструктуры. В настоящее время рынок медицинских услуг в силу разобщенности предпринимательских структур не имеет развитой рыночной инфраструктуры. Отставание в ее развитии связано с тем, что управление здравоохранением строилось с момента зарождения в стране по военному образцу иерархичности и подчиненности. Разделение здравоохранения на государственную, муниципальную и частную системы сохраняет иерархичность первых двух и не предусматривает этого для последней. Поэтому частная медицина лишена не только субординации, но и инфраструктуры. Создание рыночной инфраструктуры — задача государственная.

По нашему мнению, только государство может разработать единые методические подходы к ведению предпринимательской деятельности в сфере оказания платных медицинских услуг. Государство может и должно производить мониторинг и оценку происходящих в рыночной среде процессов, прогнозировать развитие рынка, обучать предпринимательству в оказании медицинских услуг персонал всех — и государственных и частных ЛПУ.

У предпринимательства в сфере оказания платных медицинских услуг хорошее будущее, но его достижение связано с политикой рационального соотношения рыночных начал в здравоохранении с элементами государственного регулирования.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Российское здравоохранение: как выйти из кризиса / А.Г. Вишневский, Я.И. Кузьминов, В.И. Шевский [и др.] // Модернизация экономики и государство: Междунар. науч. конф. (4—6 апр. 2006 г.). — М.: Издат. дом ГУ ВШЭ, 2006. — 35 с.
2. Тихомиров, А.В. Предпринимательство в здравоохранении / А.В. Тихомиров // Главный врач: хозяйство и право. — 2005. — № 2. — С.44—49.
3. Лазарев, С.В. Кому мешают платные медицинские услуги в государственных учреждениях здравоохранения? / С.В. Лазарев // Главный врач: хозяйство и право. — 2011. — № 4. — С.23—27.
4. Алексеева, Н.П. Платные услуги надо запретить / Н.П. Алексеева // Взгляд: деловая газета. — 2012. — № 37. — С.34—40.
5. Голубева, Л.А. Нанoeкономика здравоохранения / Л.А. Голубева, А.В. Иванов, А.В. Тихомиров // Главный врач: хозяйство и право. — 2006. — № 2. — С.26—32.

REFERENCES

1. Vishnevskij AG, Kuz'minov JI, Shevskij VI, Shejman IM, Shishkin SV, Jakobson LI, Jasin EG. Rossijskoe zdravooohranenie: kak vyjti iz krizisa [Russian health care: how to get out of the crisis]: doklad UP Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii «Modernizacija jekonomiki i gosudarstvo» [International Scientific Conference «Modernization of the Economy and the State»]. Moskva [Moscow]: Izdatel'skij dom GU-VShJe [Publishing house of SU-HSE]. 2006; 35 p.
2. Tihomirov AV. Predprinimatel'stvo v zdravooohranenii [Entrepreneurship in health care]. Glavnyj vrach: hozjajstvo i parvo [Chief physician: economy and law]. 2005; 2: 44-49.
3. Lazarev SV. Komu meshajut platnye medicinskie uslugi v gosudarstvennyh uchrezhdenijah zdravooohranenija? [To prevent paid medical services in public health?]. Glavnyj vrach: hozjajstvo i pravo [Chief physician: economy and law]. 2011; 4: 23-27.
4. Alekseeva N. Platnye uslugi nado zapretit' [Paid services should be banned]. Vzglyad: delovaja gazetaju [Vzglyad: Delovaya Gazeta]. 2012; 37: 34-40.
5. Golubeva LA, Ivanov AV, Tihomirov AV. Nanejekonomika zdravooohranenija [Nanoeconomics health]. Glavnyj vrach: hozjajstvo i parvo [Chief physician: economy and law]. 2006; 2: 26-32.

ВНЕДРЕНИЕ ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННОЙ ПРОГРАММЫ, НАПРАВЛЕННОЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ИЗ СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ (на примере Рыбно-Слободского района Республики Татарстан)

КИТАЕВА ЭНДЖЕ АЛЬБЕРТОВНА, канд. мед. наук, зав. отделением неврологии ГАУЗ «Рыбно-Слободская ЦРБ», Россия, Республика Татарстан, 422650, Рыбно-Слободский район, пгт Рыбная Слобода, ул. Сосновая, 6, тел. +7-927-033-78-41, e-mail: kitaevaenge@mail.ru

КИТАЕВ МАНСУР РАФАГАТОВИЧ, канд. мед. наук, главный врач ГАУЗ «Рыбно-Слободская ЦРБ», Россия, Республика Татарстан, 422650, Рыбно-Слободский р-н, пгт Рыбная Слобода, ул. Сосновая, 6, тел. +7-917-255-33-27, e-mail: Mansur.Kitaev@tatar.ru

СУЕТИНА ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА, канд. экон. наук, доцент кафедры динамики процессов и управления ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технический университет им. А.Н. Туполева-КАИ», Россия, 420015, Казань, К.Маркса, 10, тел. +7-960-037-73-89, e-mail: suetinat@mail.ru

САЛЯХОВА ЛИЛИЯ ЯКУПОВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры менеджмента в здравоохранении ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49б, тел. +7-987-297-06-30, e-mail: saljakhova.l@gmail.com

ВАФИН АДЕЛЬ ЮНУСОВИЧ, канд. мед. наук, доцент кафедры менеджмента в здравоохранении ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49б, тел. 8(843)-236-02-72, e-mail: Adel.vafin@tatar.ru

Реферат. Статья посвящена актуальной проблеме здравоохранения и общества в целом — сердечно-сосудистым заболеваниям. **Цель** — анализ современных данных по вопросам профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в сельской местности. **Материал и методы.** Проведен анализ литературы отечественных и зарубежных авторов, изучен опыт организации первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с целенаправленной коррекцией факторов риска (избыточная масса тела, гипертония, дислипидемия), коррекцией поведенческих факторов риска (неправильное питание, вредные привычки, гиподинамия и др.). Разработана модель пациентоориентированной программы, направленной на формирование приверженности к лекарственной терапии пациентов из сельской местности. **Результаты и их обсуждение.** На основании изученных данных, нами предложен метод комплексного воздействия на пациентов с целью формирования приверженности к лекарственной терапии сельского населения, включающий: 1) командную работу врача общей практики и фельдшера фельдшерско-акушерского пункта — активное врачебное и фельдшерское наблюдение (первые 6 мес от момента включения в исследование частота визитов к врачу и фельдшеру фельдшерско-акушерского пункта составляла по одному разу в месяц). Например, визиты к врачу в начале месяца, визит к фельдшеру в середине месяца; 2) регулярное обучение в школе инсульта (частота 1 раз в мес); 3) ежедневное ведение «Дневника самоконтроля артериального давления»; 4) внедрение системы бесплатной выдачи гипотензивных препаратов в первые шесть месяцев от момента включения в исследование; 5) внедрение высокотехнологического метода автообзвона через Единую государственную информационную систему с целью повышения приверженности пациентов к лекарственной терапии. **Заключение.** Использование комплексной программы по формированию приверженности к лекарственной терапии позволит снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у пациентов, проживающих в сельской местности.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, школа инсульта, профилактика инсульта, приверженность.

Для ссылки: Внедрение пациентоориентированной программы, направленной на формирование приверженности к лекарственной терапии у пациентов из сельской местности (на примере Рыбно-Слободского района Республики Татарстан) / Э.А. Китаева, М.Р. Китаев, Т.А. Суетина [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 2. — С.64—71. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).64-71.

IMPLEMENTATION OF PATIENT ORIENTED PROGRAM AIMING TO DEVELOP COMPLIANCE IN RURAL AREA PATIENTS (in terms of Rybnaya Sloboda district of the Republic of Tatarstan)

KITAEVA ENDZHE A., C. Med. Sci., Head of the Department of neurology of Rybnaya Sloboda Central District Hospital, Russia, 422650, Rybnaya Sloboda district, set. Rybnay Sloboda, Sosnovaya str., 6, tel. +7-927-033-78-41, e-mail: kitaevaenge@mail.ru

KITAEV MANSUR R., C. Med. Sci., Chief physician of Rybnaya Sloboda Central District Hospital, Russia, 422650, Rybnaya Sloboda district, set. Rybnay Sloboda, Sosnovaya str., 6, tel. (843-61) 2-21-63, e-mail: Mansur.Kitaev@tatar.ru, e-mail: mz.rsloboda_crb@tatar.ru

SUETINA TATYANA A., C. Econ. Sci., associate professor of the Department of process dynamics and management of A.N. Tupolev Kazan National Research Technical University — KAI, Russia, 420034, Kazan, K.Marx str., 10, tel. +7-960-037-73-89, e-mail: suetinat@mail.ru

SALYANOVA LILIYA YA., C. Med. Sci., associate professor of the Department of health management of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-987-297-06-30, e-mail: saljakhova.l@gmail.com

VAFIN ADEL YU., C. Med. Sci., associate professor of the Department of health management of Kazan State Medical University, the Minister of Health of the Republic of Tatarstan, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. 8(843)-236-02-72, e-mail: Adel.vafin@tatar.ru

Abstract. Aim. The article is devoted to current problem related not only to the health care, but to society in general which is cardiovascular diseases. The aim of the study is the analysis of modern data on the topic of cardiovascular disease prevention in rural areas. **Material and methods.** Review of literature of native and foreign authors was carried out. Primary and secondary cardiovascular disease prevention organization experience aiming to eliminate risk factors (excess body weight, hypertension, dyslipidemia) as well as behavioral ones were studied (unhealthy diet, addictions, physical inactivity etc.). The experience of the Stroke schools organization was described. **Results and discussion.** On the basis of the studied data we proposed a method of combined effect on patients aiming to develop compliance to drug treatment in rural area patients: 1) team work of the general practitioner and doctor's assistant of medical and obstetrical center — active medical and medical assistant's observation (during the first 6 months since the moment of inclusion into research the frequency of the visits to the doctor and to the doctor's assistant of medical and obstetrical center is once a month). For example, visits to the doctor are in the beginning of the month, a visit to the doctor's assistant is in the middle of the month; 2) regular training at Stroke school is once a month; 3) daily keeping «Diary of blood pressure self-check»; 4) introduction of the system of free hypotensive drug distribution during the first 6 months since the inclusion into research; 5) introduction of the high-tech method Automatic call-down through the Unified State Information System for the purpose of rising patient commitment to medicinal therapy. **Conclusion.** The use of comprehensive program aiming to develop drug therapy compliance will allow reducing the risk of cardiovascular diseases and their complications in patients living in rural areas.

Key words: stroke, Stroke school, stroke prevention, compliance.

For reference: Kitaeva EA, Kitaev MR, Suetina TA, Salyahova LYa, Vafin AYU. Implementation of patient oriented program aiming to develop compliance in rural area patients (in terms of Rybnaya Sloboda district of the Republic of Tatarstan). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (2): 64—71. **DOI:** 10.20969/VSKM.2017.10(2).64-71.

Введение. Высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений привлекает внимание органов здравоохранения и общества в целом. Несмотря на то что в большинстве европейских стран смертность от сердечно-сосудистых заболеваний снизилась, во многих развивающихся странах она находится на высоком уровне. Как показывают ранее проведенные исследования, развитие сердечно-сосудистых заболеваний непосредственно связано с образом жизни (физическая активность, правильное питание, наличие вредных привычек, условия труда, стрессы и т.д.). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 70% смертей от сердечно-сосудистых заболеваний можно предотвратить своевременным изменением образа жизни. Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из главных причин заболеваемости, инвалидизации и смертности населения во всем мире, среди которых преобладает инфаркт миокарда и инсульт [1, 2, 3]. Ежегодно в России инсульт развивается более чем у 450 тыс. человек, из которых 35% умирает в остром периоде [4, 5]. Необходимо отметить, что за последние 5 лет смертность от инсультов в России в городах сократилась на 40%, в сельской местности — на 75%. Несмотря на это, инсульт по-прежнему остается одной из главных причин по сокращению продолжительности жизни у женщин на 31%, у мужчин на 12% [6].

В Республике Татарстан заболеваемость острым нарушением мозгового кровообращения неуклонно росла на протяжении второй половины XX в. и к 2006 г. достигла 354 случая на 100 тыс. взрослого населения. За период с 2006 по 2015 г. смертность от инсульта в Республике Татарстан снизилась в 2,7 раза и составила в 2004 г. 233,3 случая на 100 тыс. взрослого населения, а в 2015 г. — 87,8 [7]. Состав смертности среди городских и сельских жителей значительно отличается. В сельской местности смертность выше, что обусловлено рядом особенностей медицинского обслуживания сельских жителей: разбросанность и отдаленность населенных пунктов, низкая плотность, большой радиус обслуживания;

более позднее обращение за медицинской помощью; сезонность, высокий удельный вес ручной работы, нередко значительная удаленность места жительства от места работы; социальное одиночество и старение населения сельской местности [8].

В последние годы особое внимание уделяется охране здоровья и деятельности системы здравоохранения в сельской местности, что непосредственно связано с развитием сельских территорий. В некоторых источниках описываются основные требования к модели здравоохранения, которая обеспечивает своевременную диагностику с учетом особенностей пациента из сельской местности. Но очень мало данных о модели первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний для жителей сельской местности.

Профилактика остается одной из главных проблем на индивидуальном и популяционном уровнях; она направлена на устранение или уменьшение сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений [9].

Всемирная федерация инсульта, Европейская организация инсульта и Национальная ассоциация по борьбе с инсультом показывают необходимость формирования единой противоинсультной программы, основой которой является системный подход. Основная задача — снижение заболеваемости путем разработки алгоритмов профилактики, снижение смертности путем совершенствования медицинской помощи при остром инсульте, разработка индивидуальных программ вторичной профилактики для каждого больного, перенесшего инсульт [10].

Артериальная гипертензия занимает первое место среди модифицируемых факторов риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В развитых странах артериальная гипертензия составляет от 25 до 40% среди взрослого населения, приблизительно 40% пациентов не знают о своем заболевании [11]. В общей структуре населения выделяют отдельные группы, имеющие особую специфику труда и быта, способствующие риску развития артериальной гипертензии и ее осложнений [12].

Согласно современным рекомендациям, основными принципами антигипертензивной терапии

являются: сочетание антигипертензивных препаратов и немедикаментозных методов коррекции артериального давления, индивидуальный подбор препаратов, постепенное снижение артериального давления до целевого уровня, ориентирование пациента на регулярный и длительный прием препаратов, коррекция сопутствующих факторов риска [13, 14]. Несмотря на то что антигипертензивные препараты эффективны и безопасны, артериальная гипертензия у многих пациентов контролируется не в полном объеме; основной причиной этого является отсутствие приверженности пациентов к лечению. Нормализация и стабилизация артериального давления напрямую зависят от регулярности приема антигипертензивных препаратов. Но несмотря на осознание самого пациента о важности соблюдения приверженности к лечению, этот вопрос остается нерешенной проблемой [14].

По результатам данных исследований, 22,6% из 19 501 пациента (в возрасте от 40 до 79 лет) в течение первого года прекращают прием антигипертензивных препаратов; прекращают и начинают повторный прием 31,5%; самостоятельно заменяют антигипертензивные препараты 14,3% пациентов; самостоятельно увеличивают дозу 21,1% пациентов, и только 11,5% пациентов оставляют без изменений назначения врача [15].

В результате анализа данных L. Degli et al. (2002) установили, что в течение первого года антигипертензивной терапии 64,9% из 16 783 пациентов прекратили прием антигипертензивных препаратов, 8,2% пациентов самостоятельно поменяли схему лечения, и только 26,9% пациентов соблюдали все рекомендации своего доктора [16].

В ранее проведенных исследованиях Simpson et al. показали, что при низкой приверженности (менее 50%) 33% пациентов достигли целевых показателей артериального давления, а при высокой приверженности (более 80%) — 43% пациентов достигли целевых показателей артериального давления [17]. Что же такое приверженность? По определению ВОЗ, приверженность к терапии — это соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая прием препаратов, диету и/или изменение образа жизни. Приверженность лечению считается низкой, когда пациент принимает $\leq 80\%$ или $\geq 120\%$ доз назначенных на длительный период медикаментов. Как показывают ранее проведенные исследования, приверженность пациентов к лечению является главным фактором успешной антигипертензивной терапии и позволяет значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений [18]. У неприверженных пациентов по сравнению с приверженными риск госпитализаций, повторных госпитализаций и смертности в 5,4 раза выше при артериальной гипертензии [19].

Согласно ранее проводимым исследованиям при отсутствии динамического контроля медицинского персонала пациенты из числа сельского населения в первый год назначения антигипертензивных препаратов прекращают регулярный прием лекарственных средств. А при систематическом наблюдении у сельских жителей формируется хорошая привер-

женность к профилактическим мероприятиям [4]. Регулярный и длительный прием гипотензивных препаратов снижает риск возникновения инсульта и инфаркта на 34 и 21% соответственно [19, 20, 21]. Высокая приверженность к антигипертензивной терапии на 38% снижает риск сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с низкой приверженностью [22]. Как показывают ранее проведенные исследования высокая приверженность к лечению (90%) дает снижение риска 45% по сравнению с низкой приверженностью как у пациентов с ишемической болезнью сердца, так и без нее [23].

Таким образом, определилась основная проблема, которая влияет на эффективность лечения и исключения осложнений ССЗ по самым современным медицинским стандартам — это приверженность к лекарственной терапии. Существуют следующие методы повышения приверженности пациентов к лекарственной терапии: непрерывное обучение пациентов, улучшение взаимодействия врача и пациента, изменение схемы дозирования лекарственных препаратов, сокращение сроков ожидания пациентов в очереди [24]. Образ жизни формируется в течение многих лет. Врач может рассказать и показать пациенту о важности коррекции образа жизни; установить с пациентом доверительные отношения, а также, при необходимости, привлечь членов его семьи. Ключевым звеном является правильная и сильная мотивация пациента. Очень важным является правильная постановка целей и возможность самоконтроля в их достижении [25].

Для формирования мотивации, правильной постановки цели и, как следствие, повышения приверженности лечению нами предложено обучение и информированность пациента. В рамках непрерывного обучения пациентов в 2013 г. на базе ГАУЗ «Рыбно-Слободская ЦРБ» разработан и внедрен проект школы инсульта. Основной целью данного проекта явилось обеспечение возможности персонализированной профилактики первичных и вторичных инсультов среди выявленных категорий населения, а также проведение массовых профилактических мероприятий среди всего населения Рыбно-Слободского района Республики Татарстан с целью информирования населения об имеющихся факторах риска и методах их снижения [26, 27]. Анализ результатов работы школы инсульта продемонстрировал, что образование больных по вопросам профилактики артериальной гипертензии и ее осложнений, борьбы с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и самоконтроля за уровнем артериального давления значительно повышают эффективность лечения больных и соответственно улучшают течение заболевания. Но ранее проведенные исследования показали, что цикловая система обучения не создает у пациентов устойчивой мотивации на соблюдение рекомендаций [28]. Улучшение схемы дозирования лекарственных препаратов включает в себя уменьшение кратности приема лекарств в течение суток, простота применения, терапевтическая эффективность, возможность использовать более низкие дозы препаратов. Ранее проведенные исследования показывают, что

уменьшение кратности приема антигипертензивных препаратов в течение суток является стратегически наиболее важным подходом к повышению приверженности к лечению [29, 30, 31].

Некоторые литературные данные показывают, что стоимость лекарственного средства является одной из главных причин прерывания приема препаратов [32, 33]. Однако есть исследования, в которых стоимость препарата как причина отмены терапии не была отмечена ни одним пациентом [34]. Приверженность пациента к лекарственной терапии можно повысить, назначая более частые визиты к врачу, обсуждая стратегию и тактику лечения, изменив авторитарную модель поведения врача и сотрудничая с пациентом [35, 36]. Очень важно поддерживать самостоятельное измерение артериального давления и ведение дневника самоконтроля артериального давления самим пациентом [36, 37, 38].

По данным литературы известно, что использование коротких стандартизованных телефонных напоминаний о необходимости приема препарата дает достоверное повышение приверженности к лекарственной терапии [39]. В литературе имеются данные об использовании почтовых напоминаний, которые автоматически генерируются компьютерной системой аптек [40]. По данным ранее проведенного исследования (1996) пациенты исследуемой группы 1 раз в нед сообщали по телефону в компьютерный центр свои данные самоконтроля артериального давления, данные о приеме препарата и побочных эффектах терапии (если таковые были), затем эти данные поступали к их лечащему врачу. По результатам 6 мес исследования приверженность к терапии была достоверно выше в группе телефонного мониторинга [41]. Напоминания могут быть и телефонными, и высылаются по почте либо sms-сообщением. Некоторые исследования разных лет показывают повышения приверженности терапии путем использования коротких стандартизованных телефонных звонков [42, 43]. При этом напоминания должны быть достаточно частыми [44]. Согласно Knut Schroeder, комплексные воздействия, включающие более чем один метод, увенчались успехом в 8 из 18 исследований: приверженность увеличивалась на 5–41% [4].

Произошли значительные изменения в системе здравоохранения: учредителями сельских медицинских организаций вместо муниципальных образований стали Министерство здравоохранения РТ, Министерство земельных и имущественных отношений РТ. Очень важно, что сохранилась этапность оказания медицинской помощи — оказывающие первичную доврачебную медико-санитарную помощь фельдшерско-акушерские пункты, врачебные амбулатории и сельские участковые больницы вошли в качестве структурных подразделений в состав центральных районных больниц. В структуре крупных центральных районных больниц были организованы межмуниципальные медицинские отделения и центры на функциональной основе по отдельным профилям для оказания специализированной медицинской помощи сельским жителям прикрепленных районов, что позволило приблизить отдельные виды медицинской помощи к сельским

жителям. Население сельских муниципальных районов для получения высокотехнологичных видов медицинской помощи было прикреплено к ведущим республиканским медицинским организациям, имеющим лицензию на оказание ВМП [45].

На основании изученных материалов нами разработана модель пациентоориентированной программы, направленной на формирование приверженности к лекарственной терапии у пациентов из сельской местности. Нами предлагается метод комплексного воздействия на пациентов с целью формирования приверженности к лекарственной терапии сельского населения:

1. Командная работа врача общей практики и фельдшера фельдшерско-акушерского пункта — активное врачебное и фельдшерское наблюдение (первые 6 мес от момента включения в исследование частота визита к врачу или фельдшеру фельдшерско-акушерского пункта составляла по одному разу в месяц). Например, визиты к врачу в начале месяца, визит к фельдшеру в середине месяца.

2. Всем пациентам в течение 6 мес от момента постановки на «Д»-учет рекомендуется бесплатная выдача антигипертензивного препарата группы антагонистов ангиотензина II. При повторном визите при необходимости доза препарата может быть увеличена, и/или терапия дополняется препаратом «Гидрохлортиазид» в дозировке 12,5 мг/сут. Препараты рекомендуется выдавать бесплатно с возвратом использованных блистеров и подписанных коробок на последующий прием, независимо от того, остались ли еще неиспользованные таблетки. На коробках рекомендовано проставлять дату визита и подпись врача или фельдшера. Выбор лекарственного средства рекомендовано из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП) (прил. 1 к распоряжению Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р).

3. Ежедневное ведение «Дневника самоконтроля артериального давления». Всем пациентам при первом визите к врачу рекомендовано выдавать «Дневник самоконтроля артериального давления», а также рекомендации по здоровому образу жизни и рекомендуемый график посещений врача и фельдшера.

4. Дополнительно медикаментозному лечению рекомендуется использовать социальный метод воздействия на пациента — обучение в школе инсульта [29, 30]. Традиционно в школе инсульта курс обучения состоит из 6 занятий для каждой группы, с частотой посещения один раз в месяц. Целью занятий является привлечение внимания пациентов к жизненно важным показателям здоровья и формирование здорового образа жизни пациента.

5. Внедрение высокотехнологичного метода автообзвона через Единую государственную информационную систему с целью повышения приверженности пациентов к лекарственной терапии. Автоматический обзвон рекомендовано проводить с предварительного добровольного согласия пациента. Частота звонков — 1 раз в мес. Текст звонков разработан нами и направлен на повышение моти-

вации пациента к лечению, напоминанию выполнения рекомендаций по коррекции факторов риска и необходимости контрольного визита к врачу.

Таким образом, нами сформирована новая модель технологии создания приверженности к лечению у пациентов с артериальной гипертензией, проживающих в сельской местности.

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщать. Все авторы принимали участие в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Systolic blood pressure and mortality / S. Port, L. Demer, R. Jennrich [et al.] // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355(9199). — P.175—180.
2. Death after ST elevation myocardial infarction in patients treated with fibrinolysis therapy, angioplasty, or conventional therapy. A postmortem study to verify cardiac rupture as a cause of death / G. Fornaro, M. Lazzerio, A. Giacalone [et al.] // *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. — 2008. — Vol. 9(6). — P.408—420.
3. Go, A.S. Chronic kidney disease and risk for presenting with acute myocardial infarction versus stable exertional angina in adults with coronary heart disease / A.S. Go, N. Bansal, M. Chandra // *Journal of the American College of Cardiology (JACC)*. — 2011. — Vol. 58(15). — P.1600—1607.
4. Богатырева, М.Д. Профилактика ишемического инсульта у сельского населения Ставропольского края: дис. ... канд. мед. наук / Богатырева Мадина Джанбековна; ГОУ ВПО «Российский гос. мед. университет». — М., 2013. — 141 с.
5. Скворцова, В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации / В.И. Скворцова // *Сборник методических рекомендаций, программ, алгоритмов*. — М.: Литтерра, 2008. — 328 с.
6. Угаров, А. Скворцова: «Смертность от инсультов в России сократилась за пять лет на 40%» / А. Угаров. — М.: Информ. агентство России ТАСС, 2014. — URL: <http://www.tass.ru/obschestvo/1493087>
7. Хасанова, Д.Р. Помощь больным с ОНМК: опыт Татарстана / Д.Р. Хасанова // *Здоровая нация*. — 2016. — № 2. — URL: http://www.healthynation.ru/pdf/issues/hn_jun_16_02_25.pdf
8. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 17. — P.51—183.
9. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)* // *Eur. Heart. J.* — 2012. — Vol. 33. — P.1635—1701.
10. Хасанова, Д.Р. Инсульт. Современные подходы диагностики, лечения и профилактики: метод. рекомендации: (рекомендовано УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию в вузах России в качестве учеб. пособия для системы послевузовского образования врачей) / Д.Р. Хасанова, В.И. Данилов, Н.В. Агафонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 248 с.
11. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a heart cardiovascular mortality in men / A. Benetos, M. Zureik, J. Morcet [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology (JACC)*. — 2000. — Vol. 35(3). — P.673—680.
12. Давхале, Р. Распространенность артериальной гипертензии среди сотрудников правоохранительных органов (обзор литературы) / Р. Давхале, М.В. Потапова, Н.Б. Амиров // *Вестник современной клинической медицины*. — 2013. — Т. VI, вып. 2. — С.66—73.
13. Чазова, И.Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова // *Кардиологический вестник*. — 2015. — Т. X, № 1. — С.3—30.
14. Waeber, B. How to improve adherence with prescribed treatment in hypertensive patients? / B. Waeber, M. Burnier, H.R. Brunner // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 3(36). — P.23—26.
15. Bourgault, C. Antihypertensive drug therapy in Saskatchewan: patterns of use and determinants in hypertension / C. Bourgault, B. Rainville, S. Suissa // *Arch. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 15(161). — P.1873—1879.
16. A retrospective, population-based analysis of persistence with antihypertensive drug therapy in primary care practice in Italy / L. Degli Esposti, E. Degli Esposti, G. Valpiani [et al.] // *Clin. Ther.* — 2002. — Vol. 24(8). — P.1347—1357.
17. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality / S.H. Simpson, D.T. Eurich, S.R. Majumdar [et al.] // *BMJ*. — 2006. — Vol. 333(7557). — P.15.
18. Claxton, A.J. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance / A.J. Claxton, J. Cramer, C. Pierce // *Clin. Ther.* — 2012. — Vol. 23. — P.1296—1310.
19. Law, M. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy / M. Law, N. Wald, J. Morris // *Health Technol. Assess.* — 2003. — Vol. 7. — P.1—94.
20. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension / G. Mancia, G. de Backer, A. Dominiczak [et al.] // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25(9). — P.1751—1762.
21. The effect of discontinuation of antihypertensives on the risk of acute myocardial infarction and stroke / N.S. Breekveldt-Postma, F.J. Penning-van Beest, S.J. Siiskonen [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2008. — Vol. 24. — P.121—127.
22. Adherence to Antihypertensive Medications and Cardiovascular Morbidity Among Newly Diagnosed Hypertensive Patients / G. Mazzaglia, E. Ambrosioni, M. Alacqua [et al.] // *Circulation*. — 2009. — Vol. 120(16). — P.1598—1605.
23. Continuation of Statin Treatment and All-Cause Mortality: A Population-Based Cohort Study / V. Shalev, G. Chodick, H. Silber [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 169(3). — P.260—268.
24. Osterberg, L. Adherence to medication / L. Osterberg, T. Blaschke // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353(5). — P.487—497.
25. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association / N.T. Artinian, G.F. Fletcher, D. Mozaffarian [et al.] // *Circulation*. — 2010. — Vol. 122(4). — P.406—441.

26. Разработка и внедрение программы профилактики острого нарушения мозгового кровообращения на примере Рыбно-Слободского района Республики Татарстан / Э.А. Китаева, М.Р. Китаев, Л.Ю. Салыхова, А.Ю. Вафин // Казанский медицинский журнал. — 2016. — Т. 97, вып. 5. — С.764—770.
27. Медико-экономическая эффективность создания школы инсульта (на примере Центральной районной больницы Рыбно-Слободского района Республики Татарстан) / Э.А. Китаева, Т.А. Суетина, М.Р. Китаев [и др.] // Российское предпринимательство. — 2016. — Т. 17, вып. 17. — С.2125—2138.
28. Обучение больных гипертонической болезнью — бессмысленная трата времени или реальный инструмент в повышении качества контроля заболевания? / А.О. Конради, А.В. Соболева, Т.А. Максимова [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2002. — № 6. — С.217—220.
29. Чазова, И.Е. Комбинированная терапия артериальной гипертензии / И.Е. Чазова // Руководство по артериальной гипертензии / под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. — М.: Медиа-Медика, 2005. — С.655—676.
30. Evidence-Based Interventions to Improve Patient Compliance with Antihypertensive and Lipid-Lowering Medication / A.A. Petrilla, J.S. Benner, D.S. Battleman [et al.] // Int. J. Clin. Pract. — 2005. — Vol. 59(12). — P.1441—1451.
31. Schroeder, K. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings / K. Schroeder, T. Fahey, S. Ebrahim // Cochrane Database Syst. Rev. — 2004. — Vol. 2.
32. Interventions for enhance medication adherence / R. Haynes, X. Yao, A. Degani [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2005. — Vol. 4.
33. Takiya, L.N. Meta-analysis of interventions for medication adherence to antihypertensives / L.N. Takiya, A.M. Peterson, R.S. Finley // Ann. Pharmacother. — 2004. — Vol. 38(10). — P.1617—1624.
34. Свободная или фиксированная комбинации эналаприла и гипотиазида в реальной амбулаторной практике: что лучше для больного с АГ? Сравнение эффективности и приверженности к лечению / Ф.Т. Агеев, М.Б. Дробижев, М.Д. Смирнова [и др.] // Кардиология. — 2008. — Т. 48, № 5. — С.10—15.
35. Adherence to pharmacologic management of hypertension / R. Feldman, M. Bacher, N. Campbell [et al.] // Can. J. Public Health. — 1998. — Vol. 89(5). — P.116—118.
36. Medication adherence among psychotic patients before admission to inpatient treatment / H. Rittmannsberger, T. Pachinger, P. Keppelmuller [et al.] // Psychiatric Services. — 2004. — Vol. 55. — P.174—179.
37. Vrijens, B. Comparing compliance patterns between randomized treatments / B. Vrijens, E. Goetghebeur // Control Clin. Trials. — 1997. — Vol. 18(3). — P.187—203.
38. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension / T. Fahey, K. Schroeder, S. Ebrahim [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2006. — Vol. 4.
39. What happened to the prescriptions? A single, short, standardized telephone call may increase compliance / B. Hagstrom, B. Mattsson, I.M. Rost [et al.] // Fam. Pract. — 2004. — Vol. 21(1). — P.46—50.
40. Interventions to Improve Medication Adherence Among Older Adults: Meta-Analysis of Adherence Outcomes Among Randomized Controlled Trials / V.S. Conn, A.R. Hafdahl, P.S. Cooper [et al.] // Gerontologist. — 2009. — Vol. 49(4). — P.447—462.
41. A telecommunications system for monitoring and counseling patients with hypertension. Impact on medication adherence and blood pressure control / R.H. Friedman, L.E. Kazis, A. Jette [et al.] // Am. J. Hypertens. — 1996. — Vol. 9(4), suppl. 1. — P.285—292.
42. Агеев, Ф.Т. Методы технического воздействия и контроля за приверженностью терапии: метод. рекомендации / Ф.Т. Агеев, Т.В. Фофанова, М.Д. Смирнова. — М., 2013. — 55 с.
43. Kirscht, J.P. A test of interventions to increase adherence to hypertensive medical regimens / J.P. Kirscht, J.L. Kirscht, I.M. Rosenstock // Health Educ. Q. — 1981. — Vol. 8(3). — P.261—272.
44. Munger, M.A. Medication nonadherence: an unrecognized cardiovascular risk factor / M.A. Munger, B.W. van Tassel, J. LaFleur // Med. Gen. Med. — 2007. — Vol. 9(3). — P.58.
45. Гильманов, А.А. Причины и факторы, определяющие необходимость изменений в сельском здравоохранении / А.А. Гильманов // Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко. — 2016. — № 3. — С.29—39.

REFERENCES

1. Port S, Demer L, Jennrich R et al. Systolic blood pressure and mortality. Lancet. 2000; 355(9199): 175-180.
2. Fornaro G, Lazzero M, Giacalone A et al. Death after ST elevation myocardial infarction in patients treated with fibrinolysis therapy, angioplasty, or conventional therapy; A postmortem study to verify cardiac rupture as a cause of death. G Ital Cardiol (Rome). 2008; 9 (6): 408—420.
3. Go AS, Bansal N, Chandra M. Chronic kidney disease and risk for presenting with acute myocardial infarction versus stable exertional angina in adults with coronary heart disease. Journal of the American College of Cardiology (JACC). 2011; 58 (15): 1600—1607.
4. Bogatyreva MD. Profilaktika ishemicheskogo insulta u selskogo naseleniya Stavropolskogo kraia [Prevention of ischemic stroke in the rural population of the Stavropol Territory : the dissertation of the candidate of medical sciences]. Rossijskij gosudarstvennyj medicinskij universitet [Russian State Medical University]. 2013; 141 p.
5. Skvorcova VI. Snizhenie zaboлеваemosti, smernosti i invalidnosti ot insultov v Rossijskoj Federacii [Reducing morbidity, mortality and disability from strokes in the Russian Federation]. Sbornik metodicheskikh rekomendacij, programm, algoritmov [Collection of methodical recommendations, programs, algorithms]. Moskovy: Litterra. 2008; 328 p.
6. Ugarov A. Skvorcova: «Smernost ot insultov v Rossii sokratilas za pyat let na 40%» [Skvortsova: Mortality from strokes in Russia decreased by 40% in five years.]. Informacionnoe agentstvo Rossii TASS [Russian Information Agency TASS]. 2014; <http://www.tass.ru/obschestvo/1493087>
7. Hasanova DR. Pomoshch bolnym s ONMK opyt Tatarstana [Helping patients with acute disorders of cerebral circulation: the experience of Tatarstan]. Zdorovaya naciya [Healthy Nation]. 2016; 2: http://www.healthynation.ru/pdf/issues/hn_jun_16_02_25.pdf
8. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens. 1999; 17: 51-183.
9. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). EurHeartJ. 2012; 33: 1635-1701.

10. Hasanova DR, Danilov VI, Agafonova NV. Insult: Sovremennye podhody diagnostiki, lecheniya i profilaktiki: metodicheskie rekomendacii [Stroke: Modern approaches to diagnosis, treatment and prevention: guidelines]. Moskva [Moscow]: GOATAR-Media. 2014; 248 p.
11. Benetos A, Zureik M, Morcet J et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a heart cardiovascular mortality in men. *Journal of the American College of Cardiology (JACC)*. 2000; 35 (3): 673-680.
12. Davkhale R. Prevalence of arterial hypertension among law enforcement officers (literature review). / Davkhale R., Potapova M.V., Amirov N.B. // *Bulletin of contemporary clinical medicine*.-2013.-Volume VI. — Issue 2.-C. 66-73.
13. Chazova IE, Oshchepkova YU, Zhernakova YuV. Klinicheskie rekomendacii: Diagnostika i lechenie arterialnoj gipertonii [Clinical recommendations: Diagnosis and treatment of arterial hypertension]. *Kardiologicheskij vestnik [Cardiologic Herald]*. 2015; 1: 3-30.
14. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. How to improve adherence with prescribed treatment in hypertensive patients? *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000; 36 (3): 23-26.
15. Bourgault C, Rainville B, Suissa S. Antihypertensive drug therapy in Saskatchewan: patterns of use and determinants in hypertension. *Arch Intern Med*. 2001; 161 (15): 1873-1879.
16. Degli Esposti L, Degli Esposti E, Valpiani G et al. A retrospective, population-based analysis of persistence with antihypertensive drug therapy in primary care practice in Italy. *Clin Ther*. 2002; 24 (8): 1347-1357.
17. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006; 333 (7557): 15.
18. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2012; 23: 1296-1310.
19. Law M, Wald N, Morris J. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. *Health Technol Assess*. 2003; 7: 1-94.
20. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A et al. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007; 25 (9): 1751-1762.
21. Breekveldt-Postma NS, Penning-van Beest FJ, Siiskonen SJ et al. The effect of discontinuation of antihypertensives on the risk of acute myocardial infarction and stroke. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24: 121-127.
22. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M et al. Adherence to Antihypertensive Medications and Cardiovascular Morbidity Among Newly Diagnosed Hypertensive Patients. *Circulation*. 2009; 120 (16): 1598-1605.
23. Shalev V, Chodick G, Silber H et al. Continuation of Statin Treatment and All-Cause Mortality: A Population-Based Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009; 169 (3): 260-268.
24. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005; 353 (5): 487-497.
25. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 122 (4): 406-441.
26. Kitaeva EA, Kitaev MR, Salyahova LYU et al. Razrabotka i vnedrenie programmy profilaktiki ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya na primere Rybno-Slobodskogo rajona Respubliki Tatarstan [Development and implementation of a program for the prevention of acute cerebrovascular accident in the example of the Rybno-Slobodsky district of the Republic of Tatarstan]. *Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan Medical Journal]*. 2016; 97 (5): 764-770.
27. Kitaeva EA, Suetina TA, Kitaev MR et al. Mediko-ehkonomicheskaya ehffektivnost sozdaniya SHkoly insulta na primere centralnoj rajonnoj bolnicy Rybno-Slobodskogo rajona Respubliki Tatarstan [Medico-economic effectiveness of the creation of the "School of stroke" (on the example of the central district hospital of the Rybno-Slobodsky district of the Republic of Tatarstan)]. *Rossijskoe predprinimatelstvo [Russian Entrepreneurship]*. 2016; 17 (17): 2125-2138.
28. Konradi AO, Soboleva AV, Maksimova TA et al. Obuchenie bolnyh gipertonicheskoj boleznyu bessmyslennaya trata vremeni ili realnyj instrument v povyshenii kachestva kontrolya zabolevaniya [Training of patients with essential hypertension is a senseless waste of time or a real tool in improving the quality of disease control?]. *Arterialnaya gipertenziya [Arterial hypertension]*. 2002; 6: 217-220.
29. Chazova IE, Chazov EI. Kombinirovannaya terapiya arterialnoj gipertonii. *Rukovodstvo po arterialnoj gipertenzii*. Moskva: Media-Medika. 2005; 655-676.
30. Petrilla AA, Benner JS, Battleman DS et al. Evidence-Based Interventions to Improve Patient Compliance with Antihypertensive and Lipid-Lowering Medication. *Int J Clin Pract*. 2005; 59 (12): 1441-1451.
31. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 2: DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub2
32. Haynes R, Yao X, Degani A et al. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 4: DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub2
33. Takiya LN, Peterson AM, Finley RS. Meta-analysis of interventions for medication adherence to antihypertensives. *Ann Pharmacother*. 2004; 38 (10): 1617-1624.
34. Ageev FT, Drobizhev MB, Smirnova MD et al. Svobodnaya ili fiksirovannaya kombinacii ehnalaprila i gipotiazida v realnoj ambulatornoj praktike chto luchshe dlya bolnogo s AG? Sravnenie ehffektivnosti i priverzhennosti k lecheniyu [Free or fixed combination of enalapril and hypotiazide in real outpatient practice: what is better for a patient with AH? Comparison of effectiveness and adherence to treatment]. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2008; 48 (5): 10-15.
35. Feldman R, Bacher M, Campbell N et al. Adherence to pharmacologic management of hypertension. *Can J Public Health*. 1998; 89 (5): 116-118.
36. Rittmannsberger H, Pachinger T, Keppelmuller P et al. Medication adherence among psychotic patients before admission to inpatient treatment. *Psychiatric Services*. 2004; 55: 174-179.
37. Vrijens B, Goetghebeur E. Comparing compliance patterns between randomized treatments. *Control Clin Trials*. 1997; 18 (3): 187-203.
38. Fahey T, Schroeder K, Ebrahim S et al. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 4: doi: 10.1002/14651858.CD005182.pub4.
39. Hagstrom B, Mattsson B, Rost IM et al. What happened to the prescriptions? A single, short, standardized telephone call may increase compliance. *Fam Pract*. 2004; 21 (1): 46-50.
40. Conn VS, Hafdahl AR, Cooper PS et al. Interventions to Improve Medication Adherence Among Older Adults: Meta-Analysis of Adherence Outcomes Among Randomized Controlled Trials *Gerontologist*. 2009; 49 (4): 447-462.
41. Friedman RH, Kazis LE, Jette A et al. A telecommunications system for monitoring and counseling patients with

- hypertension. Impact on medication adherence and blood pressure control. *Am J Hypertens*. 1996; 9 (4 Pt 1): 285–292.
42. Ageev FT, Fofanova TV, Smirnova MD. *Metody tekhnicheskogo vozdejstviya i kontrolya za priverzhennostyu terapii metodicheskie rekomendacii* [Methods of technical impact and control of adherence to therapy: guidelines]. Moskva: Izdatelstvo [Moscow: Publishing House.]. 2013; 55 p.
43. Kirscht JP, Kirscht JL, Rosenstock IM. A test of interventions to increase adherence to hypertensive medical regimens. *Health Educ Q*. 1981; 8 (3): 261–272.
44. Munger MA, Van Tassell BW, LaFleur J. Medication nonadherence: an unrecognized cardiovascular risk factor. *MedGenMed*. 2007; 9 (3): 58.
45. Gilmanov AA. Prichiny i faktory opredelyayushchie neobходimost izmenenij v selskom zdavoohranenii [Causes and factors determining the need for changes in rural health care]. *Byulleten nacionalnogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni NA Semashko* [Bulletin of the National Scientific Research Institute of Public Health named after NA Semashko]. 2016; 3: 29-39.

© М.В. Ежов, И.В. Сергиенко, Т.А. Рожкова, В.В. Кухарчук, Г.А. Коновалов, А.Н. Мешков, А.И. Ершова, В.С. Гуревич, В.О. Константинов, А.А. Соколов, М.Ю. Щербаклова, И.В. Леонтьева, С.С. Бажан, М.И. Воевода, И.И. Шапошник, 2017

УДК 616.153.922-056.7

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).72-79

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ (российские рекомендации)

ЕЖОВ МАРАТ ВЛАДИСЛАВОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, президент Национального общества по изучению атеросклероза, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а, e-mail: marat_ezhov@mail.ru

СЕРГИЕНКО ИГОРЬ ВЛАДИМИРОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, директор Национального общества по изучению атеросклероза, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

РОЖКОВА ТАТЬЯНА АЛЕКСЕЕВНА, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела проблем атеросклероза ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, директор Национального общества по изучению атеросклероза, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а, e-mail: rozhkova.ta@mail.ru

КУХАРЧУК ВАЛЕРИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ, докт. мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель отдела проблем атеросклероза ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, главный редактор журнала «Атеросклероз и дислипидемии», Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а, e-mail: v_kukharch@mail.ru

КОНОВАЛОВ ГЕННАДИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, научный руководитель группы компаний «МЕДСИ», руководитель Центра диагностики и инновационных медицинских технологий КДЦ «МЕДСИ» на Белорусской, академик Международной академии наук, Россия, 123056, Москва, Грузинский пер., 3а, e-mail: konovalov@medsigroup.ru

МЕШКОВ АЛЕКСЕЙ НИКОЛАЕВИЧ, канд. мед. наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3, e-mail: meshkov@lipidclinic.ru

ЕРШОВА АЛЕКСАНДРА ИГОРЕВНА, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической и молекулярной генетики ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3, e-mail: alersh@mail.ru

ГУРЕВИЧ ВИКТОР САВЕЛЬЕВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. отделом атеросклероза Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» медицинского факультета ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» МЗ РФ, вице-президент Национального общества по изучению атеросклероза, Россия, 99034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9, e-mail: vktrgurevich@gmail.com

КОНСТАНТИНОВ ВЛАДИМИР ОЛЕГОВИЧ, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41, e-mail: atherosclerosis@mail.ru

СОКОЛОВ АЛЕКСЕЙ АЛЬБЕРТОВИЧ, докт. мед. наук, профессор кафедры нефрологии и эфферентной терапии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, исполнительный директор НП «Национальный совет экспертов по редким болезням», Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, лит. Ж, e-mail: dr.sokolov@list.ru

ЩЕРБАКОВА МАРИНА ЮРЬЕВНА, докт. мед. наук, профессор кафедры детских болезней ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, e-mail: shcherbakova_m@rsmu.ru

ЛЕОНТЬЕВА ИРИНА ВИКТОРОВНА, докт. мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отделения врожденных и приобретенных заболеваний сердечно-сосудистой системы Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, 2, e-mail: lirina2006@mail.ru

БАЖАН СТЕПАН СЕРГЕЕВИЧ, канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-инновационного отдела ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», Россия, 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1, e-mail: stepan_bazhan@yahoo.com

ВОЕВОДА МИХАИЛ ИВАНОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», вице-президент Национального общества по изучению атеросклероза, Россия, 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1, e-mail: mvoevoda@ya.ru

ШАПОШНИК ИГОРЬ ИОСИФОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64, e-mail: shaposhnik@yandex.ru

Реферат. Семейная гиперхолестеринемия является моногенным аутосомно-доминантным заболеванием, сопровождающимся значительным повышением уровня холестерина в крови и, как следствие, преждевременным развитием и прогрессирующим течением атеросклероза, как правило, в молодом возрасте. Пациенты с семейной гиперхолестеринемией, даже при отсутствии заболеваний, обусловленных атеросклерозом, относятся к группе высокого риска, а при их наличии — к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. **Цель** — разработка практических рекомендаций для врачей, определение критериев диагностики и современных подходов к лечению семейной гиперхолестеринемии. **Материал и**

методы. В рекомендациях рассмотрены этапы оказания медицинской помощи данной группе пациентов в зависимости от возраста и пола. **Результаты и их обсуждение.** Для каждого этапа приведены возможные виды медицинской помощи. Представлен алгоритм выявления, ведения и лечения больных с семейной гиперхолестеринемией. **Заключение.** Представленные основные положения методических рекомендаций по организации медицинской помощи больным с семейной гиперхолестеринемией в субъектах Российской Федерации предназначены для врачей общей практики, врачей-педиатров, кардиологов, а также врачей других специальностей.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, холестерин липопротеидов низкой плотности, профилактика, атеросклероз, лечение.

Для ссылки: Диагностика и лечение семейной гиперхолестеринемии (российские рекомендации) / М.В. Ежов, И.В. Сергиенко, Т.А. Рожкова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 2. — С. 72—79. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).72-79.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FAMILY HYPERCHOLESTEROLEMIA (russian guidelines)

EZHOV MARAT V., D. Med. Sci., professor, leading research worker of the Department of atherosclerosis issues of Russian Cardiology Research and Production Complex, president of the National Society for the research on atherosclerosis, Russia, 121552, Moscow, 3rd Cherepkovskiy str., 15a, e-mail: marat_ezhov@mail.ru

SERGIENKO IGOR V., D. Med. Sci., professor, leading research worker of the Department of atherosclerosis issues of Russian Cardiology Research and Production Complex, director of the National Society for the research on atherosclerosis, Russia, 121552, Moscow, 3rd Cherepkovskiy str., 15a

ROZHKOVA TATIANA A., C. Med. Sci., researcher worker of the Department of atherosclerosis issues of Russian Cardiology Research and Production Complex, director of the National Society for the research on atherosclerosis, Russia, 121552, Moscow, 3rd Cherepkovskiy str., 15a, e-mail: rozhkova.ta@mail.ru

KUKHARCHUK VALERY V., D. Med. Sci., professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of atherosclerosis issues of Russian Cardiology Research and Production Complex, editor-in-chief of the journal «Atherosclerosis and Dislipidemia», Russia, 121552, Moscow, 3rd Cherepkovskiy str., 15a, e-mail: v_kukharch@mail.ru

KONOVALOV GENNADY A., D. Med. Sci., professor, research head of the Center for Diagnostics and Innovative Medical Technologies of Clinical and diagnostic center «MEDSI» on Belorusskaya, academician of the International Academy of Sciences, Russia, 123056, Moscow, Gruzinsky lane, 3a, e-mail: konovalov@medsigroup.ru

MESHKOV ALEXEY N., C. Med. Sci., Head of the Laboratory of molecular genetics of State Research Center for Preventive Medicine, Russia, 101990, Moscow, Petroverigsky lane, 10, bld. 3, e-mail: meshkov@lipidclinic.ru

ERSHOVA ALEXANDRA I., C. Med. Sci., senior research worker of the Department of clinical and molecular genetics of State Research Center for Preventive Medicine, Russia, 101990, Moscow, Petroverigsky lane, 10, bld. 3, e-mail: alersh@mail.ru

GUREVICH VIKTOR S., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of atherosclerosis of Scientific Clinical and Educational Center «Cardiology» of the Medical Faculty of the St. Petersburg State University, vice president of the National Society for the research on atherosclerosis, Russia, 99034, St. Petersburg, Universitetskaya banking, 7-9, e-mail: vktrgurevich@gmail.com

KONSTANTINOV VLADIMIR O., D. Med. Sci., professor of the Department of internal medicine of I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Russia, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41, e-mail: atherosclerosis@mail.ru

SOKOLOV ALEXEY A., D. Med. Sci., professor of the Department of nephrology and efferent therapy of S.M. Kirov Military Medical Academy, executive director of National Council of Experts on Rare Diseases, Russia, 194044, St. Petersburg, Akademik Lebedev str., 6, lit. J, e-mail: dr.sokolov@list.ru

SHCHERBAKOVA MARINA YU., D. Med. Sci., professor of the Department of pediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanov str., 1, e-mail: shcherbakova_m@rsmu.ru

LEONTIEVA IRINA V., D. Med. Sci., professor, chief research officer of the Department of congenital and acquired diseases of the cardiovascular system of Academician Yu.E. Veltishev Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, 125412, Moscow, Taldomskaya str., 2, e-mail: lirina2006@mail.ru

BAZHAN STEPAN S., C. Med. Sci., senior researcher of the Department scientific and innovation, research of Institute of Therapy and Preventive Medicine, Russia, 630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1, e-mail: stepan_bazhan@yahoo.com

VOEVODA MIKHAIL I., D. Med. Sci., professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, vice president of the National Society for the research on atherosclerosis, Russia, 630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1, e-mail: mvoevoda@ya.ru

SHAPOSHNIK IGOR I., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of internal medicine of South Ural State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64, e-mail: shaposhnik@yandex.ru

Abstract. Family hypercholesterolemia is a monogenic autosomal dominant disease accompanied by significant increase of blood cholesterol, and as a result, premature development and progressive course of atherosclerosis, usually at young age. Even in case of the absence of diseases caused by atherosclerosis the patients with family hypercholesterolemia belong to the high-risk group and to a group of a very high risk of cardiovascular complications development if relevant. **Aim.** These practical recommendations are developed for physicians and represent the definition, diagnostic criteria and modern approaches to the treatment of family hypercholesterolemia. **Material and methods.** The recommendations contain the stages of providing medical care to this group of patients, depending on the age and sex. **Results and discussion.** Possible types of medical care were indicated for each stage. An algorithm of identification, management and treatment of patients with family hypercholesterolemia were presented. **Conclusion.** The main principles of methodological recommendations presented for the organization of medical care for patients with family hypercholesterolemia in the subjects of the Russian Federation are intended for general practitioners, pediatricians and cardiologists, as well as for physicians of other specialties.

Key words: family hypercholesterolemia, low-density lipoprotein cholesterol, prevention, atherosclerosis, treatment.
For reference: Ezhov MV, Sergienko IV, Rozhkova TA, Kuharchuk VV, Kononov GA, Meshkov AN, Ershova AI, Gurevich VS, Konstantinov VO, Sokolov AA, Shcherbakova MYu, Leontieva IV, Voevoda MI, Shaposhnik II. Diagnosis and treatment of family hypercholesterolemia (russian guidelines). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (2): 72—79. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).72-79.

Общие положения. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — моногенное аутосомно-доминантное заболевание, сопровождающееся значительным повышением уровня холестерина в крови и, как следствие, преждевременным развитием и прогрессирующим течением атеросклероза, как правило, в молодом возрасте. Гетерозиготная форма СГХС встречается в общей популяции примерно в 1 случае на 200—500 человек. Распространенность гомозиготной формы СГХС значительно меньше (1 на 300 тыс. — 1 млн человек). Среди лиц с гиперхолестеринемией СГХС встречается значительно чаще — в 5—10% случаев. Пациенты с СГХС, даже при отсутствии заболеваний, обусловленных атеросклерозом, относятся к группе высокого риска, а при их наличии — к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Уровень общего холестерина (ОХС) у пациентов с гетерозиготной формой СГХС (генетический дефект, унаследованный от одного из родителей) обычно составляет **7,5—14,0 ммоль/л**. При гомозиготной СГХС (генетический дефект, унаследованный от обоих родителей) — **14—26 ммоль/л**.

Тяжелая СГХС может приводить к развитию ишемической болезни сердца (ИБС) уже в детском возрасте. При отсутствии терапии риск развития ИБС у пациентов с СГХС **в 20 раз выше**, чем в общей популяции.

СГХС необходимо своевременно диагностировать и адекватно лечить.

Первичная профилактика включает в себя проведение активного скрининга среди взрослых и детей для выявления лиц с гиперхолестеринемией.

Лечение должно включать в себя гиполипидемическую диету, коррекцию традиционных факторов риска, медикаментозную терапию, включающую статины и другие липидснижающие препараты, и при необходимости — аферез атерогенных липопротеидов.

Пациенты с СГХС должны наблюдаться у кардиологов (взрослых и детских).

Диагностика и лечение СГХС. Алгоритм выявления СГХС представлен на *рис. 1*. Он состоит из четырех основных этапов: поиск пациентов с подозрением на СГХС, постановка диагноза СГХС, подбор терапии, последующее диспансерное динамическое наблюдение за пациентами.

Для каждого из этапов предусмотрено обследование, направленное на оценку липидных показателей, исключение вторичных причин гиперхолестеринемии, оценка традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, диагностика выраженности атеросклероза и оценка безопасности проводимой гиполипидемической терапии. В *табл. 1* приведены необходимые диагностические тесты, определена регулярность и условия их выполнения.

Консультация включает:

1. Опрос; сбор семейного анамнеза; физикальный осмотр; измерение артериального давления (АД); расчет индекса массы тела, измерение окружности талии; рекомендации по поводу курения, характера питания и физической активности.

2. Интерпретацию результатов обследования, назначение/коррекцию гиполипидемической терапии.

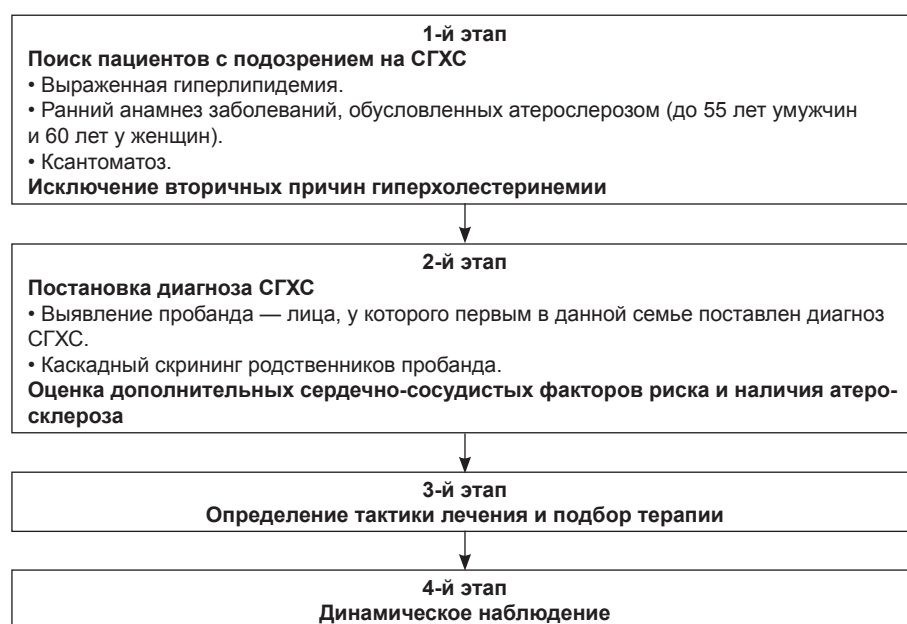


Рис. 1. Алгоритм выявления и ведения больных с семейной гиперхолестеринемией (СГХС)

3. Применение какого-либо одного метода исследования, исходя из показаний (с учетом клинической картины и результатов предтестовой вероятности ИБС) и возможностей центра.

4. При наличии жалоб на перемежающуюся хромоту только для курящих пациентов.

5. При лодыжечно-плечевом индексе $<0,9$.

6. При наличии показаний.

7. При появлении мышечных симптомов.

8. 1 раз в год при умеренном аортальном стенозе, 1 раз в 5 лет при норме или начальных изменениях, 1 раз в 6 мес при тяжелом аортальном стенозе.

9. 1 раз в год при стенозе более 50%, 1 раз в 2 года при стенозе менее 50%.

Скрининг на СГХС. Наличие СГХС может быть заподозрено *после исключения вторичных причин*

(табл. 2) гиперлипидемии в случаях без терапии, натошак, как минимум, в двух последовательных анализах крови:

- уровень ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л или ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л у взрослых и подростков 16 лет и старше.
- уровень ОХС $\geq 6,5$ ммоль/л или ХС ЛНП $\geq 4,1$ ммоль/л у детей и подростков.

У всех пациентов с гиперхолестеринемией необходимо выяснить, имеется ли дислипидемия и/или ИБС у родственников первой линии (родители, братья, сестры, дети). СГХС чаще встречается у лиц с семейным анамнезом гиперхолестеринемии или наличием ИБС у родственников в молодом возрасте (у мужчин до 55 лет, у женщин до 60 лет).

Особое внимание при выявлении потенциальных случаев СГХС следует уделять молодым пациентам

Таблица 1

Обследование пациентов при постановке диагноза СГХС, подборе терапии и последующем динамическом наблюдении

Обследование	Этапы наблюдения		
	Постановка диагноза	Подбор/коррекция терапии	Динамическое наблюдение 1 раз в год
Прием врача первичный ¹	х	х	х
Прием врача повторный ²	х	х	
<i>Оценка липидных показателей</i>			
Общий холестерин	х	х	х
ХС ЛНП	х	х	х
ХС ЛВП	х	х	х
Триглицериды	х	х	х
<i>Исключение вторичных причин гиперхолестеринемии</i>			
ТТГ	х		
ЩФ	х		
ГГТ	х		
Креатинин с расчетом СКФ	х		
<i>Оценка других биохимических факторов риска атеросклероза</i>			
Глюкоза	х		х
Липопротеид (а)	х		х
<i>Оценка биохимических показателей крови для исключения противопоказаний к гиполипидемической терапии и ее последующего контроля</i>			
АЛТ, АСТ	х	х	х
КФК	х	х ⁷	х ⁷
<i>Диагностика выраженности атеросклероза</i>			
ЭКГ	х		х
ЭхоКГ	х		х ⁸
Стресс-тест (ЭКГ-тест или визуализирующий тест)	х ³		х ³
МСКТ коронарных артерий			
Коронарный кальций			
Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий	х		х ⁹
Определение ЛПИ	х ⁴		х ⁴
Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей	х ⁵		х ⁵
Консультация сердечно-сосудистого хирурга	х ⁶		х ⁶

Примечание: АЛТ, АСТ — аланин- и аспартаттрансаминаза; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ — индекс массы тела; КФК — креатинфосфокиназа; ЛВП — липопротеиды высокой плотности; ЛНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс; МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; ОХС — общий холестерин; СГХС — семейная гиперхолестеринемия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; ТТГ — тиреотропный гормон; УЗИ — ультразвуковое исследование; ХС — холестерин; ЧСС — частота сокращения сердца; ЩФ — щелочная фосфатаза; ЭхоКГ — эхокардиография.

с гиперхолестеринемией, имеющим в анамнезе заболевания, обусловленные атеросклерозом, проходящим лечение в кардиологических и неврологических отделениях и отделениях сердечно-сосудистой хирургии (целевой скрининг).

Измерять уровень холестерина у детей следует с двухлетнего возраста, если у родителей имеется СГХС, ксантоматоз или раннее начало ИБС. В таких семьях все лица должны быть обследованы для исключения СГХС как можно раньше.

Таблица 2

Возможные причины вторичной гиперлипидемии

Нарушение диеты	Насыщенные жиры. Трансжиры. Анорексия
Лекарственные препараты	Циклоспорин. Диуретики. Глюкокортикоиды. Амиодарон. Иммунодепрессанты. Комбинированные оральные контрацептивы. Высокоактивная антивирусная терапия при ВИЧ
Заболевания	Холестаз. Нефротический синдром. Хроническая болезнь почек. Сахарный диабет
Нарушения метаболизма	Гипотиреоз. Ожирение. Синдром Кушинга
Физиологические состояния	Беременность

Примечание: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

Диагностика СГХС

Фенотипические проявления СГХС:

- Ксантомы сухожилий. Для диагностики ксантом необходима визуальная оценка и пальпация следующих сухожилий: ахилловых, пальцев рук, трицепсов и коленных суставов (в сомнительных случаях может использоваться УЗИ или биопсия).

- Липоидная дуга роговицы также свидетельствует о наличии нарушения липидного обмена, но имеет диагностическое значение только, если выявляется до 45 лет.

- Ксантелазмы часто встречаются у больных с СГХС, но не являются специфичным признаком; что касается узелковых, эруптивных ксантом кожи, то они более специфичны для выраженной гипертриглицеридемии и хиломикронемии.

- Важно, что отсутствие вышеуказанных признаков не исключает СГХС.

- Постановка диагноза СГХС возможна без генетического тестирования заинтересованных генов (LDLR, APOB, PCSK9 и LDLRAP1) по фенотипическим признакам и клиническим критериям (см. ниже).

Клинические критерии для диагностики СГХС

Наибольшее распространение получили голландские (Dutch Lipid Clinic Network) и британские (Simon Broom Registry) диагностические критерии СГХС.

Согласно модифицированным голландским критериям производится балльная оценка семейного и персонального анамнеза, фенотипических проявлений СГХС, уровня ХС ЛНП. Полученные баллы суммируют и в зависимости от их значения ставится определенный, вероятный или возможный диагноз СГХС (табл. 3).

Таблица 3

Модифицированные голландские диагностические критерии СГХС (Dutch Lipid Clinic Network)

Диагностические критерии	Баллы
Семейный анамнез	
Родственник 1-й степени родства с ранней (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) ИБС или другим сосудистым поражением или родственник 1-й степени родства с ХС ЛНП >95-го процентиля	1
Родственник 1-й степени родства с ксантомами сухожилий и/или липоидной дугой роговицы или дети моложе 18 лет с ХС ЛНП >95-го процентиля	2
История заболевания	
У пациента ранняя (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) ИБС	2
У пациента раннее (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) развитие атеросклеротического поражения брахиоцефальных/периферических артерий	1
Физикальное обследование	
Ксантомы сухожилий	6
Липоидная дуга роговицы до 45 лет	4
Лабораторный анализ (при нормальных ХС ЛВП и триглицеридах)	
ХС ЛНП >8,5 ммоль/л	8
ХС ЛНП 6,5—8,5 ммоль/л	5
ХС ЛНП 5,0—6,4 ммоль/л	3
ХС ЛНП 4,0—4,9 ммоль/л	1
Диагноз СГХС	
Определенный	Более 8
Вероятный	6—8
Возможный	3—5

Примечание: диагноз устанавливается на основании суммы баллов, полученных в каждой группе (внутри группы баллы не суммируются), учитывается только один признак, дающий максимальное количество баллов внутри каждой из групп.

ЛНП — липопротеиды низкой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС — холестерин, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Британские критерии. Диагноз СГХС ставится как определенный или вероятный в зависимости от уровня ОХС, наличия ксантом у пробанда и/или его родственников, результатов генетического анализа, перенесенного инфаркта миокарда у членов семьи.

Генетический скрининг может не использоваться в рутинной клинической практике, однако выявление конкретной генной мутации существенно облегчает постановку диагноза СГХС.

Выявление генной мутации существенно облегчает проведение каскадного скрининга, а также может быть полезным при планировании семьи.

Выявление мутации нередко увеличивает приверженность пациента к терапии.

Британские диагностические критерии СГХС (Simon Broome Registry):

Определенный диагноз СГХС ставится, если:

ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,0 ммоль/л у ребенка младше 16 лет, или

ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослого **плюс** одно из нижеперечисленного:

- наличие сухожильных ксантом у пациента или родственника 1-й степени родства (родители, дети, братья, сестры), или у родственника 2-й степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети);
- позитивный тест ДНК-диагностики, подтверждающий мутации гена рецептора-ЛНП, apoB-100 или PCSK9.

Вероятный диагноз СГХС ставится, если:

ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,0 ммоль/л у ребенка младше 16 лет, или

ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослого **плюс** одно из нижеперечисленного:

- отягощенный семейный анамнез до 50 лет у родственника 2-й степени родства, до 60 лет у родственника 1-й степени родства;
- ОХС > 7,5 ммоль/л у взрослого 1-й или 2-й степени родства или повышение ОХС > 6,7 ммоль/л у ребенка или родственника 1-й степени родства в возрасте менее 16 лет.

Примечание: ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ЛНП — липопротеиды низкой плотности; ОХС — общий холестерин; СГХС — семейная гиперхолестеринемия; ХС — холестерин; PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин-кексин типа 9.

Следует помнить, что отрицательный генетический тест не позволяет полностью исключить СГХС, так как примерно у 20% этих больных мутации выявить не удастся.

Каскадный скрининг — поэтапная идентификация пациентов с семейной гиперхолестеринемией среди членов семьи пробанда, т.е. первого лица в семье, у которого выставлен «определенный» или «вероятный» диагноз СГХС. В каскадный скрининг поэтапно вовлекаются родственники сначала 1-й, затем 2-й и 3-й степени родства. По мере выявления новых пациентов с СГХС их родственники также обследуются. Каскадный скрининг — наиболее целесообразный способ диагностики, ранее не диагностированной СГХС, так как он позволяет выявить пациентов с СГХС, в том числе на доклиническом этапе. Это помогает проводить профилактические мероприятия, включающие изменение образа жизни, коррекцию факторов риска ССЗ и адекватную лекарственную терапию, снижающую уровень холестерина в крови и предотвращающую развитие сосудистых катастроф.

Возможны две стратегии каскадного скрининга родственников пробанда: *генетическая* и *фенотипическая*.

Генетический каскадный скрининг. Если у пробанда было проведено молекулярно-генетическое обследование и выявлен патологический вариант аллелей заинтересованных генов, то при обследовании родственников необходимо оценить у них его наличие. При подтверждении наличия патогенных мутаций родственнику выставляется диагноз СГХС, даже если уровень ХС ЛНП у него ниже диагностических значений, характерных для данного заболевания. По мере выявления новых пациентов с СГХС их родственники также обследуются.

Фенотипический каскадный скрининг. При отрицательном результате генетического тестирования пробанда или при отсутствии возможности его проведения диагностику СГХС у ближайших родственников следует проводить на основании характерных для российской популяции уровней ХС ЛНП в плазме с учетом пола и возраста обследуемого. Для постановки диагноза родственникам больного с СГХС возможно применение британских биохимических критериев СГХС, высокая чувствительность (93%) и специфичность (82%) которых в

диагностике СГХС была продемонстрирована для российской популяции (рис. 2). Согласно этим критериям, например, у женщины в возрасте 25 лет с уровнем ХС ЛНП = 4,6 ммоль/л диагноз СГХС будет вероятным, если ХС ЛНП = 4,0 ммоль/л — возможным, а при уровне ХС ЛНП = 3,4 ммоль/л СГХС — маловероятным.

Диагностические методы, используемые для выявления индексных пациентов, такие как критерии Dutch Lipid Clinical Network и Simon Broome, не следует применять при диагностике СГХС у ближайших родственников пробанда.

Лечение

Лица с СГХС (в случае детей их законные представители) должны быть обязательно проинформированы о том, что они находятся в группе высокого или очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных атеросклерозом. Традиционные шкалы (например, таблица SCORE, the European cardiovascular disease risk assessment model) для прогнозирования сердечно-сосудистых рисков нельзя применять у лиц с СГХС. При выявлении СГХС необходимо быстрее начать комплексное лечение. Длительная лекарственная терапия позволяет отодвинуть время манифестации ИБС и ее осложнений у лиц с СГХС. СГХС требует пожизненного лечения и регулярного врачебного контроля.

Немедикаментозное лечение СГХС

Коррекция факторов риска и модификация образа жизни.

Коррекция традиционных для общей популяции факторов риска является неукоснительным условием эффективного лечения СГХС. В первую очередь, это отказ от курения (особенно у людей молодого возраста), контроль (при необходимости медикаментозный) артериального давления, снижение индекса массы тела до значений не более 25 кг/м², дозированная физическая нагрузка под контролем ЧСС и АД для борьбы с гиподинамией. У лиц с СГХС следует ограничивать употребление насыщенных жиров и трансжиров. Количество холестерина из пищи не должно превышать 200 мг/день.

Медикаментозное лечение СГХС у взрослых

Целью терапии является достижение уровня ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л при наличии ИБС или сахарного диабета, или значимого атеросклеротического

		Женщины					Мужчины						
		Возраст											
ХС ЛНП (ммоль/л)	0 - 14	15 - 24	25 - 34	35 - 44	45 - 54	> 55	0 - 14	15 - 24	25 - 34	35 - 44	45 - 54	> 55	
	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	
	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	
	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	
	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	
	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	
	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	
	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	
	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	
	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	
	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	
	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	
	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	
	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	
	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	
	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	
	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	
	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	
	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	
	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	
	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	
	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	
3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2		

- Вероятный диагноз СГХС
- Возможный диагноз СГХС
- СГХС отсутствует

Рис. 2. Биохимические критерии СГХС для родственников (NICE — National institute for clinical excellence, 2008):
ХС — холестерин; ЛПН — липопротеиды низкой плотности; СГХС — семейная гиперхолестеринемия

поражения брахиоцефальных или периферических артерий (наличие атеросклеротических бляшек со стенозом 50% и более) менее 2,6 ммоль/л.

Для взрослых пациентов с СГХС стартовое лечение заключается в приеме максимальных терапевтических доз статинов: розувастатина 40 мг или аторвастатина 80 мг. У лиц старше 18 лет с гетерозиготной СГХС при недостаточной эффективности статинов в максимально переносимых дозах с целью достижения рекомендованных целевых уровней ХС ЛНП должен дополнительно назначаться эзетимиб 10 мг и/или эволокумаб 140 мг подкожно каждые 2 нед или 420 мг один раз в месяц.

Медикаментозное лечение детей с СГХС

Целью терапии у детей в возрасте 8—10 лет является достижение уровня ХС ЛНП менее 4,0 ммоль/л, у детей старше 10 лет — менее 3,5 ммоль/л. У мальчиков и девочек целевые уровни ХС ЛНП не различаются.

После коррекции диеты и уровня физической активности при сохранении ХС ЛНП выше рекомендованных целевых значений по данным не менее чем двух измерений назначаются статины в низких дозах. Клинические исследования подтвердили безопасность и эффективность лечения статинами детей. Детям и подросткам в возрас-

те 10—17 лет возможно назначение эзетимиба в виде моно- и комбинированной терапии. При гетерозиготной СГХС необходимо стремиться к началу лечения с 8 лет. При гомозиготной СГХС лечение должно быть назначено в более раннем возрасте. Гиполипидемическая терапия СГХС в пубертатном возрасте должна проводиться совместно с педиатром.

Гомозиготная СГХС — группа очень высокого риска

В настоящее время «золотым стандартом» лечения пациентов с гомозиготной СГХС является программный (регулярный) аферез ЛНП — экстракорпоральное удаление ХС ЛНП из плазмы крови.

Назначение терапии статинами и начало афереза ХС ЛНП в раннем возрасте, а также регулярный контроль за пациентами с гомозиготной СГХС имеют жизненно важное значение.

У лиц с гомозиготной СГХС старше 12 лет к терапии может быть дополнительно назначен эволокумаб 420 мг подкожно 1 раз в месяц. Пациенты, получающие аферез, могут начать лечение эволокумабом в дозе 140 мг каждые две недели в соответствии с графиком афереза. Лицам старше 10 лет при гетеро- и гомозиготной формах СГХС к терапии может быть добавлен эзетимиб 10 мг в сут.

Терапевтический аферез (ЛНП-аферез)

Медицинские работники должны направлять кандидатов на проведение ЛНП-афереза в медицинские учреждения, его осуществляющие.

При наличии заключения федеральной медицинской организации о необходимости ЛНП-афереза и отсутствии в субъекте РФ медицинских организаций, его осуществляющих, необходимо обращаться в органы власти субъекта РФ с предложением организовать в одной из медицинских организаций субъекта проведение ЛНП-афереза по жизненным показаниям. ЛНП-аферез проводится больным с СГХС, у которых не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП при помощи максимально возможной гиполипидемической терапии.

Аферез производится еженедельно или 1 раз в две недели. В ходе него из плазмы крови пациента, перфузируемой через специальный аппарат, удаляется 80—100% ЛНП. При этом концентрация ЛНП в плазме крови пациента в зависимости от объема обработанной плазмы снижается на 70—80%. В настоящее время существует 6 методов афереза липопротеидов, использующих различные свойства атерогенных липопротеидов для их удаления и базирующихся на разных технологиях: каскадная плазмофильтрация, липидная фильтрация, гепарининдуцированная преципитация липопротеидов, аффинная плазмо- и гемосорбция липопротеидов, иммуносорбция липопротеидов.

ЛНП-аферез назначается пациентам, у которых после 6 мес максимально возможной комбинированной гиполипидемической терапии не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП, назначается ЛНП-аферез в соответствии со следующими показаниями:

- гомозиготная СГХС и ХС ЛНП более 7,8 ммоль/л или гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП более 7,8 ммоль/л плюс 1 дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска, или гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП более 5,2 ммоль/л плюс 2 фактора риска, или уровень липопротеида (а) более 50 мг/дл;

- гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП более 4,1 ммоль/л, принадлежащие к группе очень высокого риска (установленная ИБС, другие ССЗ или сахарный диабет);

- гетерозиготная СГХС при отмене гиполипидемической терапии в связи с беременностью при высоком риске осложнений.

Женщины репродуктивного возраста

- Во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции.

- Женщины с СГХС должны получить консультацию перед беременностью и инструкции по отмене приема гиполипидемических средств не позднее, чем за 4 нед до прекращения предохранения от беременности и не должны принимать эти препараты до окончания грудного вскармливания.

- В случае незапланированной беременности женщина с СГХС должна незамедлительно прекратить прием любых гиполипидемических средств и срочно проконсультироваться со своим лечащим врачом.

- Рекомендуется консультация лечащего врача по дальнейшему приему других гиполипидемических препаратов, не относящихся к статинам.

- В связи с результатами нескольких пилотных клинических исследований о негативном влиянии статинов на фертильную функцию у мужчин, можно рекомендовать пациенту с СГХС воздержаться от приема статинов на период планируемого зачатия.

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

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

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ ДЛЯ АВТОРОВ В ЖУРНАЛ И ПРИЛОЖЕНИЕ «ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» ISSN 2071-0240 (PRINT), ISSN 2079-553X (ONLINE)

1. Статья должна быть набрана в текстовом редакторе Word 2003-2016, шрифт Times New Roman, 12, межстрочный интервал 1,5, форматирование по ширине, без переносов, напечатана на одной стороне листа форматом А4. Поля: сверху 25 мм, снизу 20 мм, слева 30 мм, справа 15 мм. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Изложение должно быть ясным, без длинных введений и повторов. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений физических мер, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Единицы измерений должны быть приведены в системе СИ. В тексте при первичном использовании аббревиатур должна даваться расшифровка данного понятия (в круглых скобках). **В статье должны быть сведения об одобрении исследования этическим комитетом и об информированном согласии при исследовании на людях.**

2. В начале первой страницы статьи указывают (через пробел между ними):

А) © инициалы и фамилии всех авторов через запятую, год (например: © Н.Б. Амиров, А.А. Визель, М.А. Даминова, 2017);

Б) код по УДК; DOI: 10.20969/VSKM.2017;

В) название статьи (**ЗАГЛАВНЫМИ БУКВАМИ**) должно отражать основное содержание работы и **обязательно должно быть представлено на русском и английском языках**;

Г) фамилию(и), имя и отчество автора(ов) полностью, после каждой фамилии указать ученую степень, ученое звание, занимаемую должность, полное название кафедры (подразделения), учреждения, город, страну, где работает(ют) автор(ы), почтовый индекс, адрес учреждения на русском языке и их перевод на английский язык, контактный телефон и e-mail;

Д) **реферат**, структурированный (**необходимо выделить: Цель. Материал и методы. Результаты и их обсуждение. Выводы**) и отражающий основное содержание статьи, на русском языке (не менее **150** и не более **350 слов**) и перевод структурированного реферата на английский язык (не менее **150** и не более **350 слов**). Сокращения и условные обозначения в реферате применять не рекомендуется. Редакция оставляет за собой право исправлять присланные авторами на английском языке название статьи, реферат и ключевые слова при противоречии их правилам английского языка или неправильного употребления терминологии без согласования с авторами;

Е) ключевые слова, отражающие смысловую часть статьи (не более 6), на русском языке и их перевод на английский язык;

Ж) в структуру статей входят разделы: **Введение** (с указанием в конце цели исследования). **Материал и методы. Результаты и их обсуждение. Выводы. Степень прозрачности. Декларация о фи-**

нансовых и других взаимоотношениях. Список литературы. References.

3. Принимаются к опубликованию статьи на английском языке, при этом должны быть выполнены те же требования, как и для русскоязычных статей, но с обратным переводом соответственно.

4. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения (сопроводительное письмо), в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя; направление должно быть скреплено печатью учреждения, направляющего работу в редакцию журнала. Если работа представляется от нескольких учреждений, необходимо сопроводительное письмо, подтверждающее направление статьи для публикации в журнале, от каждого из них (необязательно, если нет конфликта интересов между учреждениями). В направлении можно указать, является ли статья диссертационной.

5. Все статьи направляются на рецензирование. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или направленных для печати в другие издания. Наличие рецензии(й) от доктора наук ускоряет публикацию.

6. В конце статьи должны быть подписи всех авторов с указанием ученой степени и звания, полностью указаны фамилия, имя, отчество, место работы и должности всех авторов, контактный адрес, номер телефона и адрес электронной почты одного из авторов.

7. Высылать статью в печатном и электронном виде на удобном для авторов носителе данных (CD-R, CD-RW или флеш-накопитель) и сопровождающие документы **одновременно с квитанцией об оплате** по адресу: 420043, Казань, ул. Вишневского, 57-83 для Н.Б. Амирова или 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, КГМУ, в редколлегию журнала ВСКМ для Н.Б. Амирова и по e-mail: vskmjournal@gmail.com, namirov@mail.ru. Оплата издательских расходов за публикацию в порядке очереди в течение года составляет 800 руб. за 1 страницу рукописи. Файл называется по фамилии первого автора. Если у первого автора несколько статей, то им присваиваются номера после фамилии, например: Амиров Н.Б.-1, Амиров Н.Б.-2 и т.д. Приветствуется направление фото первого автора в формате jpeg.

Для ускорения публикации статьи возможно направление всех документов в электронном виде:

А. Статья, оформленная в текстовом редакторе Word строго по всем правилам журнала «Вестник современной клинической медицины». Все остальные документы могут быть представлены в виде сканированных копий или фото.

Б. Направление от учреждения, в котором выполнена работа, и/или сопроводительное письмо.

В. Экспертное заключение (при необходимости).

Г. Квитанция об оплате.

Д. Копия документа, подтверждающего статус очного аспиранта (при необходимости).

8. Рубрикация журнала: Передовая статья. Оригинальные исследования (клинико-теоретические публикации). Обзоры. Клинические лекции. Краткие сообщения. Организация здравоохранения. Дискуссии. Съезды, конференции, симпозиумы. Из практического опыта. История медицины (юбилейные и исторические даты). Экспериментальные исследования — клинической медицине. Клинический случай и др.

9. Статьи объемом до 6 страниц могут быть размещены в рубрике «Краткие сообщения». В рубрику «Из практического опыта» принимаются статьи, освещающие оригинальный опыт авторов в медицинской практике. Объем статьи должен составлять не более 10 страниц машинописного текста. Объем обзорно-теоретических статей и статей в рубрику «Клинические лекции» заранее согласовываются с редакцией журнала. Объем статей в рубрику «Оригинальные исследования» не должен превышать 15—20 страниц.

10. Таблицы должны быть построены наглядно, иметь название над таблицей, их заголовки должны точно соответствовать содержанию граф; таблицы не должны представлять собой отсканированное изображение; рисунки должны иметь номер и название под рисунком, все элементы рисунка при форматировании не должны смещаться. Отсканированные фотографии должны иметь разрешение не ниже 300 dpi. Текст: все части статьи (текст, таблицы, рисунки и т.п.) должны быть приведены полностью в соответствующем месте статьи. В тексте необходимо указать ссылки на таблицы и рисунки и их порядковые номера.

11. Перед списком литературы необходимо указать степень прозрачности исследования. Рекомендуемые варианты:

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

Или

Б. Исследование спонсировалось (название компании ...). Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Или

В. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № ... (название), утвержденной ученым советом ..., учреждение Исследование не имело (или имело с указанием от кого) спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

12. Пропишите декларацию о финансовых и других взаимоотношениях.

Все авторы принимали/не принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена/не одобрена всеми ав-

торами. Авторы не получали/получали гонорар за исследование.

13. Библиографические ссылки в тексте статьи надо давать в квадратных скобках с указанием номера согласно списку литературы: Например: ... согласно данным [11]...

В конце статьи приводится список литературы в соответствии с ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления» (для обзоров — не более 50, для оригинальных статей — не более 20 источников), в котором цитируемые авторы перечисляются по мере цитирования.

Н.В.! Если в списке есть иностранные публикации, то они полностью повторяются в русскоязычном списке литературы, но оформленные в соответствии с ГОСТ 7.1-2003.

Для формирования References (всех без исключения ссылок) необходимо использовать зарубежный библиографический стандарт Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, например:

Author AA, Author BB, Author CC. Title of article. Title of Journal. 2005; 10 (2): 49-53.

Для русскоязычных статей необходимо указывать транслитерацию русского текста выходных данных (для этого можно воспользоваться сайтом <http://translit.ru>) и в квадратных скобках перевод выходных данных статьи на английский язык. Таким образом, после списка литературы на русском необходимо поместить References по указанному примеру:

Borisov AG, Volodin AA, Mihaylov IR et al. Spaechnaya bolezni' bryushnoi polosti [Adhesive abdominal disease]. Endoskopicheskaya hirurgiya [Endoscopic surgery]. 2011; 4 (3): 51—63.

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ И СПИСКА ЛИТЕРАТУРЫ

Оригинальные исследования

© Н.Б. Амиров, Н.А. Цибулькин, А.А. Морозова, О.Ю. Михопарова, О.Б. Ощепкова, 2016

Пробел

УДК 615.22

Пробел

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Пробел

АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ, ORCID ID : orcid.org/0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID : 7005357664, докт. мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-843-291-26-76, e-mail: namirov@mail.ru

ЦИБУЛЬКИН НИКОЛАЙ АНАТОЛЬЕВИЧ, канд. мед. наук, доцент кафедры функциональной диагностики ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Муштары, 11

МОРОЗОВА АНАСТАСИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, врач-терапевт отделения терапии ГАУЗ «Бугульминская ЦРБ», Россия, 423231, Бугульма, ул. Ленина, 96

МИХОПАРОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА, зав. кабинетом функциональной диагностики Клинического госпиталя МСЧ МВД по РТ, Россия, 420059, Казань, Оренбургский тракт, 132

ОЩЕПКОВА ОЛЬГА БОРИСОВНА, зав. отделением кардиологии Клинического госпиталя МСЧ МВД по РТ, Россия, 420059, Казань, Оренбургский тракт, 132

Пробел

Реферат. Цель исследования — оценка метаболической терапии у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца на примере препарата триметазидин в группах пациентов, имевших различные сочетания: стабильную стенокардию напряжения, постинфарктный кардиосклероз, нарушения сердечного ритма, хроническую сердечную недостаточность. Оценивался клинический эффект лечения, переносимость длительной терапии, влияние лечения на состояние миокарда и его сократительную способность, функциональные и структурные параметры сердца, а также на переносимость дозированной физической нагрузки. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие пациенты с диагнозом: ишемическая болезнь сердца, подтвержденным данными клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования и наличием стабильной стенокардии напряжения как изолированной, так и в сочетании с другими формами хронической ишемической болезни сердца, такими как постинфарктный кардиосклероз, нарушения сердечного ритма и проводимости. Протокол исследования: первое обследование включало оценку клинических симптомов, стандартную ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ по стандартному протоколу с оценкой интегральной сократительной функции левого желудочка, тест с 6-минутной ходьбой. Оценивались частота приступов стенокардии, наличие одышки, перебоев в работе сердца. Определялись размеры камер сердца, толщина стенок и интегральная сократительная функция левого желудочка, масса миокарда, доплерографические показатели. Также оценивались нарушения ритма и проводимости, признаки ишемии миокарда. За период лечения проводились контрольные обследования.

Результаты и их обсуждение. Применение метаболической терапии в комплексе со стандартным медикаментозным лечением у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца приводит к улучшению функциональных показателей. Назначение триметазидина дало положительный эффект снижения частоты и тяжести приступов стенокардии, а также снижения выраженности одышки при физической нагрузке. Результаты подтверждают обоснованность включения данного лечения в комплексную терапию пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. **Заключение.** Установлено, что среднесрочная метаболическая терапия у больных с различными формами хронической ишемической болезни сердца уменьшает выраженность симптомов заболевания, улучшает функциональное состояние миокарда и повышает толерантность к физической нагрузке.

Пробел

Ключевые слова: метаболическая терапия, хроническая ишемическая болезнь сердца, эхокардиография.

Пробел

Для ссылки: Амиров, Н.Б. Сравнительная эффективность метаболической терапии при различных формах ишемической болезни сердца / Н.Б. Амиров, Н.А. Цибульский, А.А. Морозова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т.9, вып.4. — С.12—19 (год, том, выпуск, номера страниц — оставить пробелы, эти данные будут проставлены в издательстве после верстки номера журнала).

Пробел

COMPARATIVE EFFECT OF METABOLIC THERAPY IN DIFFERENT FORMS OF CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

Пробел

AMIROV NAIL B., ORCID ID : orcid.org/0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID : 7005357664, D. Med. Sci, professor of the Department of general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerova str., 49, tel. 8-843-291-26-76, e-mail: namirov@mail.ru

TSIBULKIN NIKOLAY A., C. Med. Sci., associate professor of the Department of functional diagnostics of Kazan State Medical Academy, Russia, 420012, Kazan, Mushtari str., 11

MOROZOVA ANASTASIA A., therapist of the Department of therapy of Bugulma central regional hospital, Russia, 423231, Bugulma, Lenin str., 96

MIKHOPAROVA OLGAYU., Head of the Department of functional diagnostics of Hospital MIA, Russia, 420059, Kazan, Orenburgsky tract str., 132

OSHCHEPKOVA OLGAB., Head of the Department of cardiology of Hospital MIA, Russia, 420059, Kazan, Orenburgsky tract str., 132

Пробел

Abstract. Aim. Assessment of metabolic therapy effect in patients with various forms of chronic ischemic heart disease based on trimetazidin study. The assessment of clinical effect of treatment, influence of treatment on condition of myocardium and its function, structural parameters of heart, and on dosed physical activity. **Material and methods.** Patients took part in research with the diagnosis confirmed according to clinical, technical and laboratory data. Patient's characteristics varied from stable angina as isolated form to its combination with other forms of chronic heart diseases. Research was conducted according to the following protocol. The first inspection included an assessment of clinical symptoms, a standard electrocardiography, Holter monitoring, an echocardiography under the standard protocol with left ventricle function assessment, the 6-minute walking test. Frequency of angina attacks, breathlessness, and heart intermittence were assessed. The sizes of heart cameras, thickness of walls and integral function of left ventricle were defined. Also arrhythmia, conductivity disorders, symptoms of myocardium ischemia were checked. During treatment control examinations were conducted. **Results and discussion.** Application of metabolic therapy in complex with standard drug treatment at patients with various forms of chronic ischemic heart disease leads to improvement various functional indicators. Trimetazidin introduction decreased angina attacks and physical activity breathlessness episodes.

The received results confirm validity of inclusion this treatment in complex therapy of patients with chronic ischemic heart disease. **Conclusion.** Demonstrated, that even medium-term metabolic therapy in patients with various forms of chronic ischemic heart disease reduces symptoms of a disease, improves a functional condition of a myocardium and increases exercise tolerance.

Пробел

Key words: metabolic therapy, chronic ischemic heart disease, echocardiography.

Пробел

For reference: Amirov NB, Tsibulkin NA, Morozova AA, Mihoparova OJ, Oschepkova OB. / Comparative effect of metabolic therapy in different forms of chronic ischemic heart disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2015; 8 (4): 12-19.

Пробел

ТЕКСТ СТРУКТУРИРОВАННОЙ СТАТЬИ. Необходимо выделить: **Введение** (с указанием в конце). **Цель исследования. Материал и методы исследования** (в статье должны быть сведения об одобрении исследования этическим комитетом и об информированном согласии при исследовании на людях). **Результаты и их обсуждение. Выводы.**

Пробел

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

Пробел

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

Пробел

Литература

1. Оганов, Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний — основа улучшения демографической ситуации в России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — № 3. — С. 4—9.

2. Метелица, В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств / В.И. Метелица. — М.: Медпрактика, 1996. — 784 с.

3. Чухнин, Е.В. Вариабельность сердечного ритма, метод и клиническое применение / Е.В. Чухнин, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. — 2008. — Т. 1, вып. 1. — С. 72—78.

Пробел

References

1. Oganov RG, Maslennikova GJa. Profilaktika serdechno-sosudistyh i drugih neinfekcionnyh zabolevanij – osnova uluchshenija demograficheskoy situacii v Rossii [Prevention of cardiovascular and other noninfectious diseases – a basis of improvement of a demographic situation in Russia]. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]. 2005; 3: 4-9.

2. Metelica VI. Spravochnik po klinicheskoj farmakologii serdechno-sosudistyh sredstv [Reference

book on clinical pharmacology of cardiovascular medicines]. M: Medpraktika. 1996; 784 p.

3. Choukhnin EV, Amirov NB. Heart rate variability, the method and clinical application [The heart rate variability: method and clinical application]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2008; 1 (1): 72-78.

14. Уважаемые коллеги! В связи с тем, что статьи и сведения в статьях, публикуемых в научно-практическом журнале «Вестник современной клинической медицины», будут помещаться в ведущих российских и мировых библиографических и реферативных изданиях, в электронных информационных системах, включая размещение их электронных копий в базе данных Научной электронной библиотеки (НЭБ), представленной в виде научного информационного ресурса сети Интернет www.elibrary.ru, а также включаться в одну из систем цитирования Web of Science: Science Citation Index Expanded (база по естественным наукам), Social Sciences Citation Index (база по социальным наукам), Arts and Humanities Citation Index (база по искусству и гуманитарным наукам), Scopus, Web of Knowledge, Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, авторы оригинальных статей должны предоставлять на безвозмездной основе редакции журнала права на использование электронных версий статей, соблюдать международные правила построения публикаций и резюме к ним. **Направление статей в журнал по умолчанию считается согласием авторов на безвозмездное использование электронных версий статей (см. Авторский договор).**

15. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются редакцией и не возвращаются.

16. Стоимость публикации одной страницы формата А4, оформленной по правилам для авторов, составляет 800 (восемьсот) рублей и включает в себя расходы, связанные с проведением предпечатной подготовки статьи (корректура, версткой, согласованием, почтовыми расходами на общение с авторами и рецензентами). **Квитанция об оплате (скан или фото квитанции) присылается вместе со статьей.**

Реквизиты для перевода:

ООО «ММЦ «Современная клиническая медицина» ОГРН 1131690016677: ИНН/КПП 1655265546 / 165501001. Р/счет 40702810462000021640 в отделении «Банк Татарстан» № 8610 ПАО «Сбербанк», БИК 049205603. Кор/счет 30101810600000000603. Адрес: 420043, г. Казань, ул. Вишневского, 57-83. Тел.: (843) 238-07-35; (843) 291-26-76; моб. +7-905-313-01-11. E-mail: namirov@mail.ru Генеральный директор Амиров Навиль Багауевич. По просьбе авторов и для удобства физических лиц мы сохранили карт-счет: № карты Сбербанка 63900262 900635 7072.

17. С очных аспирантов (единственный автор) за публикацию рукописей плата не взимается. Необходимо предоставить копию документа, подтверждающего статус очного аспиранта.

18. Все электронные адреса авторов статей по умолчанию включаются в автоматическую рас-

сылку номеров журнала «Вестник современной клинической медицины». Возможна **электронная бесплатная подписка на журнал**: vskmjjournal.org/ru/podpiska.html; vskmjjournal.org/en/subscriptions.html

19. Правила оформления статей могут совершенствоваться в соответствии с требованиями ВАК, Web of Science и Scopus. **Следите за изменениями на сайте, а также в последнем вышедшем номере журнала.**

20. При полном и четком выполнении авторами Правил журнала сроки редакционной подготовки статьи к публикации, включая рецензирование, составляют до 60 дней.

По возникающим вопросам обращаться в редакцию журнала:

Амиров Наиль Багауевич (главный редактор), e-mail: namirov@mail.ru;

Визель Александр Андреевич (зам. главного редактора), e-mail: lordara@mail.ru;

Галявич Альберт Сарварович (зам. главного редактора), e-mail: agalyavich@mail.ru;

Даминова Мария Анатольевна (ученый секретарь редколлегии), e-mail: daminova-maria@yandex.ru;

Шаймуратов Рустем Ильдарович (компьютерное сопровождение журнала), e-mail: russtem@gmail.com;

Зиганшина Арина Алексеевна (международный отдел), e-mail: arina.ksmu@gmail.com.

Телефон редакции: +7 (843) 291-26-76, факс: +7 (843) 277-88-84, сайт: **www.vskmjjournal.org**.

По вопросу оформления договоров и размещения рекламы в журнале обращаться в отдел договоров и рекламы ООО «ММЦ «Современная клиническая медицина». Контактное лицо, руководитель отдела *Амирова Рената Наилевна*, 420043, Казань, ул. Вишневского, 57-83, тел. 8-903-307-99-47, e-mail: renata1980@mail.ru.

Подробная информация о журнале, а также полные версии публикаций размещаются в открытом доступе на сайтах: **www.vskmjjournal.org**, www.kgmu.kcn.ru, www.cyberleninka.ru, www.elibrary.ru, <https://twitter.com/vskmjjournal>.

INSTRUCTION FOR AUTHORS VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY JOURNAL [THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE] AND SUPPLEMENTS ISSN 2071-0240 (PRINT), ISSN 2079-553x (ONLINE)

1. Manuscript should be submitted in text editor Microsoft Word 2003-2016, Times New Roman type, 12 pt, line spacing 1.5 pt, formatting width, without hyphenation on A4 list. Margins: top 25 mm, bottom 20 mm, left 30 mm, right 15 mm. The article should be properly edited and proofread. Text must be clear without long introduction and repetitions. Acronyms are not accepted (except widely-used physical, chemical and mathematical constants and terms). All units should be presented in SI. When acronym is mentioned first, an interpretation should be given in parentheses.

2. On the first page please provide the following:

A) © initials, surnames of all authors, year of submission: for example: © N.B. Amirov, A.A. Vizel, M.A. Daminova, 2017);

B) UDC code; ; DOI: 10.20969/VSKM.2017;

C) title of the article (**IN CAPITAL LETTERS**) should represent the main idea of manuscript and must be presented in English and Russian;

D) full surname(s), name and father's name(s), academic degree, academic rank, full name of department, institution, city, country, postal mail, address in English and Russian, contact phone number and e-mail;

E) structured abstract (with pointed **Aim, Materials and Methods, Results and its discussion, Summary**) of the article in English (**150-350 words**) and Russian. Avoid acronyms and notation conventions. Editorial Board reserve the right to correct translated title, abstract and key words without the consent of the authors when they contradict the rules of the Russian language or in case of incorrect terminology;

F) key words associated with article in English and Russian languages (no more 6 keywords);

G) the structure of the article should include: **Introduction.** (with aim of the study). **Material and methods. Results and its discussion. Summary. Transparency. Declaration of financial and other relations. References.**

3. Article must have an official letter of referral from institution with seal, signature of endorsement from science director. If authors work in different institutions, an official letter of referral should be provided from all of them (except there is no conflict of interest between them). In official letter of referral you can specify if the manuscript is a part of PhD thesis.

4. All articles are peer reviewed. Editorial Board reserves the right to cut and edit submitted articles. It is not allowed to submit articles already printed or submitted in other publications.

5. The last list of the article should have signatures of all authors with academic degrees, academic ranks, full name, institution address, contact address, phone number and email of corresponding author.

6. An article should be sent in print and electronic form on any accessible data carrier (CD-R, CD-RW or flash drive) with paying slip on the following address: 420043, Kazan, Vishnevsky street, 57-83 for N.B. Amirov or 420012, Kazan, Butlerov street, 49, Kazan State Medical University, to VSKM Journal for N.B. Amirov and electronically on: vskmjjournal@gmail.com, namirov@mail.ru. File should be named by first author surname. If the author has several articles, a number after surname should be assigned for example:

Amirov N.B.-1, Amirov N.B.-2 etc. Authors photo welcomes (in jpeg).

7. System of headings: Leading Article. Original Articles (clinical and theoretical publications). Reviews. Clinical Lectures. Short Articles. Public Health Organization. Discussions. Congresses, Conferences, Symposiums. From Practice. History of Medicine (jubilees and historical dates). From experimental researches to practical medicine. Case Reports etc.

8. Articles up to 6 pages can be published in «Short Articles». Articles contains an original experience in practical medicine accepts in rubric «From Practice». The paper should not exceed 10 typewritten pages. The volume of Reviews, theoretical articles, and articles under the heading «Clinical Lectures» pre-coordinated with the Editorial Board. The volume of articles under the heading «Original Articles» should not exceed 15 pages.

9. Tables should be clear, have the name of the table, headings must exactly match the content of the graphs; table should not be a scanned image. Figures should have number and the title under the picture, all the elements of the picture should not change in case of formatting. Scanned photographs should have a resolution of at least 300 dpi. Text: all parts of the article (text, tables, figures, etc.) should be in the appropriate place of the article. The text must have the references to tables and figures and its numbers.

10. Please provide the transparency of the study before list of references. Recommended alternatives:

A. The study did not have sponsorship. The authors are fully responsible for the submission of the final version of the manuscript.

Or

B. Sponsor of the study Company name The authors are fully responsible for the submission of the final version of the manuscript.

Or

C. The study was performed as a part of research # ... (title), approved by the Academic Council ... institution The study did not have (or had from ...) sponsorship. The authors are fully responsible for the submission of the final version of the manuscript.

11. Please declare financial and other relationships.

All authors participated/ not participated in concept and design of the article and manuscript writing. The final version of the manuscript was approved / not approved by all authors. Authors did not receive / received fees for research.

12. References in text of the article should be given in square brackets with number according to the references list: For example: ...as [11]...

A list of references should be given at the end of the article in accordance with Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals:

Author AA, Author BB, Author CC. Title of article. Title of Journal. 2005; 10 (2): 49-53.

A list of references in Russian should be given at the end of the article in accordance with GOST 7.1-2003 «Bibliographic record. Bibliographic description. General requirements and rules» (for reviews – no more

than 50 for original articles – no more than 20 sources), in which the cited authors are listed as the citation.

For Russian references transliteration and English translation in square brackets should be provided. <http://translit.ru> can be used. So, after Russian references list please provide transliterated references as the example:

Borisov AG, Volodin AA, Mihaylov IR et al. Spaechnaya bolezn' bryushnoi polosti [Adhesive abdominal disease]. Endoskopicheskaya hirurgiya [Endoscopic surgery]. 2011; 4 (3): 51–63.

AN EXAMPLE OF ARTICLE AND REFERENCE LIST

© N.B. Amirov, N.A. Tsubulkin, A.A. Morozova, O.Yu. Mikhoparova, O.B. Oshchepkova, 2016
UDC 615.22

COMPARATIVE EFFECT OF METABOLIC THERAPY IN DIFFERENT FORMS OF CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

Empty space

AMIROV NAIL B., ORCID ID : orcid.org/0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID : 7005357664, D. Med. Sci, professor of the Department of general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerova str., 49, tel. 8-843-291-26-76, e-mail: namirov@mail.ru

TSIBULKIN NIKOLAY A., C. Med. Sci., associate professor of the Department of functional diagnostics of Kazan State Medical Academy, Russia, 420012, Kazan, Mushtari str., 11

MOROZOVA ANASTASIA A., therapist of the Department of therapy of Bugulma central regional hospital, Russia, 423231, Bugulma, Lenin str., 96

MIKHOPAROVA OLGA YU., Head of the Department of functional diagnostics of Hospital MIA, Russia, 420059, Kazan, Orenburgsky tract str., 132

OSHCHEPKOVA OLGA B., Head of the Department of cardiology of Hospital MIA, Russia, 420059, Kazan, Orenburgsky tract str., 132

Empty space

Abstract. Aim. Assessment of metabolic therapy effect in patients with various forms of chronic ischemic heart disease based on trimetazidin study. The assessment of clinical effect of treatment, influence of treatment on condition of myocardium and its function, structural parameters of heart, and on dosed physical activity. **Material and methods.** Patients took part in research with the diagnosis confirmed according to clinical, technical and laboratory data. Patient's characteristics varied from stable angina as isolated form to its combination with other forms of chronic heart diseases. Research was conducted according to the following protocol. The first inspection included an assessment of clinical symptoms, a standard electrocardiography, Holter monitoring, an echocardiography under the standard protocol with left ventricle function assessment, the 6-minute walking test. Frequency of angina attacks, breathlessness, and heart intermittence were assessed. The sizes of heart cameras, thickness of walls and integral function of left ventricle were defined. Also arrhythmia, conductivity disorders, symptoms of myocardium ischemia were checked. During treatment control examinations were conducted. **Results and discussion.** Application of metabolic

therapy in complex with standard drug treatment at patients with various forms of chronic ischemic heart disease leads to improvement various functional indicators. Trimetazidin introduction decreased angina attacks and physical activity breathlessness episodes. The received results confirm validity of inclusion this treatment in complex therapy of patients with chronic ischemic heart disease. **Conclusion.** Demonstrated, that even medium-term metabolic therapy in patients with various forms of chronic ischemic heart disease reduces symptoms of a disease, improves a functional condition of a myocardium and increases exercise tolerance.

Empty space

Key words: metabolic therapy, chronic ischemic heart disease, echocardiography.

Empty space

TEXT OF THE ARTICLE

Empty space

Transparency. The study did not have sponsorship. The authors are fully responsible for the submission of the final version of the manuscript

Empty space

Financial and other relationships declaration.

All authors participated in concept and design of the article and manuscript writing. The final version of the manuscript was approved by all authors. Authors did not receive fees for research.

Empty space

References

1. Oganov RG, Maslennikova GJa. Profilaktika serdechno-sosudistyh i drugih neinfekcionnyh zabolevanij – osnova uluchshenija demograficheskoj situacii v Rossii [Prevention of cardiovascular and other noninfectious diseases – a basis of improvement of a demographic situation in Russia]. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]. 2005; 3: 4-9.

2. Metelica VI. Spravochnik po klinicheskoj farmakologii serdechno-sosudistyh sredstv [Reference book on clinical pharmacology of cardiovascular medicines]. M: Medpraktika. 1996; 784 p.

3. Choukhnin EV, Amirov NB. Heart rate variability, the method and clinical application [The heart rate variability: method and clinical application]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2008; 1 (1): 72-78.

Empty space

© Н.Б. Амиров, Н.А. Цибульский, А.А. Морозова, О.Ю. Михопарова, О.Б. Ощепкова, 2016

Empty space

УДК 615.22

Empty space

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Empty space

АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ, ORCID ID : orcid.org/0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID : 7005357664, докт. мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минз-

драва России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-843-291-26-76, e-mail: namirov@mail.ru

ЦИБУЛЬСКИЙ НИКОЛАЙ АНАТОЛЬЕВИЧ, канд. мед. наук, доцент кафедры функциональной диагностики ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Муштары, 11

МОРОЗОВА АНАСТАСИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, врач-терапевт, отделения терапии ГАУЗ «Бугульминская ЦРБ», Россия, 423231, Бугульма, ул. Ленина, 96

МИХОПАРОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА, зав. кабинетом функциональной диагностики Клинического госпиталя МСЧ МВД по РТ, Россия, 420059, Казань, Оренбургский тракт, 132

ОЩЕПКОВА ОЛЬГА БОРИСОВНА, зав. отделением кардиологии Клинического госпиталя МСЧ МВД по РТ, Россия, 420059, Казань, Оренбургский тракт, 132

Empty space

Реферат. Цель исследования — оценка метаболической терапии у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) на примере препарата триметазидин в группах пациентов, имевших различные сочетания ХИБС: стабильную стенокардию напряжения (СтСтН), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), нарушения сердечного ритма (НСР), хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Оценивался клинический эффект лечения, переносимость длительной терапии, влияние лечения на состояние миокарда и его сократительную способность, функциональные и структурные параметры сердца, а также на переносимость дозированной физической нагрузки (ФН). **Материал и методы.** В исследовании приняли участие пациенты с диагнозом ИБС, подтвержденным данными клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования и наличием СтСтН как изолированной, так и в сочетании с другими формами ХИБС, такими как ПИКС, НСР и проводимость. Протокол исследования: первое обследование включало оценку клинических симптомов, стандартную ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ по стандартному протоколу с оценкой интегральной сократительной функции левого желудочка, тест с 6-минутной ходьбой. Оценивались частота приступов стенокардии, наличие одышки, перебоев в работе сердца. Определялись размеры камер сердца, толщина стенок и интегральная сократительная функция левого желудочка, масса миокарда, доплерографические показатели. Также оценивались нарушения ритма и проводимости, признаки ишемии миокарда. За период лечения проводились контрольные обследования. **Результаты и их обсуждение.** Применение метаболической терапии в комплексе со стандартным медикаментозным лечением у пациентов с ХИБС приводит к улучшению функциональных показателей. Назначение триметазидина оказало положительный эффект снижения частоты и тяжести приступов стенокардии, а также снижения выраженности одышки при физической нагрузке. Результаты подтверждают обоснованность включения данного лечения в комплексную терапию пациентов с ХИБС. **Заключение.** Установ-

лено, что среднесрочная метаболическая терапия у больных с различными формами ХИБС уменьшает выраженность симптомов заболевания, улучшает функциональное состояние миокарда и повышает толерантность к физической нагрузке.

Empty space

Ключевые слова: метаболическая терапия, хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС), эхокардиоскопия.

Empty space

ТЕКСТ СТРУКТУРИРОВАННОЙ СТАТЬИ

Empty space

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

Empty space

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

Empty space

Литература

1. Оганов, Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний — основа улучшения демографической ситуации в России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — № 3. — С. 4—9.

2. Метелица, В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств / В.И. Метелица. — М.: Медпрактика, 1996. — 784 с.

3. Чухнин, Е.В. Вариабельность сердечного ритма, метод и клиническое применение / Е.В. Чухнин, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. — 2008. — Т. 1, вып. 1. — С. 72—78.

Empty space

13. Dear colleagues! Due to the fact that the articles and information in articles published in the scientific journal «Journal of Modern Clinical Medicine», will be placed in the leading Russian and world bibliographic and reference publications, electronic information systems, including the deployment of electronic copies of the database scientific electronic library (SEL), presented on elibrary.ru, as well as included in one of the systems, Web of Science: Science Citation Index Expanded, Social Sciences Citation Index, Arts and Humanities Citation Index, Scopus, Web of Knowledge, Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, authors of original articles should provide free of charge to the Journal the right to use electronic versions of articles to comply with international rules for the publications and abstracts. Articles submission is considered as permission of the author on the free use of electronic versions of articles.

14. Articles did not prepare in accordance with current instructions will not be proceeded by the Editorial Board and will not be returned.

15. The cost of publication of one A4 page prepared with current instructions is 800 (eight hundred) Russian Rubles and includes costs related to the pre-press preparation of the articles (proofreading, layout, matching, postage to communicate with authors and reviewers). Receipt of payment (scan or photo of the slip) is sent along with the article.

Payment details:

ООО IMC «Contemporary Clinical Medicine» OGRN 1131690016677: INN/KPP 1655265546 / 165501001. Debit account 40702810462000021640 in branch «Bank of Tatarstan» № 8610 PAO «Sberbank», BIK 049205603. Correspondence account 30101810600000000603.

16. Publication for post-graduate students is free if PhD student is single author. A copy of PhD student's ID is required.

17. All author's emails are included in automatic electronic Issues delivery of the Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny Journal [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine].

18. Instructions for authors can be updated according to Russian Higher Attestation Committee, Web of Science and Scopus requirements. Please check the latest instructions on the web-site and in the last Issue.

19. Available **electronic subscription:** vskmjournal.org/ru/podpiska.html; vskmjournal.org/en/subscriptions.html

In case of any questions please contact the editorial board:

Amirov Nail Bagavovich (editor-in-chief), e-mail: namirov@mail.ru;

Vizel Alexander Andreevich (deputy editor-in-chief), e-mail: lordara@mail.ru;

Galyavich Albert Sarvarovich (deputy editor-in-chief), e-mail: agalyavich@mail.ru

Daminova Maria Anatolievna (responsible secretary of journal), e-mail: daminova-maria@yandex.ru;

Shaymuratov Rustem Ildarovich (computer support and web version), e-mail: russtem@gmail.com;

Ziganshina Arina Alxeevna (chief of international department), e-mail: arina.ksmu@gmail.com.

Contact us at: tel: +7(843)291-26-76, fax: +7(843)277-88-84, site: **www.vskmjournal.org**.

On the issue of registration of contracts and advertising in the journal please apply to head of contracts and advertising department of MMC «Modern Clinical Medicine» Amirova Renata Nailevna, 420043, Kazan, Vishnevsky str., 57-83, tel. 8-903-307-99-47, e-mail: renata1980@mail.ru.

Full information and full texts are available on open-access resources: **www.vskmjournal.org**, www.kgmu.kcn.ru, www.cyberleninka.ru, www.elibrary.ru, <https://twitter.com/vskmjournal>.

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ, НАПРАВЛЯЕМЫХ НА ПУБЛИКАЦИЮ В НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

1. Принимаются только рецензии от доктора наук — специалиста той области науки, которой посвящена статья и не являющегося руководителем или консультантом диссертационного исследования автора статьи. Подпись доктора наук должна быть заверена гербовой печатью организации, в которой работает рецензент. К статье могут прилагаться рецензии нескольких докторов наук.

2. Все статьи оцениваются рецензентами по следующим параметрам:

- оригинальность статьи;
- значимость статьи;
- качество статьи;
- способ представления материала;
- адекватность цитируемых источников;
- степень соответствия рубрикам журнала.

ПРИМЕРНАЯ СТРУКТУРА РЕЦЕНЗИИ НА СТАТЬЮ

В редакцию журнала «Вестник современной клинической медицины»

«__» _____ 20__ г.

РЕЦЕНЗИЯ

на статью: <авторы, название>

Статья посвящена решению актуальной задачи <...>

В ней рассматривается <...>; предлагается <...>

По статье можно сделать следующие замечания <...>

Статья содержит новые результаты, представляет интерес для специалистов в области <...> и может быть рекомендована к публикации в научном журнале «Вестник современной клинической медицины».

В случае отрицательного мнения рецензента о возможности публикации необходимо обоснование или рекомендации по доработке рукописи.

Должность, ученая степень, ученое звание

Подпись

Расшифровка подписи

Дата

О себе (рецензент) сообщаю:

Фамилия _____

Имя, отчество _____

Организация _____

Ученая степень _____

Звание, должность _____

E-mail _____@_____

Служ.тел. (с кодом города) _____

Факс (с кодом города) _____ моб. тел. или дом. тел. _____

Почтовый адрес (с индексом) _____

Личная подпись рецензента: _____

Уважаемые коллеги!

Направляя рецензию на статью для научного журнала «Вестник современной клинической медицины», вы тем самым удостоверяете, что данная статья содержит новые интересные результаты и заслуживает публикации.

Редакция журнала благодарит вас за сотрудничество.

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Том 10, выпуск 2, 2017

Научно-практический журнал

В авторской редакции

Обложка художника *С.Ф. Сафаровой*
Техническая редакция и верстка *Ю.Р. Валиахметовой*
Корректор *Н.А. Петрова*

Формат 60×84¹/₈. Подписано в печать 12.04.2017. Усл.печ.л. 10,46. Тираж 3000 экз. Заказ 17-56

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен издательством «Медицина» ГАУ РМБИЦ,
420059 Казань, ул. Хади Такташа, 125

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Volume 10, issue 2, 2017

Scientific-practical journal

Edited by authors

Cover's designer — *C.F. Safarova*. Technical editing — *Ju.R. Valiakhmetova*.
Page make-up — *Ju.R. Valiakhmetova*. Proofreader — *N.A. Petrova*

Format 60×84¹/₈. Signed for publication 12.04.2017. Conventional printer's sheet 10,46.
Circulation — 3000 copies. Order 17-56

Free price

Original make-up page is made by the publishing house «Medicina» of SAI RMLIC.
420059 Kazan, Khady Taktash str., 125

«ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»
ПОДПИСКА НА 2017 ГОД

Вестник современной
клинической медицины

ООО «ММЦ «Современная клиническая медицина»

Форма № ПД-4

1655265546

(ИНН получателя платежа)

40702810462000021640

(наименование получателя платежа)

049205603

БИК:

в

отделении «Банк Татарстан» № 8610 ПАО «Сбербанк»

(наименование банка получателя платежа)

30101810600000000603

Номер кор./сч. банка получателя платежа:

подписка на журнал «Вестник современной

клинической медицины» (2017 г.)

Ф.И.О. плательщика

(наименование платежа)

Адрес плательщика

Сумма платежа: руб. коп. Сумма платы за услуги: руб. коп.

Итого: руб. коп. " " 201 г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен. Подпись плательщика

Кассир

БЛАНК ЗАКАЗА

Я подписываюсь на 6 номеров журнала «Вестник современной клинической медицины», выходящие в 2017 г.

Сообщаю все необходимые сведения о себе для занесения в базу данных и доставки корреспонденции:

1. ФИО

2. Место работы, адрес, телефон

3. Должность

4. Специальность

Вестник современной
клинической медицины

ООО «ММЦ «Современная клиническая медицина»

Форма № ПД-4

1655265546

(ИНН получателя платежа)

40702810462000021640

(наименование получателя платежа)

049205603

БИК:

в

отделении «Банк Татарстан» № 8610 ПАО «Сбербанк»

(наименование банка получателя платежа)

30101810600000000603

Номер кор./сч. банка получателя платежа:

подписка на журнал «Вестник современной

клинической медицины» (2017 г.)

Ф.И.О. плательщика

(наименование платежа)

Адрес плательщика

Сумма платежа: руб. коп. Сумма платы за услуги: руб. коп.

Итого: руб. коп. " " 201 г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен. Подпись плательщика

Квитанция
Кассир

Адрес доставки:

1. Индекс

2. Район, регион, область

3. Город

4. Улица

5. Дом корпус

квартира/офис

6. Телефон